

Análisis de respondedores en la valoración de la respuesta terapéutica de los pacientes con Urticaria Crónica tratados con 10 o 20 mg de Rupatadina

Gimenez-Arnau A¹, Pujol R¹, Donado E², Perez I², Izquierdo I², Arnaiz E²

¹ Servicio de Dermatología. Hospital del Mar, IMAS. Universitat Autònoma de Barcelona. ² Departamento de Desarrollo Médico, Uriach Pharma, Barcelona

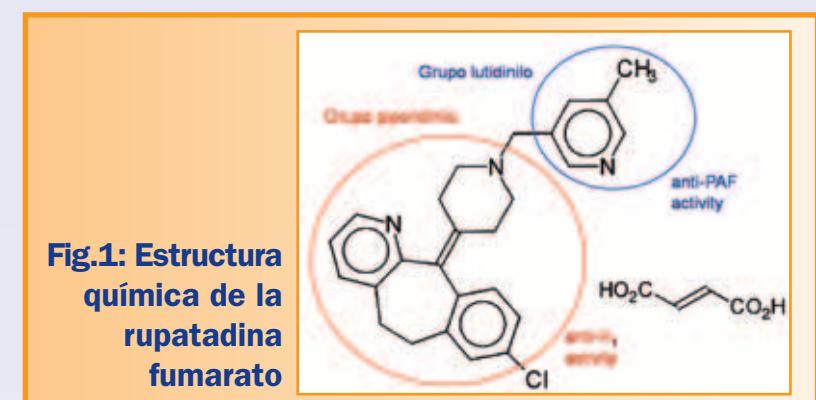
Antecedentes

La Urticaria Crónica se define por la presencia de habones y prurito durante un periodo superior a las seis semanas¹. Convencionalmente, si no existe ninguna etiología aparente, la urticaria crónica se clasifica como idiopática (UCI). Afecta al 0,1 - 3% de la población en Europa y en los Estados Unidos. La degranulación mastocitaria y a la liberación de histamina ha llevado al empleo terapéutico de los agonistas inversos del receptor de la histamina.²

De acuerdo con la guía de práctica clínica del EAACI / GA2LEN / EDF se recomienda el uso de antihistamínicos no-sedantes como primera opción terapéutica para la UCI.³ Una de las razones de esta recomendación radica en el buen perfil de seguridad de estos fármacos.

La rupatadina es un nuevo agonista inverso selectivo del receptor de la histamina 1 que ha demostrado una acción anti factor de agregación plaquetar (PAF) a través de la interacción con receptores específicos.⁴ Se han descrito propiedades antagonistas frente PAF mastocitario con otros antihistamínicos pero no a través de una interacción directa con el receptor⁵. (Fig.1)

La rupatadina ha sido aprobada a dosis diaria de 10 mg para el tratamiento de la UCI^{6,7} y de la rinitis alérgica.⁸ Se efectúa un análisis de respondedores que añade robustez a los resultados de dos ensayos clínicos. Este tipo de análisis no ha sido reportado por ningún otro antihistamínico previamente.



Objetivo

Cuantificar mediante un análisis de respondedores la mejoría del prurito y del número de habones de los pacientes con UCI tratados con rupatadina a dosis diaria de 10 y 20 mg.

Material y métodos

Para cuantificar la mejoría de los síntomas de los pacientes con UCI, se han estudiado los datos de dos estudios multicéntricos, con asignación aleatoria, doble-ciego y controlados por placebo de 4 y 6 semanas de duración. En ambos estudios se demostró la eficacia y la seguridad de 10 y de 20 mg de rupatadina respecto a placebo en el tratamiento de UCI.

Se calcularon diferentes rangos de mejoría para porcentajes del 50%, 75% y del 90%. Las variables estudiadas en el análisis de respondedores fueron la "Variación Media de la Severidad del Prurito"

(MPS) y la "Variación Media Total de Puntuación de Síntomas" (MTSS) (media de puntuación relativa a la mejoría del prurito y a la reducción del número de habones).

Para el análisis estadístico de los datos agrupados se emplearon dos modelos logísticos. El Modelo 1 extraía efectos por estudio, tratamiento y la interacción del estudio-tratamiento. Debido a la ausencia de heterogeneidad (no interacción significativa entre el estudio y el tratamiento), el modelo final extrajo solamente efectos por estudio y tratamiento. Los valores del porcentaje de mejoría se muestran en las tablas y figuras como valores absolutos, mientras que la OR se obtuvo del modelo logístico final.

Resultados

Un total de 538 pacientes analizados (población ITT). (Tabla I)

Las figuras 2 y 3 muestran el porcentaje de pacientes que obtuvieron un 50%, 75% y 90% de mejoría de MPS y de MTSS tras un periodo de 4 semanas. Las diferencias significativas se mantuvieron hasta la sexta semana en todos los momentos del tratamiento. (Fig. 4 y 5)

Otro marcador de respuesta clínica se basa en la valoración global del investigador (realizada a los 28 días con una escala de 0-4). Según los investigadores el 60.7% de los pacientes con rupatadina 10mg mostraron una "mejoría buena o excelente" tras 28 días de tratamiento comparada con el 41.11% del grupo placebo (OR: 2.2 [95% IC: 1.4-3.4]; p <0.0002).

Tabla I: Número de pacientes tratados con 10 y 20 mg de rupatadina. (Población ITT)

Estudio	Placebo	Rupatadina 10 mg	Rupatadina 20 mg	Total
Fase II ICO2RUP/II/02	69	73	67	209
Fase III ICO10RUP/3/04	111	110	108	329
Total	180	183	175	538

Fig.2: Porcentaje de cambio (reducción) del MPS a 4 semanas

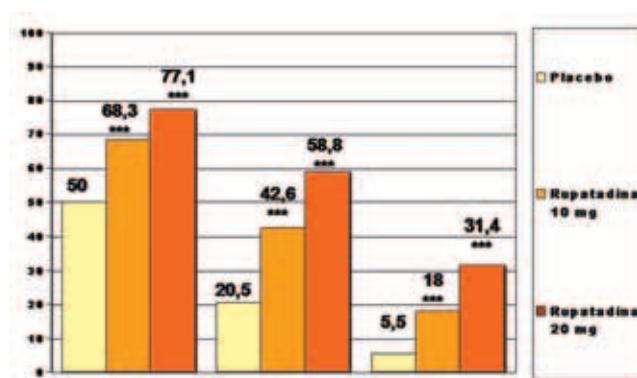


Fig.3: Porcentaje de cambio (reducción) del MTSS a 4 semanas

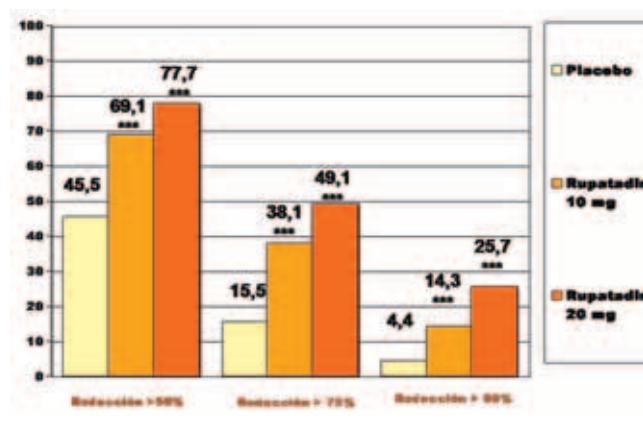


Fig.4: Porcentaje de cambios (reducción) del MPS a 6 semanas

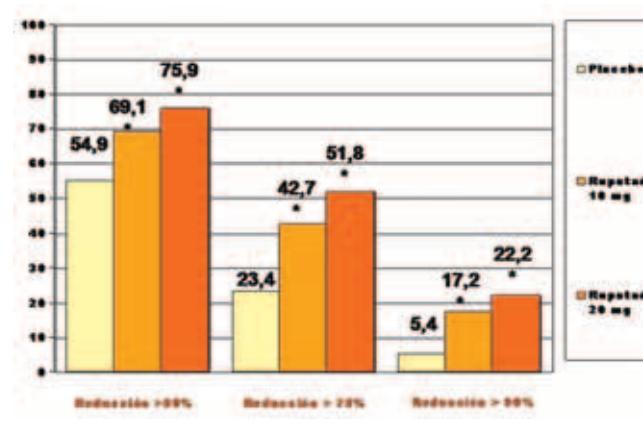
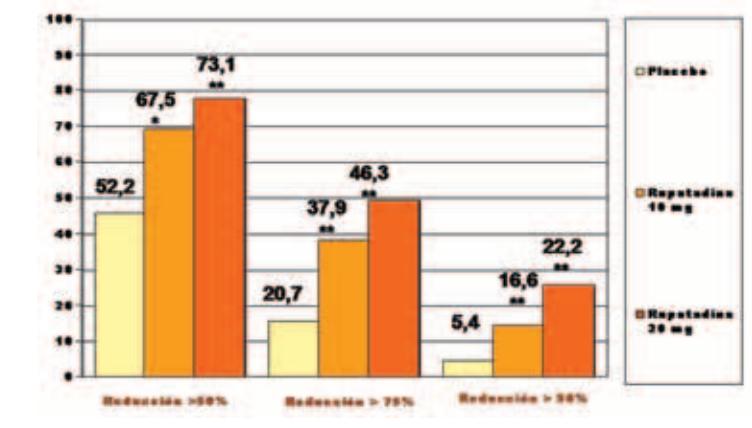


Fig.5: Porcentaje de cambio (reducción) del MTSS a 6 semanas



Discusión

El tratamiento de la urticaria crónica idiopática incluye además del tratamiento sintomático empleando antihistamínicos, el control de los estímulos desencadenantes y la modulación del mastocito. Ocasionalmente, el control de la UCI requiere inmunomodulación. Se carece de parámetros consensuados que determinen el beneficio terapéutico esperado del empleo de los antihistamínicos. Se estima como una buena respuesta terapéutica una reducción sintomática del 40-50% a las 4 semanas empleando un sólo antihistamínico a dosis convencionales. De hecho, suele recomendarse el inicio del tratamiento combinando más de un

antihistamínico (no sedante y sedante).⁹ Este análisis de respondedores puede ayudar a los clínicos en la evaluación del impacto de la rupatadina en un escenario clínico relevante i.e. en pacientes con UCI que previamente han sido estabilizados con antihistamínicos de segunda generación. Los resultados presentados indican que la rupatadina produce una mejoría de los síntomas, mediante la mejoría de múltiples parámetros beneficiando el tratamiento de los pacientes con UCI moderada a severa y añade robustez a los resultados obtenidos de los ensayos clínicos.

Conclusión

La rupatadina a dosis de 10 y de 20mg beneficia clínicamente a los pacientes con UCI. Los análisis de respondedores deberían ser considerados en la evaluación de la mejoría de los síntomas y signos tras un tratamiento con antihistamínicos.

Agradecimientos

J. Uriach y Compañía S.A. (Barcelona, Spain) ha financiado ambos estudios. Asimismo, los dos estudios han sido parcialmente financiados por el Programa de investigaciones científicas nacional del Ministerio de Ciencia y de Tecnología.

Referencias

- Greaves MW. Chronic Urticaria. *N Engl J Med* 1995; 322: 1767-1772.
- Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic Urticaria. Etiology, management and current future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515-36.
- Zuberbier T, Bindsgaard C, Canonica W, Grattan EH, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MMA, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321-33.
- Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs of today* 2003; 39: 451-468.
- Juhlin L, Rioux JP. Effect of cetezine on cutaneous reactions to PAF, kallikrein and serum in patients with chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 151-152.
- Dubertret L, Zalupka L, Cristofolou T, Benet V, Medina M, Fantin S, Lahfa M, Pérez P, Izquierdo I, Arnaiz E. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. 2007. In press.
- Gimenez-Arnau A, Pujol RM, Ianosi S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Perez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Allergy* 2007; 62(5): 539-546.
- Merlos M, Giral M; Balsa D, Ferrando Q, Queralt M, Puigdemont A, García-Rafanell J and Forn J. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114-121.
- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813-819.