

# LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024



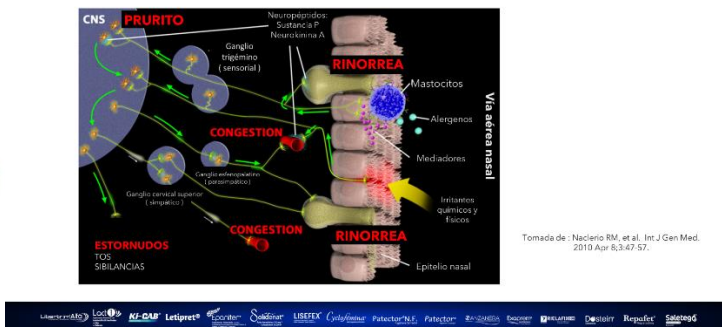
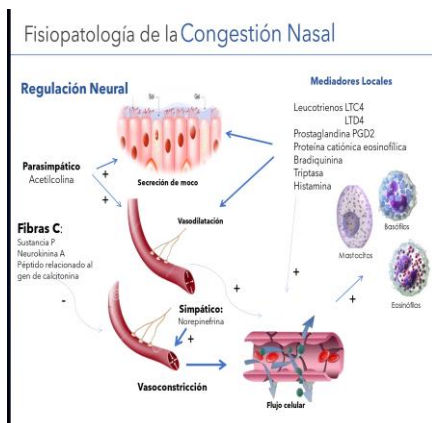
Ponente: **Dr. Carlos de la Torre González**  
 Tema: *¿Histamina y PAF amigo o enemigo en la congestión nasal?*

- **La obstrucción nasal (ON)** se define como la percepción subjetiva de molestia o dificultad en el paso del aire a través de las fosas nasales.
- Se piensa que esta sensación se genera fisiológica o patológicamente en los receptores sensoriales del trigémino de la mucosa nasal.

**Los términos obstrucción y congestión nasal pueden usarse como sinónimos**, aunque obstrucción generalmente se refiere a la sensación subjetiva de bloqueo irreversible.

**Congestión Nasal: 30-40 % de la Población general.**

-Etiología puede ser **multifactorial** - Afecta la calidad de vida (CV), predispone y **exacerba las enfermedades de las VAI** -Altera el descanso nocturno, disminuye la eficiencia del trabajo y **agrava la apnea del sueño**.

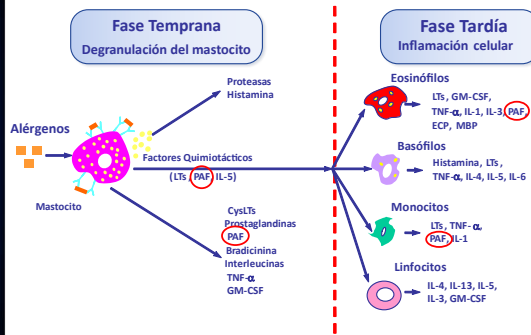


## Congestión nasal (CN)

Inflamación Mucosa → Ejemplos: **1 Rinitis Alérgica** **2 Rinosinusitis** **3 Pólipos**  
 En la RA, la CN afecta al 80% de los pacientes y es el síntoma principal en el 50%-75% de los casos.



## Cascada Alérgica Inflamatoria



La inflamación alérgica no depende únicamente de la histamina

### ¿Qué es el PAF?

#### Éster fosfolipídico obtenido a partir de la membrana plasmática

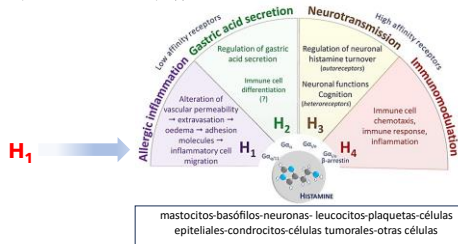
- Vida media corta ( 3-13 minutos )
- Se degrada a través de la PAF-AH
- En las enfermedades alérgicas existe déficit de PAF-AH:

#### Aumento en los niveles plasmáticos de PAF

- **El PAF es el inductor más fuerte de la permeabilidad vascular**
- Modula otros componentes del proceso inflamatorio
- (degranulación del mastocito, quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, producción de citocinas como GM-CSF, IL 5, IL-6, IL-8 y TNFα y expresión de moléculas de adhesión).

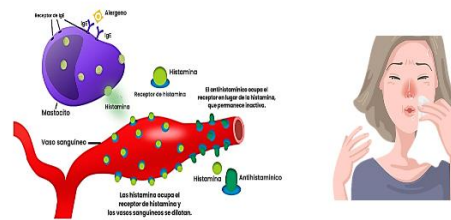
#### Los receptores H<sub>1</sub> median la respuesta alérgica

Tiligada E, et al. Br J Pharmacol. 2020 Feb;177(3):469-489.



#### Los antihistamínicos tienen en común su capacidad para bloquear la actividad del receptor H<sub>1</sub>

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

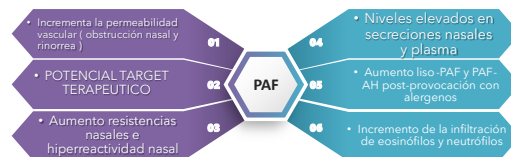


## Receptores de histamina y RA

- Los receptores H1 y H4 son dianas importantes en el tratamiento de la RA.
- Únicamente están disponibles los anti-H1.

#### El PAF está implicado en la fisiopatología de la RA

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

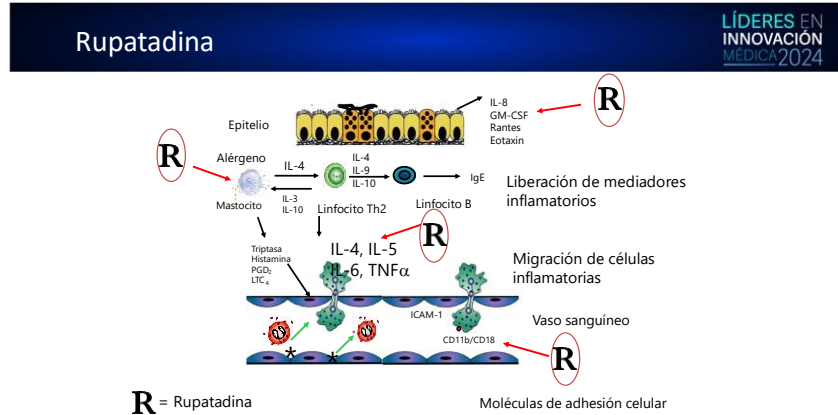


- **Antagonistas del PAF:**
- solo estudios en animales

Muñoz Cano et al. J Clin Med 2019; 8:1338

# Rupatadina

Nueva entidad química del grupo de derivados de la N-alquilpiridina  
 Potente actividad dual: -Antihistamínica (piperidinilo)  
 -Antagonista del Factor Activador de Plaquetas (PAF) (lutidinilo).



## Rupatadina: efectos de los antihistamínicos

Incremento de potencia	Antihistamínicos	Mean IC <sub>50</sub> nM (95% confidence interval)	Potencia relativa (conc. Requerida para producir un efecto equivalente a la rupatadina)
↑	<b>Rupatadine</b>	<b>3.8 (3.1 – 4.6)</b>	<b>1</b>
	Chlorpheniramine	6.1 (4.6 – 8.0)	1.6
	Ketotifen	21 (12 – 38)	5.5
	Cetirizine	90 (58 – 140)	23.7
	Clemastine	231 (136 – 391)	60.8
	Hydroxyzine	276 (199 – 382)	72.6
	Loratadine	286 (170 – 480)	75.3
	Terfenadine	362 (258 – 508)	95.3

Merlos M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997;280:114-21.

## Rupatadina Efectos Anti PAF

Droga	Plaquetas lavadas de conejo		Plasma humano rico en plaquetas	
	Mean IC <sub>50</sub> μM (95% interval de confianza)	Relative potency conc. requerida para producir un efecto equivalente a rupatadina	Mean IC <sub>50</sub> μM (95% interval de confianza)	Relative potency conc. requerida para producir los efectos equivalentes de la rupatadina
WEB-2086	0.017 (0.014 – 0.021)	0.085	0.11 (0.1 – 0.12)	0.16
Ginkgolide-B	0.037 (0.024 – 0.057)	0.185	Not tested	Not tested
<b>Rupatadine</b>	<b>0.20 (0.17 – 0.24)</b>	<b>1</b>	<b>0.68 (0.5 – 0.92)</b>	<b>1</b>
Loratadine	32 (24 – 43)	160	> 200	> 290
Ketotifen	> 100	> 500	Not tested	Not tested
Mepyramine	> 100	> 500	Not tested	Not tested
Terfenadine	> 100	> 500	Not tested	Not tested

## Eficacia en adultos

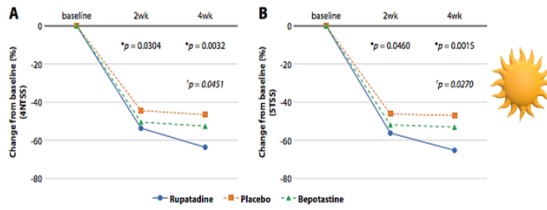
### Rinitis Alérgica: Varias publicaciones demuestran la eficacia en adultos

- Estudios aleatorizados
  - Estudios doble ciego
  - Estudios controlados con placebo
  - Estudios comparativos con otros antihistamínicos
- Revisión sistemática.

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

Tae-Bin Won,<sup>1,2</sup> Hyung-Gu Kim,<sup>3</sup> Jeong-Wan Kim,<sup>1</sup> Jin-Kook Kim,<sup>4</sup> Young-Hyo Kim,<sup>5</sup> Soo-Wan Kim,<sup>6</sup> Hye-Yeol Kim,<sup>7</sup> Dae-Woo Kim,<sup>8</sup> Sung-Wan Kim,<sup>9</sup> Chang-Hoon Kim,<sup>10</sup> Chae-Seo Rhee<sup>1</sup>

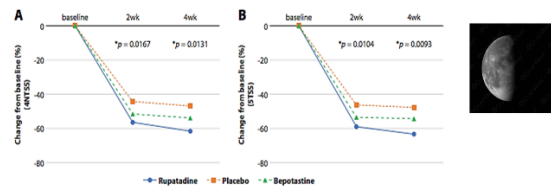
## Resultados



A. Cambios matutinos a partir de la basal [ reflectivos 12 hrs ] en 4NTSS.  
B. Cambios en 5TSS [ incluye síntomas oculares ]. \* valor de p de rupatadina vs placebo. † valor de p de bepotastina vs placebo.



## Resultados



A. Cambios nocturnos a partir de la basal [ reflectivos 12 hrs ] en 4NTSS.  
B. Cambios en 5TSS [ incluye síntomas oculares ]. \* valor de p de rupatadina vs placebo.



## Resumen de eventos adversos

	Rupatadina (N=100)	Placebo (N=101)	Bepotastina (N=100)
AE	10	13	11
Serious AE	1	1	1
GI disorder	4	3	10
Nasopharyngitis	1	4	2
Dry nose, eye	1	0	2
Others	3	5	6
Total	20	26	32
SAE	0	1	2
Serious SAE	0	1	1
GI disorder	0	0	1
Nasopharyngitis	0	0	1
Dry nose, eye	0	0	1
Others	0	1	0
Total	0	2	5

AE= evento adverso, ADR= reacción adversa al medicamento, SAE= evento adverso serio, SADR= reacción adversa seria.



## Rupatadina. ¿ 10 o 20 mgs ?

Allegri Asthma & Clinical Immunology

RESEARCH Open Access

Higher efficacy of rupatadine 20 mg and 10 mg versus placebo in patients with perennial allergic rhinitis: a pooled responder analysis

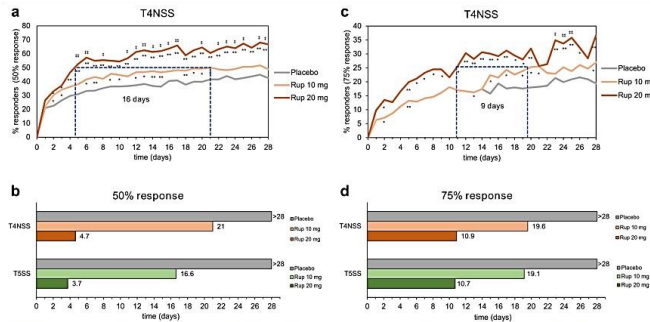
Antonio Valero<sup>1</sup>, Maki Izquierdo<sup>2</sup>, Marek L. Kowalski<sup>3</sup>, Glenn K. Scadding<sup>4</sup>, Jean Bouquet<sup>5</sup> and Joaquim Mullol<sup>1,2\*</sup>

## Rupatadina. ¿ 10 o 20 mgs ?

Evolución de las puntuaciones de síntomas compuestos con rupatadina 10 mg o 20 mg vs placebo.

Los datos se expresan como el cambio a partir de la basal durante 28 días de tratamiento para (a) T4NSS o (b) T5SS.

## Tiempo para lograr una reducción del 50% y del 75% en T4NSS o T5SS después del tratamiento con rupatadina 10 mg o 20 mg vs placebo



Valero A, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 Apr 23;16:29.



**Conclusión:** -Este estudio sugiere que la rupatadina es el más eficaz en el tratamiento de pacientes con RA entre los múltiples antihistamínicos H1 orales. -20 mg funcionan mejor que 10 mg de rupatadina.

# Rupatadina en niños

## Eficacia de los AH en pacientes pediátricos con RA

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

	CETIRIZINA	LEVOCETIRIZINA	DESLORATADINA	FOXOFENADINA	RUPATADINA	BILASTINA	EBASTINA
<b>Clasificación clásica RA estacional (RAE)</b>							
Niños 2 – 5 años	ND	ND	ND	ND	<b>N=44 ( Santamaría 2018)</b>	ND	ND
Niños 6 – 11 años	N= 209 (Peakman 1997)	N= 177 ( De Blic, 2005)	Prospectivo N= 37 ( Dardar, 2007 )	N= 875 ( Graft, 2001) N= 935 ( Wahn,2003) N= 1110* ( Meltzer,2004)	<b>N=11 ( Izquierdo,2009 )</b>		
<b>Clasificación ARIA RA intermitente (RAI)</b>							
<b>RA Perenne ( RAP )</b>							
Niños 2 – 5 años	N=60 ( Chen ST,2006)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Niños 6-11 años	N=328 ( Jobst S, 1994)	N=306 ( Potter,2005)	ND	Mix RAS/RAP Ngamphaiboon,2005)	ND		
<b>RA persistente</b>							
Niños 6-11 años	ND	N=40 ( Marcucci, 2011)	ND	ND	<b>N=360 ( Potter,2013)</b>	ND	ND
<b>12-17 años** (adolescentes incluidos en estudios de adultos)</b>	ND	ND	RA intermitente, N= 547 ( Bousquet, 2009)	ND	<b>3 estudios. N= 241 ( Mion, 2009 ) N= 736 ( Fantin, 2008) N= 324 ( Valero, 2009 )</b>	RAE/RAP=1404 (Bachert 2009) ( Kuna 2009) ( Sastre 2012)	RAE/RAP Bousquet,1999 ( De Molina 1989)

## Seguridad de los AH a través de estudios clínicos en niños

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

	Cetirizina	Levocetirizina	Desloratadina	Fexofenadina	Rupatadina	Bilastina	Ebastina
<b>6/12 – 2 años</b>	Prospectivo. N= 817 ( Simons, 2002 )*	Prospectivo. N=510 ( Simons, 2007 )**	N=131 ( Lutsky, 2004)	ND	ND	ND	ND
<b>Niños 2 – 5 años</b>	ND	ND	N=111 ( Bloom,2004)	N=50 ( Segall,2008) N=453 ( Milgrom, 2007)	<b>N=660 Análisis agrupado, 2-11 años+</b>	<b>N=509 Análisis agrupado. Novak (2016)</b>	ND
<b>Niños 6 – 11 años</b>	ND	ND	N=120 ( Bloom, 2004)				ND

+ On file

\*ETAC STUDY: Early treatment of the Atopic Child 12-24 meses ( 18 meses de seguimiento de seguridad)

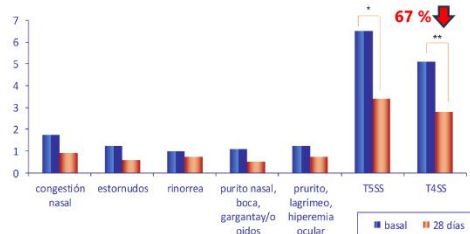
\*\* EPAAC STUDY: Early Prevention of Asthma in Atopic Children 12-24 meses ( 18 meses de seguimiento de seguridad)

1. Simons FE. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2 Pt 1):433–440. 2. Simons FE. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18 (6):535–542. 3. Bloom M, et al. Curr Med Res Opin. 2004;20(12):1959–1965. 4. Segall N, et al. Allergy Asthma Proc. 2008;29(4):380–385. 5. Bachert C, et al. Allergy. 2009;64(1):158–165. 6. Novak Z, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(5):493–498.

## Rupatadina en niños de 6-11 años con RA

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

Rupatadina mejoró los síntomas de RA en niños ( fase IIa) después de 4 semanas de administración



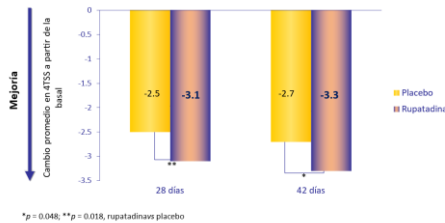
\*p = 0.041; \*\*p = 0.021, rupatadina (4 semanas) vs basal  
TSS = puntuación de síntomas totales

Izquierdo I, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20(Suppl 20):2.



## Niños de 6-11 años de edad con RA persistente

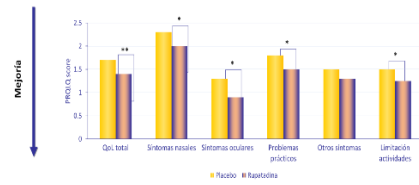
Resultados: Rupatadina mejora significativamente los síntomas nasales en niños (T455)



\*p = 0.048; \*\*p = 0.018, rupertadinas placebo

Potter P, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):144-50.

Resultados: Rupatadina mejora la calidad de vida (QoL) a las 4 semanas en niños con RA persistente



\*p < 0.05; \*\*p < 0.01, rupertadina vs placebo

Potter et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(3):144-50.

Rupatadina en niños de 2 - 5 años

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

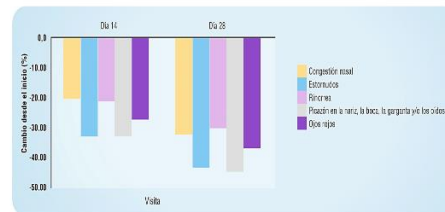
Journal of Asthma and Allergy

Open Access Full Text Article

Rupatadine oral solution for 2–5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study

Santamaría E, et al. *J Asthma Allergy*. 2018 Sep 4;11:225-231.

Porcentaje de cambio desde el inicio de la puntuación diaria de los síntomas (PDS) y al día 14 y 28



Santamaría E, et al. *J Asthma Allergy*. 2018 Sep 4;11:225-231.

## Interacciones Farmacológicas

Por CYP3A4 (interacciones con inhibidores):

- Eritromicina (incremento de 2 a 3 veces en su concentración)
- Ketoconazol (incremento hasta 10 veces en concentración)
- Azitromicina no afecta la concentración/exposición de rupatadina.
- Jugo de toronja: La administración concomitante con jugo de toronja aumentó 3.5 veces la exposición sistémica a rupatadina.

## Duración del tratamiento

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

### Levocetirizina – estudio XPERT.

- Multicéntrico, **adultos con RAP**, doble ciego controlado con placebo. **6 meses de tratamiento**.
- El tratamiento continuo mostró ser más eficaz que a demanda en los síntomas nasales. Mayor somnolencia que placebo (6.8 vs 1.8 %).
- (EPAAC) Study : Seguridad de levocetirizina en niños atópicos de **12-24 meses de edad** vs placebo, **durante 18 meses**. Se confirmó la seguridad a largo plazo de la levocetirizina en niños pequeños con alergia.

### Rupatadina – Programa SPRINT

- Multicéntrico, evalúa rupatadina, cetirizina y placebo. **Adolescentes y Adultos con RA perenne**. Posteriormente se realizó un ensayo clínico multicéntrico, abierto de **12 meses de duración** para demostrar seguridad y tolerabilidad.

### Desloratadina. Estudio ACCEPT-2

- Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupo paralelo, multinacional de desloratadina en el tratamiento de sujetos con rinitis alérgica **persistente**. **85 días de duración** . **Pacientes ≥ 12 años**.