

Control de la sintomatología y mejoría de los umbrales de estimulación críticos en pacientes con Urticaria Afrígo

Adquirida tratados con Rupatadina: Estudio a doble ciego, aleatorio, cruzado y controlado con placebo

A. Giménez-Arnau¹, M. Ferrán¹, M. Metz², E. Scholz², I. Izquierdo³, M. Maurer²

¹Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, IMAS, Universitat Autònoma, Barcelona, España.

²Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité/ECARF, Charité-Universitätsmedizin Berlín, Alemania.

³Departamento de Desarrollo Clínico, J Uriach & Cia, S.A, Barcelona, España

Introducción

La Urticaria Afrígo Adquirida (UAA) se caracteriza por habones inmediatos al exponer la piel a bajas temperaturas ya sea por contacto con sólidos, líquidos o aire frío¹. La lesión puede ser localizada en el punto de contacto o bien generalizada. El riesgo de anafilaxia y la implicación laboral de algunos casos, confiere el carácter de severidad a este tipo de urticaria crónica física. El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica y las pruebas de provocación.

La patogenia de la UAA continua siendo desconocida aunque se sabe que la degranulación de los mastocitos da lugar a la liberación de histamina y de otros mediadores. El "platelet activating factor" PAF es un glicerofosfolípido químicamente único con la habilidad para inducir agregación plaquetaria. PAF está involucrado en diversos procesos inflamatorios, incluida la UAA, actuando sobre los neutrófilos,

macrófagos, monocitos y eosinófilos. Un estudio experimental clásico ha sugerido que existe una asociación entre PAF y el edema de los pacientes con UAA².

Rupatadina es un antagonista dual del receptor de la histamina y del PAF que se une de forma competitiva con los receptores H1 y de PAF. La actividad anti-PAF se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*.

Rupatadina muestra también otras propiedades antiinflamatorias. Se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica³ y de la urticaria crónica espontánea^{4,5}.

Este estudio compara los efectos de 20 mg de Rupatadina respecto a placebo mejorando los umbrales de provocación críticos, tanto de tiempo como de temperatura así como la sintomatología en pacientes con UAA.

Métodos

Veintiún pacientes fueron incluidos en un estudio doble ciego, aleatorio, cruzado y controlado con placebo. Recibían 20 mg de Rupatadina o placebo durante períodos de una semana precedidos de siete días de lavado (Fig. 1). La variable principal de eficacia evaluaba las modificaciones del tiempo crítico de estimulación del habón mediante el cubito de hielo (Critical Stimulation Time Threshold; CSST) (Fig. 2a). Las modificaciones de los umbrales de estimulación críticos en la génesis del habón tanto de tiempo (CSST) como de temperatura (Critical Temperature Threshold; CTT) empleando el TempTest® 3.1⁶ (fenómeno de Peltier) (Fig. 2 b,c), del área basal del habón y del eritema, así como de los síntomas subjetivos como prurito y sensación de quemazón también fueron también valoradas antes y después del tratamiento.

CSTT or Critical Stimulation Time Threshold: Es el tiempo mínimo (i.e. 0.5, 2.0, 3.5, 5.0 min) en el que se desarrolla el habón coalescente tras someter la piel a 4°C de temperatura y evaluando tras 10 minutos.

La mejoría del CSTT implica el no desarrollo de habón o bien el retraso de aparición del mismo.

CTT or Critical Temperature Threshold: Es la primera temperatura entre de 4°C a 26°C con intervalos de 2 °C en la que tras 5 minutos de exposición y evaluando tras 10 minutos aparece un habón coalescente.

La mejoría del CSTT implica el no desarrollo de habón o bien el descenso del umbral de temperatura capaz de inducir habón.

La sensación de prurito, de ardor y el conjunto de sintomatología subjetiva de la reacción habonosa inducida tras la aplicación durante cinco minutos del cubito de hielo fue valorada en una escala de 0-5 tanto por el paciente como por el investigador.

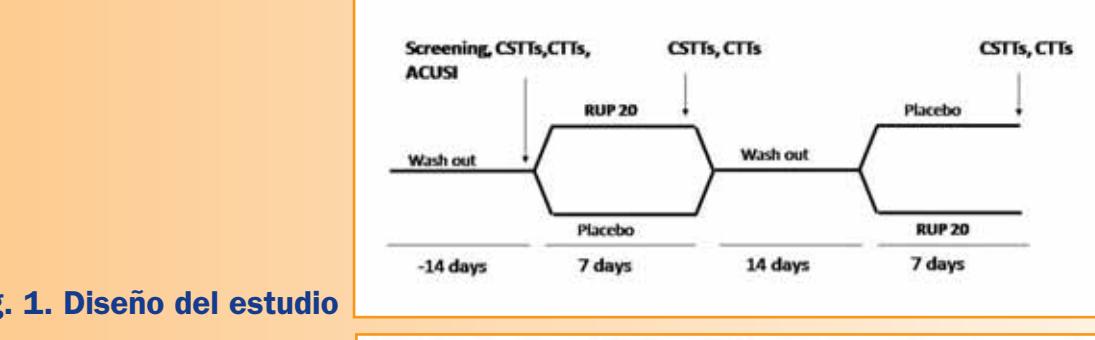


Fig. 1. Diseño del estudio

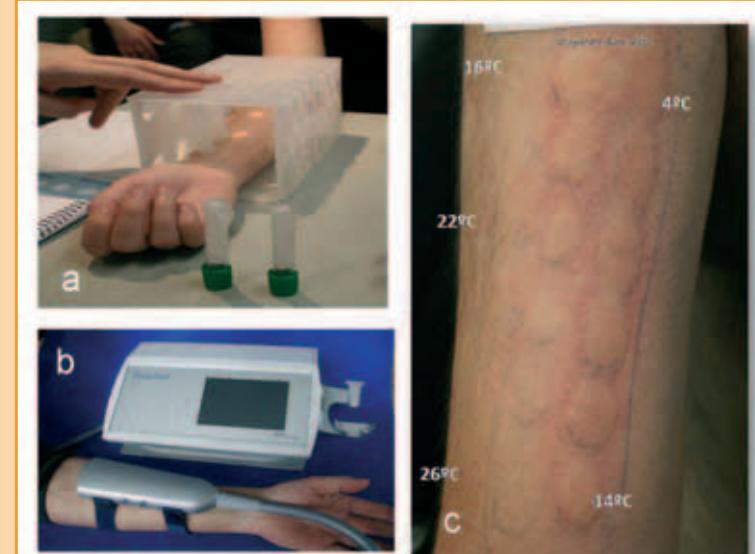


Fig. 2. Metodología empleada para la detección de la variable principal del estudio, el CSTT determinado con cubito de hielo (a) y de los CSTT y CTTs empleando TempTest® 3.1 (b,c).

Resultados

Once de los 21 pacientes (52.4%) mostraron una respuesta completa mediante prueba del cubito de hielo (ej. no lesiones tras 5 minutos de la provocación) después de ser tratados con Rupatadina. Se cuantificó una mejoría significativa del CSST tanto con el cubito de hielo como con el TempTest(r) respecto a placebo ($p=0.0291$ y $p=0.0043$, respectivamente) (Fig. 3). Asimismo, se observó una reducción significativa del CTT ($p=0.0006$), del área del habón y del eritema ($p=0.0315$ y $p=0.0527$ respectivamente) (Fig. 4), del prurito ($p=0.0047$) y de la sensación de quemazón ($p=0.0289$) tras el tratamiento con Rupatadina respecto a placebo (Fig. 5). Se reportó fatiga leve ($n=4$), somnolencia ($n=1$), y cefalea moderada ($n=1$) durante el tratamiento.

Discusión y conclusiones

Este estudio muestra que 20 mg diarios de Rupatadina es eficaz y es seguro en el tratamiento de la UAA. Rupatadina mejoraba adecuadamente tanto los umbrales de provocación de tiempo y de temperatura así como los síntomas. En más de la mitad de los pacientes suministraba una protección completa. Nuestros resultados confirman que los antihistamínicos de segunda generación no sedantes son eficaces en el tratamiento de la UAA⁷. Teniendo en cuenta sólo los índices de respuesta completa (i.e. 11 de 21, = 52%) de los pacientes con UAA tratados con 20 mg de Rupatadina y otros antihistamínicos no sedantes se puede afirmar que esta molécula es tanto o más eficaz⁸⁻¹¹. La eficacia de Rupatadina en el tratamiento de la UAA podría explicarse en parte por su acción dual en los receptores H1 y PAF. En este trabajo se empleó por primera vez la tecnología TempTest® 3.1 en su versión más reciente observándose resultados equivalentes en dos Servicios de Dermatología independientes. Los resultados de este estudio no pueden extrapolarse en otros antihistamínicos no sedantes.

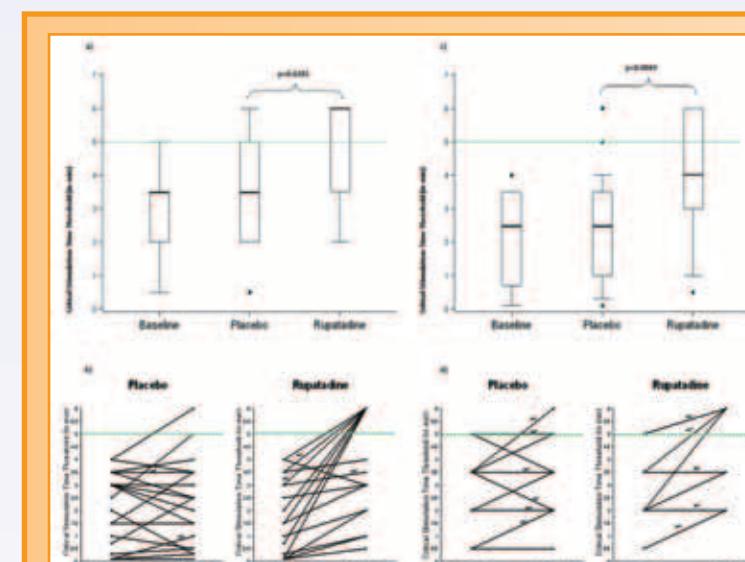


Fig. 3. Rupatadina mejora los umbrales críticos de tiempo en los pacientes con UAA valorados mediante la prueba clásica del cubito de hielo y con TempTest® 3.1.

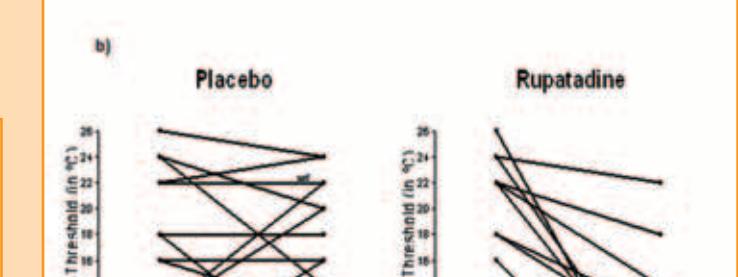
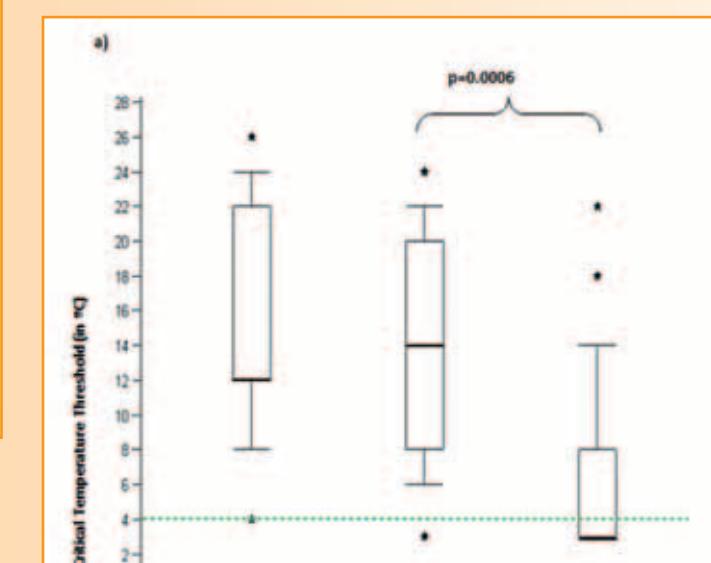
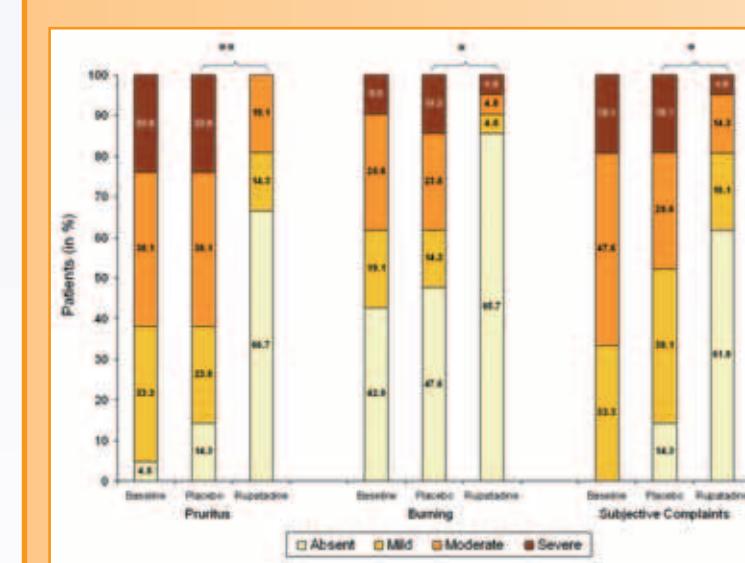


Fig. 4. Rupatadina mejora los umbrales críticos de temperatura en los pacientes con UAA valorados mediante TempTest® 3.1.

Bibliografía

- Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: Historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 965-981.
- Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, Eisenstadt TC, Wasserman SI. Association of Platelet-Activating Factor with Primary Acquired Cold Urticaria. *N Engl J Med*. 1985; 313: 405-409.
- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(14):1989-2001.
- Duberret L, Zalupka L, Cristodoulo T, Benea V, Medina I, Faintin S, Lahfa M, Pérez I, Izquierdo I, Arnaiz E. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic urticaria: a randomised double-blind, placebo controlled study. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 223-228.
- Giménez-Arnau A, Puig JM, Iñaki S, Kaszuba A, Malbran A, Poop G, Donado E, Pérez I, Izquierdo I, Arnaiz E, The Rupatadine Urticaria Study Group. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Allergy*. 2007; 62: 539-546.
- Mlynek A, Magér M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira dos Santos R, Zuberbier T, Zalewska-Janowska, Maurer M. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol*. 2009, in press.
- Zuberbier T, Bindlev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006; 61: 316-320.
- Zuberbier T, Bindlev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2007; 62: 1465-1468.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds as compared with standard dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-679.

Fig. 5. Rupatadina protege de las sensaciones de prurito, ardor y quejas subjetivas.