

BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

Effects of Rupatadine on Platelet-Activating Factor–Induced Human Mast Cell Degranulation Compared With Desloratadine and Levocetirizine (The MASPAF Study)

Efectos de la rupatadina sobre la degranulación de los mastocitos humanos desencadenada por el Factor Activador de las Plaquetas, en comparación con Desloratadina y Levocetirizina (Estudio MASPAF)

Muñoz-Cano R^{1,2}, Ainsua-Enrich E³, Torres-Atencio I⁴, Martín M³, Sánchez-López J^{1,2}, Bartra J^{1,2}, Picado C^{1,2,5}, Mullol J^{2,5,6*}, Valero A^{1,2,5*}

¹Unitat d'Al·lèrgia, Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Hospital Clínic and Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

²Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

³Biochemistry Unit, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

⁴Pharmacology Department, School of Medicine, Universidad de Panamá, Panamá

⁵Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Catalonia, Spain

⁶Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Oto-rino-laringologia, Hospital Clínic and Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

*Ambos autores han tenido responsabilidades similares como autor senior.

Muñoz-Cano R^{1,2}, Ainsua-Enrich E³, Torres-Atencio I⁴, Martín M³, Sánchez-López J^{1,2}, Bartra J^{1,2}, Picado C^{1,2,5}, Mullol J^{2,5,6*}, Valero A^{1,2,5*}. Effects of Rupatadine on Platelet-Activating Factor–Induced Human Mast Cell Degranulation Compared With Desloratadine and Levocetirizine (The MASPAF Study). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(3): 161-168.

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

INTRODUCCIÓN

Los antihistamínicos no sedantes y sin efectos cardíacos son la primera línea del tratamiento para las enfermedades alérgicas, según la mayor parte de las guías clínicas y documentos de consenso actuales¹.

En un documento ya clásico, un panel de expertos acordó cuales deberían ser las características ideales del antihistamínico óptimo para el tratamiento de estas enfermedades². Entre ellas se destacaban las propiedades anti-inflamatorias/antialérgicas como un beneficio adicional al antagonismo de las acciones de la histamina. El efecto anti-inflamatorio/antialérgico debe demostrarse tanto in vitro como in vivo. El antihistamínico con cualidades antialérgicas demostraría superioridad frente a un comparador sin estas propiedades y reflejaría esta acción en la máxima expresión clínica de la inflamación crónica, como es la obstrucción nasal.

La rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria, que ha demostrado efectos antialérgicos/antiinflamatorios como la inhibición de la secreción de citoquinas, siendo una de sus propiedades antialérgicas más relevantes y diferencial la capacidad para antagonizar los efectos del Factor Activador de las Plaquetas (PAF), demostrada en estudios farmacológicos tanto in vitro como in vivo, en animales y en humanos³.

El PAF es un importante mediador lipídico de la reacción alérgica, implicado en la patogenia de la rinitis y el asma alérgicos

y en la anafilaxia, que realiza su acción fundamentalmente sobre los eosinófilos y los mastocitos⁴.

El objetivo del artículo seleccionado para comentar, es evaluar la capacidad de la rupatadina para inhibir la degranulación de los mastocitos inducida por PAF y comparar este efecto con el que tienen desloratadina y levocetirizina.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio experimental in vitro, en el que se utiliza un modelo de experimentación basado en la medición de mediadores mastocitarios, utilizando pruebas de liberación de beta-hexosaminidasa e histamina, en la línea celular de mastocitos humanos LAD-2 y en mastocitos pulmonares (en estos en menor medida debido a su limitada viabilidad) incubados con los antihistamínicos a estudiar y con sustancias con efecto conocido anti-PAF.

Las variables de eficacia fueron además de la liberación de beta-hexosaminidasa y la liberación de histamina (ELISA), la movilización del calcio (midiendo el calcio libre), la expresión del receptor del PAF (mediante western blot con anticuerpos contra el receptor del PAF en membranas de electroforesis de los lisados de los mastocitos), y por último, un test de viabilidad celular para asegurar la integridad de los cultivos celulares expuestos a los antihistamínicos y los antagonistas PAF.

RESULTADOS

Sólo rupatadina y desloratadina indujeron un moderado incremento de la mortalidad celular respecto de los demás en el test de viabilidad. Por primera vez se han descrito la expresión de receptores del PAF en la línea de mastocitos celulares humanos LAD-2. También se corroboraron los hallazgos previos de esta expresión del receptor del PAF en mastocitos pulmonares.

Se demostró la eficacia del modelo de experimentación calibrando la respuesta al PAF a diferentes dosis y tiempos de incubación sobre LAD-2 (control positivo) corroborada con la respuesta dependiente de dosis en la movilización del calcio. Se estudió de la misma manera un fármaco anti-PAF activo (CV6209) y dos inactivos (WEB2086 y BN52021) en el modelo, tanto en LAD-2 como en mastocitos pulmonares.

Con respecto a los antihistamínicos, la rupatadina demostró efectos significativos frente al control inhibiendo la degranulación inducida por el PAF en LAD-2 y mastocitos pulmonares, medidos mediante la inhibición de liberación de beta-hexosaminidasa y de histamina. La levocetirizina sólo consiguió resultados significativos en la variable liberación de histamina en LAD-2 pero no en el resto y desloratadina no mostró ninguna inhibición de la degranulación de los mastocitos (ni en LAD-2 ni en mastocitos pulmonares en ninguna de las variables de eficacia).

COMENTARIO FINAL

Se trata de un estudio para valorar las características intrínsecas de rupatadina en cuanto a su efecto anti-PAF frente a otros competidores, antihistamínicos de segunda generación coetáneos, en sus cualidades adicionales a la actividad antihistamínica. Se utiliza un modelo bien establecido para estudiar los mastocitos humanos y el trabajo permite profundizar en el conocimiento de este modelo al demostrar por primera vez la presencia de receptores del PAF en LAD-2 así como que los efectos del PAF están mediados por la activación de estos receptores.

Al tratarse de un estudio realizado en un modelo experimental *in vitro*, los autores subrayan en la discusión las diferencias observadas con respecto a otros estudios similares, sobre todo en cuanto a las concentraciones de antihistamínicos con las que se incuban las líneas celulares y en cuanto a las sustancias con las que se estimula la liberación de histamina (PAF frente a A23187, Con A, anti-IgE, Sustancia P en los otros estudios presentados).

Tanto desloratadina como levocetirizina han documentado, sobre todo *in vitro*, efectos antialérgicos adicionales al antihistamínico. En este estudio se sugiere que desloratadina los debe realizar por otra vía diferente del PAF al carecer de acción anti-PAF y levocetirizina tiene una acción anti-PAF mucho menos intensa que rupatadina, estudiada por primera vez en este trabajo, según refieren los autores.

Por último, los autores destacan en la discusión que las concentraciones necesarias para disminuir la activación de los mastocitos son mayores in vitro que in vivo y que el medio de los cultivos celulares no reproduce las condiciones in vivo, por lo que es necesario el estudio de las dosis necesarias para estos efectos en condiciones reales.

En conclusión, rupatadina ha demostrado una actividad anti-PAF in vitro en mastocitos humanos, en menor medida levocetirizina y ausente en desloratadina, lo que concuerda bien con sus efecto clínico en rinitis, habiéndose demostrado una reducción de los síntomas nasales inducidos por PAF con rupatadina pero no con levocetirizina en estudios clínicos en pacientes⁵.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 [En prensa]
2. Holgate ST, Canonica GW, F. Estelle R. Simons, Taghialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): Present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305–24.
3. Mulla J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2015;70(s100):1–24.
4. Pałgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(4):584–9.
5. Muñoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, Sánchez-López J, Doménech A, Bartra J, et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):43.