

Update on Rupatadine in the management of allergic disorders

Actualización sobre Rupatadina para el manejo de las enfermedades alérgicas

J. Mullol¹, J. Bousquet², C. Bachert³, G. W. Canonica⁴, A. Gimenez-Arnau⁵, M. L. Kowalski⁶, F. E. R. Simons⁷, M. Maurer⁸, D. Ryan⁹ & G. Scadding¹⁰

¹Unitat de Rinologia i Clinica de l'Olfacte, Servei d'ORL, Hospital Clínic, Clinical & Experimental Respiratory Immunoallergy, IDIBAPS, Barcelona, Spain; ²University Hospital Arnaud de Villeneuve and INSERM, Montpellier, France; ³Department of Oto-Rhino-Laryngology, Upper Airway Research Laboratory (URL), Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁴Department of Internal Medicine, Respiratory Diseases and Allergy Clinic, University of Genoa, Genoa, Italy; ⁵Department of Dermatology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain; ⁶Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ⁷Department of Pediatrics and Child Health, and Department of Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, Canada; ⁸Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charit_e, Charit_e – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁹University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ¹⁰Department of Allergy and Rhinology, Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, London, UK.

Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, Simons FER, Maurer M, Ryan D, Scadding G. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. Allergy 2015; 70: 1–24.

Comentario: Alfonso del Cuvillo Bernal
Unidad de Rinología y Asma
UGC Otorrinolaringología
Hospital de Jerez, Cádiz
E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas son las enfermedades crónicas más frecuentes y aunque en la mayor parte de los casos no ponen en peligro la vida de los pacientes que la sufren, se ha demostrado que afectan de forma importante a nivel individual y socioeconómico, por el gran impacto que causan sobre el bienestar de los pacientes¹. Los medicamentos antihistamínicos continúan siendo la primera línea de tratamiento para las enfermedades alérgicas y en la mayoría de los estudios epidemiológicos se demuestra que son los medicamentos más empleados y preferidos por los pacientes².

La Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación y también antagonista del PAF, de investigación española, aprobado para su uso en las principales enfermedades alérgicas y comercializado en la mayoría de los países de Europa, América y Asia, que acumula un ingente número de estudios de investigación en todos sus aspectos, desde su mecanismo de acción y farmacología, hasta eficacia, calidad de vida y seguridad desde el punto de vista de ensayos clínicos, metanálisis y estudios en condiciones de vida real, lo que la convierte en uno de los antihistamínicos mejor estudiados de todos los disponibles en la actualidad. En 2008 se publicó una completa revisión³ en el mismo suplemento de la revista *Allergy* que se actualiza ahora en la misma publicación que se comenta a continuación, en la que líderes de opinión de renombre internacional revisan todo este conocimiento.

METODOLOGÍA

El artículo, publicado como suplemento de la prestigiosa revista *Allergy*, realiza una revisión narrativa muy minuciosa y bien estructurada, en la que se abordan todas las novedades que se han ido publicando desde la anterior revisión de 2008, pivotando y dando respuesta a las necesidades expuestas en las principales guías europeas^{4,5} sobre el manejo de las enfermedades alérgicas más frecuentes: Rinitis y Urticaria, para las que rupatadina tiene indicación.

RESULTADOS

En la introducción se recalca la importancia de la rinitis alérgica y la urticaria como enfermedades crónicas muy prevalentes y con gran impacto sobre la calidad de vida y a nivel socioeconómico. A continuación el artículo se estructura en apartados que van desgranando el conocimiento más actual en torno a estos trastornos alérgicos y el papel de la rupatadina en su manejo. Se comienza por una actualización de la fisiopatología de la reacción inflamatoria en rinitis alérgica y urticaria, incidiendo en la importancia de los múltiples mediadores y de la relevancia del factor activador de plaquetas (PAF), omnipresente tanto en la fase inicial como en la tardía, que caracterizan al desarrollo de la reacción alérgica.

El apartado dedicado a farmacología clínica de la rupatadina actualiza el conocimiento más reciente de sus propiedades farmacodinámicas y mecanismo de acción, subrayando su elevada potencia como antihistamínico y como inhibidor de los receptores del PAF, mecanismo de acción específico y diferencial de rupatadina frente a otros antihistamínicos. Así mismo se comentan las acciones antiinflamatorias/antialérgicas adicionales de rupatadina inhibiendo otros mediadores relevantes en la inflamación alérgica, como son la interleuquina (IL)-6, IL-8, IL-10 e IL-13, así como el factor de necrosis tumoral. Se subraya el conocimiento extenso con respecto al perfil farmacocinético de rupatadina, por el que se ha demostrado una buena correlación entre la concentración del fármaco y su efecto inhibitorio sobre las áreas de eritema cutáneo con una dosis cada 24 horas. También se comentan los datos farmacocinéticos tras dosificación oral en niños de 2 a 11 años y cómo ajustar la dosis en función de estos. Con respecto a las interacciones con otros fármacos se señalan las ya conocidas con los fármacos que se metabolizan a través de vías microsomales oxidativas sobre todo las relacionadas con la enzima CYP3A4 (ketoconazol y eritromicina, por ejemplo) subrayándose que no se observaron en los estudios realizados efectos adversos clínicamente relevantes, recomendándose aún así no administrar conjuntamente. Se recalcan los múltiples estudios realizados de administración conjunta con alcohol, benzodicepinas y otros fármacos y alimentos, sin que se obtengan efectos adversos relevantes.

El siguiente apartado del artículo revisa las novedades publicadas desde el anterior trabajo de revisión de rupatadina de 2008, en cuanto a eficacia clínica de la rupatadina en rinitis alérgica, resaltándose la publicación de una revisión con una evaluación mediante metanálisis de la eficacia de rupatadina para el tratamiento de la rinitis alérgica en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, en la que se concluyó que rupatadina presenta una eficacia de larga duración con una dosificación única, a la vez que un inicio rápido de acción, confiriéndole el máximo nivel de respaldo como evidencia científica. Por otro lado se revisan los múltiples ensayos clínicos comparativos en los que rupatadina se mostró tan eficaz como desloratadina, cetirizina, loratadina y ebastina y superior a levocetirizina para reducir los síntomas alérgicos en pacientes adultos/adolescentes con rinitis alérgica estacional (RAE) o en rinitis alérgica perenne (RAP). En rinitis alérgica persistente (PER), la nueva clasificación recomendada en las guías clínicas actuales, se subraya que la rupatadina fue significativamente más eficaz que el placebo en adultos y niños de 6 a 11 años, a diferencia de cetirizina, siendo el primer estudio publicado en niños con PER hasta la fecha. También se comentan los estudios publicados recientemente que analizan la eficacia de rupatadina 10 mg para reducir los síntomas nasales (incluida la congestión nasal) y oculares en los pacientes con RAE o PER tras provocación nasal específica con alérgenos o inespecífica con PAF.

Otra sección del artículo se dedica a revisar las publicaciones más recientes en torno a la eficacia clínica de la rupatadina en la urticaria, comenzando con un resumen de las recomendaciones

de clasificación y tratamiento recogidas en la actualización de la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO sobre la urticaria, en la que se diferencia entre urticaria crónica espontánea e inducible y por primera vez se recomienda evitar el tratamiento con antihistamínicos de primera generación frente a la posibilidad de aumentar hasta cuatro veces la dosis del antihistamínico de segunda generación, aunque se recalca la necesidad de realizar más estudios en esta dirección. Con respecto a la rupatadina, se concluye en el artículo que en urticaria crónica espontánea los estudios han demostrado una eficacia significativamente mayor que el placebo en reducir los síntomas, siendo la dosis de 20 mg la que redujo la puntuación de síntomas en un 75% o más, en un porcentaje mayor de pacientes, respaldando la recomendación de la guía antes mencionada. También se subraya en el artículo la mayor eficacia de rupatadina frente a comparadores activos como cetirizina, desloratadina o levocetirizina, para mejorar los síntomas de la urticaria.

Con respecto al tratamiento de la urticaria crónica espontánea en el niño, se recogen en el artículo los trabajos que han permitido mostrar la eficacia de rupatadina para los pacientes en edades de 2 a 11 años con esta enfermedad.

Por último, con respecto al tratamiento de otras formas de urticaria, se mencionan en el artículo los trabajos publicados en cuanto a la eficacia de rupatadina en urticaria adquirida por frío, en prurito asociado a la picadura de mosquito o en los síntomas

cutáneos de los pacientes afectos de mastocitosis cutánea.

La antepenúltima sección del artículo se dedica a revisar el efecto de la rupatadina sobre el bienestar y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades alérgicas, concluyéndose de los estudios publicados, que rupatadina contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos, adolescentes y niños que sufren de rinitis alérgica, de forma mantenida incluso en los pacientes con PER, medida mediante cuestionarios específicos como el ESPRINT-15, un cuestionario desarrollado para pacientes hispanohablantes. Asimismo, en pacientes adultos, los efectos de rupatadina fueron superiores a los de otros antihistamínicos como desloratadina o levocetirizina para mejorar la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica. Por otro lado, también se recoge en el artículo los resultados positivos obtenidos con rupatadina en la mejoría de la calidad de vida de los niños de 2 a 11 años con urticaria crónica espontánea o de adultos con mastocitosis cutánea.

En las páginas finales se dedica una sección a revisar las publicaciones que evalúan la efectividad de rupatadina en condiciones de práctica diaria, lo que actualmente se denominan estudios de vida real, que están adquiriendo una gran relevancia en los últimos años para analizar la utilidad real de las intervenciones en salud, complementando la información que aportan los ensayos clínicos. En el artículo se refleja como rupatadina durante 4 o 6 semanas consiguió reducir significativamente el porcentaje de pacientes con

enfermedad moderada-grave, aumentando el de pacientes con enfermedad leve, en pacientes con RAI (intermitente) o PER en estudios observacionales en los que se utilizó rupatadina en condiciones de práctica clínica diaria.

La última sección del artículo se dedica a revisar los datos de tolerabilidad y seguridad de la rupatadina, subrayándose que hasta la fecha de publicación más de 4.000 pacientes (adultos y niños de 2 a 11 años) y adultos sanos habían sido expuestos a rupatadina en estudios clínicos, en dosis desde 2 a 100 mg, en periodos de tiempo de hasta más de un año, sin informarse de efectos adversos relevantes, sin diferencias frente a placebo y con un buen perfil de tolerabilidad. No se han informado efectos adversos cardiovasculares ni sobre la repolarización cardíaca (relevante en algún antihistamínico de 2ª generación previo), confirmándose una relación riesgo beneficio favorable.

Se concluye en el artículo que el papel terapéutico de rupatadina extraído de un ingente cuerpo de evidencia se basa en el cumplimiento de los principales requisitos señalados por los expertos responsables de la elaboración de la Guía ARIA, entre los que cabe destacar la correcta investigación en niños, las propiedades antiinflamatorias adicionales, los estudios realizados en condiciones de vida real, los efectos sobre los síntomas individuales más molestos como la obstrucción nasal, el estudio comparativo frente a otros antihistamínicos o el estudio del uso de diferentes dosis para patologías como la urticaria.

COMENTARIO FINAL

En las últimas décadas la investigación en torno a los antihistamínicos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas se ha visto reducida de forma importante, probablemente porque se han desarrollado fármacos con un nivel de eficacia y seguridad tan elevado que se han alcanzado las máximas expectativas en el desarrollo de este tipo de fármacos con la tecnología hoy disponible.

Sin embargo existen múltiples fármacos antihistamínicos, sobre todo los de primera generación, que siguen siendo los más utilizados, de los que existen pocos estudios y su nivel de conocimiento en cuanto a eficacia, y lo que es más importante, su seguridad, es aún muy limitado.

Dada la inconmensurable cantidad de pacientes que sufren de enfermedades alérgicas en el mundo, la gran afectación que estas enfermedades determinan a nivel individual y socioeconómico, sobre todo en sus formas más graves, y la gran variedad de fármacos disponibles para su manejo, creo que es importante disponer de este tipo de revisiones, en las que se ofrece una perspectiva global del gran esfuerzo investigador realizado con algunos de estos fármacos, de manera que los mejor respaldados científicamente debieran ser los más recomendados para su uso.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39.
2. Navarro A, Valero A, Rosales MJ, Mullol J. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):363–9.
3. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy*. 2008;63(Suppl 87):5–28.
4. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):327–34.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–87.