

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024



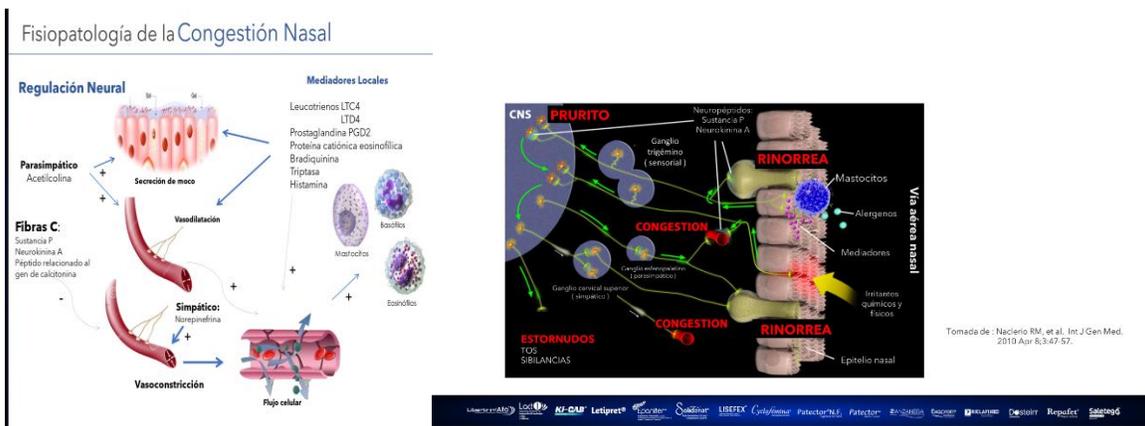
Ponente: **Dr. Carlos de la Torre González**
 Tema: *¿Histamina y PAF amigo o enemigo en la congestión nasal?*

- **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**.

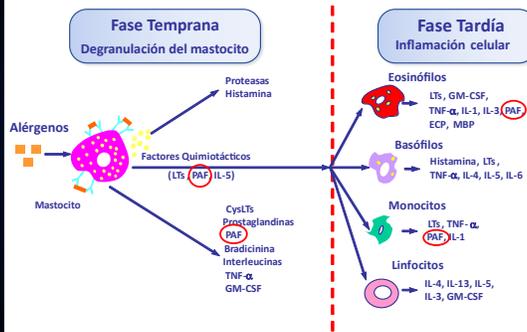


Congestión nasal (CN)

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

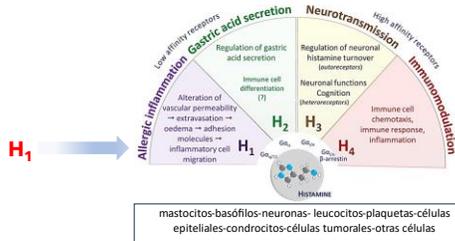
- Vida media corta (3-13 minutos)
- Se degrada a través de la PAF-AH
- En las enfermedades alérgicas existe déficit de PAF-AH:

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 TNF α y expresión de moléculas de adhesión).

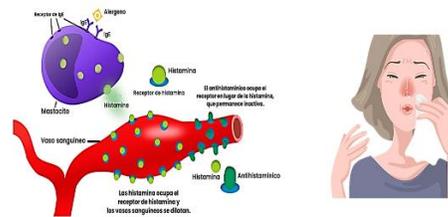
Los receptores H₁ median la respuesta alérgica

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 H₁

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

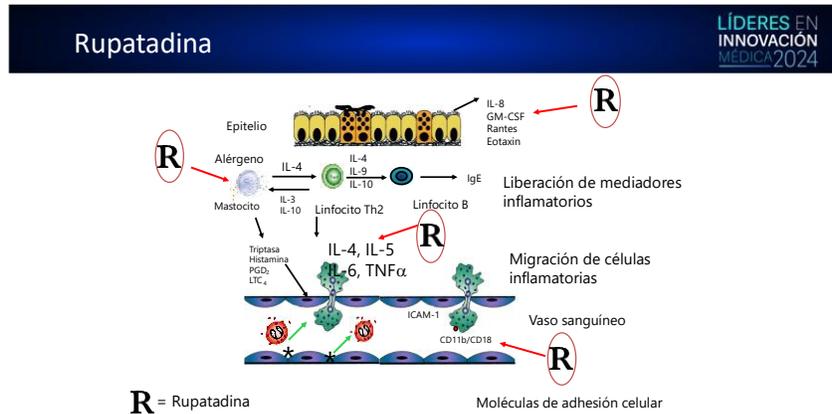


- **Antagonistas del PAF:**
- solo estudios en animales

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 ₅₀ nM (95% confidence interval)	Potencia relativa (conc. Requerida para producir un efecto equivalente a la rupatadina)
↑	Rupatadine	3.8 (3.1 – 4.6)	1
	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
	Diphenhydramine	321 (212 – 485)	84.5
Terfenadine	362 (258 – 508)	95.3	

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

Rupatadina Efectos Anti PAF

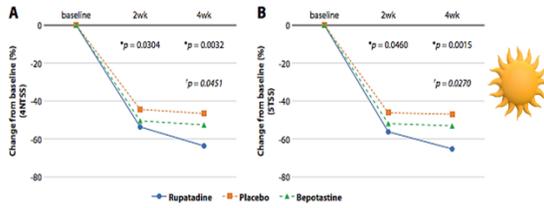
Droga	Plaquetas lavadas de conejo		Plasma humano rico en plaquetas	
	Mean IC ₅₀ μM (95% interval de confianza)	Relative potency conc. requerida para producir un efecto equivalente a rupatadina	Mean IC ₅₀ μM (95% interval de confianza)	Relative potency conc. requerida para producir los efectos equivalentes 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
Rupatadine	0.20 (0.17 – 0.24)	1	0.68 (0.5 – 0.92)	1
Loratadine	32 (24 – 43)	160	> 200	> 200
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.

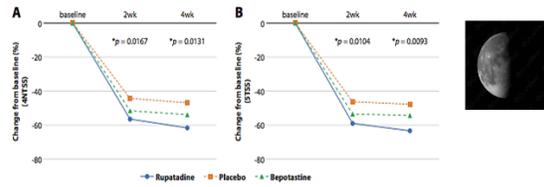
Resultados



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 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.



Resumen de eventos adversos

	Rupatadina (N=106)		Placebo (N=101)		Bepotastina (N=100)	
AE	Cases	Rate (%)	Cases	Rate (%)	Cases	Rate (%)
Headache	1	0.94	1	0.99	1	1.00
GI disorder	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Nasopharyngitis	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Dry nose, eye	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Others	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Total	5	4.72	5	4.95	5	5.00
AE SAE	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Headache	1	0.94	1	0.99	1	1.00
GI disorder	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Nasopharyngitis	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Dry nose, eye	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Others	1	0.94	1	0.99	1	1.00
Total	5	4.72	5	4.95	5	5.00

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

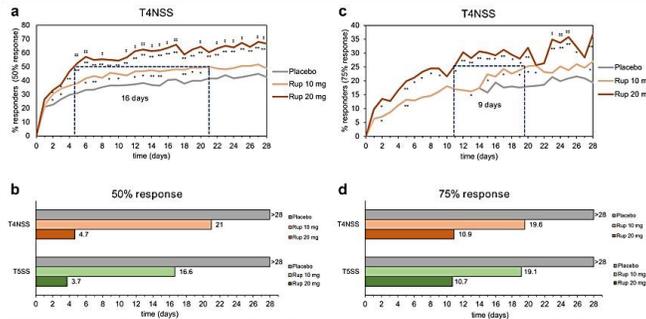
Antonio Valero^{1,2}, Maki Izquierdo^{2,3}, Marek L. Kowalski⁴, Glenn K. Scadding⁵, Jean Bouquet⁶ and Joaquim Mullol^{2,7}

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
Clasificación clásica RA estacional (RAE)							
Niños 2 – 5 años	ND	ND	ND	ND	N=44 (Santamaría 2018)	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)	N=11 (Izquierdo,2009)		
Clasificación ARIA RA intermitente (RAI)							
RA Perenne (RAP)							
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		
RA persistente							
Niños 6-11 años	ND	N=40 (Marcucci, 2011)	ND	ND	N=360 (Potter,2013)	ND	ND
12-17 años** (adolescentes incluidos en estudios de adultos)	ND	ND	RA intermitente, N= 547 (Bousquet, 2009)	ND	3 estudios. N= 241 (Mion, 2009) N= 736 (Fantin, 2008) N= 324 (Valero, 2009)	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
6/12 – 2 años	Prospectivo. N= 817 (Simons, 2002)*	Prospectivo. N=510 (Simons, 2007)**	N=131 (Lutsky, 2004)	ND	ND	ND	ND
Niños 2 – 5 años	ND	ND	N=111 (Bloom,2004)	N=50 (Segall,2008) N=453 (Milgrom, 2007)	N=660 Análisis agrupado, 2-11 años+	N=509 Análisis agrupado. Novak (2016)	ND
Niños 6 – 11 años	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)

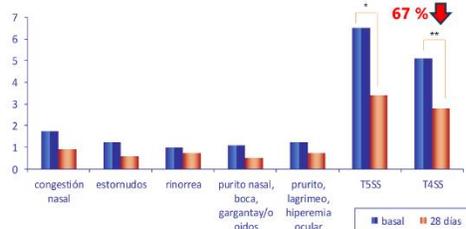
** EPAAC STUDY: Early Prevention of Asthma in Atopic Children 12-24 meses (18 meses de seguimiento de seguridad)

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

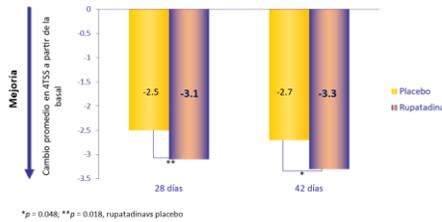


*p = 0.041; **p = 0.021, rupatadina (4 semanas) vs basal
TSS = puntuación de síntomas totales

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

Niños de 6-11 años de edad con RA persistente

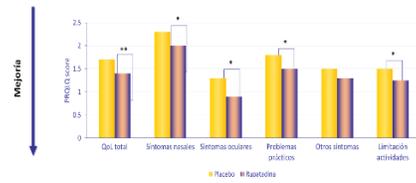
Resultados: Rupatadina mejora significativamente los síntomas nasales en niños (T455)



*p = 0.048; **p = 0.018, rupatadina vs 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, rupatadina 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

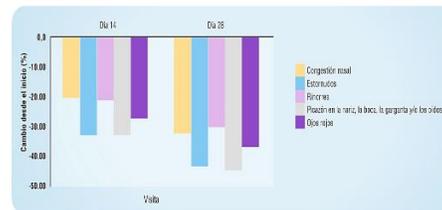
Journal of Asthma and Allergy

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**.