



CONVERSACIÓN CON EL EXPERTO

Tomás Chivato Pérez, Profesor de Alergología y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid

Bilastina: Eficacia antihistamínica cutánea (estudio de W&F) superior a desloratadina y rupatadina

Revisión del artículo:

Curr Med Res Opin. 2017;33(1):129-136.

Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers

Rosa Antonijoan, Jimena Coimbra, Consuelo García-Gea, Montserrat Puntès, Ignasi Gich, Cristina Campo, Román Valiente y Luis Labeaga



Edificio MAPFRE - Avenida de Burgos, 12
Planta 16, izquierda - 28036 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Conversación con el experto: Tomás Chivato Pérez
Bilastina: un potente inhibidor de la histamina superior a otros antihistamínicos modernos

© 2017 Content'Ed Net Communications S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de estos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado. Las opiniones expresadas en esta publicación no son responsabilidad de Content Ed Net Communications S.L.

ES-CEN-FAES-08117-DA



Comentarios basados en los resultados presentados en el artículo

Curr Med Res Opin. 2017;33(1):129-136.

Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers

Rosa Antonijoan, Jimena Coimbra, Consuelo García-Gea, Montserrat Puentes, Ignasi Gich, Cristina Campo, Román Valiente y Luis Labeaga



Consulta el artículo original en el siguiente enlace:
<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1240665>

Abreviaturas empleadas a lo largo de este texto: Estudio de W&F, prueba de inhibición del habón y del eritema.



PUNTOS CLAVE

- Los antihistamínicos de 2ª generación han sustituido prácticamente a los antiguos antihistamínicos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, existen dudas sobre la eficacia clínica comparada de esta nueva generación de fármacos, lo que complica su selección en el ámbito clínico.
- Para dilucidar este aspecto crucial se eligió una prueba en vivo muy eficaz que estudia la inhibición conseguida por los antihistamínicos frente a la respuesta del habón y del eritema inducidos por la inyección intradérmica de histamina en condiciones controladas (W&F).
- El estudio de W&F se realizó a un grupo de 24 voluntarios sanos que al principio de la prueba recibieron dosis únicas por vía oral de 20 mg de bilastina, 5 mg de desloratadina, 10 mg de rupatadina y placebo. A continuación se midieron las áreas del habón y del eritema inducidas por la inyección intradérmica de histamina así como la sensación subjetiva de prurito. También se registró la posible aparición de acontecimientos adversos. El protocolo se realizó siguiendo un diseño a doble ciego, cruzado y controlado con placebo.
- El estudio demostró que la bilastina conseguía porcentajes de inhibición del habón y del eritema mucho mayores que los otros dos antihistamínicos (máximo 83% vs. 37% para el habón; máximo 89% vs. 50% para el eritema, $p < 0,05$) y que el placebo.
- Además, este efecto inhibitor sobre la acción de la histamina lo ejerció con mucha mayor rapidez la bilastina que los otros fármacos (1 h vs. 4 h para el habón; 30 min vs. 4 h para el eritema) y alcanzó su máxima intensidad a las 6 h en el caso del habón y a las 2 h en el del eritema.
- Solo la bilastina redujo significativamente frente a placebo, la sensación de prurito desde las 2 a las 12 h después de su administración.
- No se registró ningún acontecimiento adverso importante.
- El estudio demuestra claramente la mayor eficacia antihistamínica de la bilastina sobre otros antihistamínicos de 2ª generación sobre la piel con un excelente perfil de seguridad.

LOS MODERNOS ANTIHISTAMÍNICOS

Los avances realizados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas han conducido en los últimos años al diseño y comercialización de los conocidos como antihistamínicos de 2ª generación, que prácticamente han sustituido a la anterior apoyados en sus mejores perfiles farmacocinéticos y superior seguridad.

Los últimos antihistamínicos de esta nueva generación aprobados en Europa han sido la desloratadina, la rupatadina y la bilastina. Todos ellos exhiben características farmacológicas sobresalientes, como su larga semivida, su excelente perfil de seguridad y su mínima interacción farmacológica. La bilastina, la más reciente, fue aprobada hace tan solo 6 años por la EMA y destaca por la ausencia de efectos sedantes o cardiotoxicos, su elevada especificidad por los receptores H1 de histamina y su casi nula metabolización en los seres humanos.

Este es el primer estudio en el que se compara la acción antihistamínica cutánea (estudio de W&F) de los tres compuestos antes citados administrados a las dosis terapéuticas.

ESTUDIO DE HABÓN Y ERITEMA (W&F)

Un modelo en vivo bien establecido y potente para evaluar la actividad frente a la acción biológica de la histamina de los fármacos antihistamínicos es el estudio de W&F [1]. Consiste en valorar objetivamente la superficie de habón y eritema tras inyectar intradérmicamente una solución de histamina a un grupo de voluntarios sanos a quienes se ha tratado previamente con placebo o con alguno de los antihistamínicos a ensayar. Adicionalmente, cada voluntario valora subjetivamente la sensación de prurito en la zona de inyección. Posteriormente se trazan gráficas que representan las áreas de las lesiones inducidas por la histamina a lo largo de un período de observación (habitualmente 24 h) y se comparan las inhibiciones alcanzadas con los fármacos respecto al placebo utilizando las pruebas estadísticas adecuadas.

El estudio de W&F permite evaluar la potencia antihistamínica específica y la duración de cada fármaco antihistamínico, comparar varios fármacos entre sí y valorar la relación dosis-respuesta de cada uno de ellos [2]. No es una prueba de laboratorio sino una prueba que se realiza en vivo que mide la acción de los fármacos sobre un sistema biológico humano complejo, de ahí el enorme valor de sus resultados para los clínicos.



EL ESTUDIO: COMPARACIÓN DE LA POTENCIA INHIBIDORA DE LA HISTAMINA DE TRES MODERNOS ANTIHISTAMÍNICOS

El estudio al que hace referencia este documento utilizó el estudio de W&F para comparar la eficacia antihistamínica de la desloratadina, la rupatadina y la bilastina.

Para ello, y tras la determinación del tamaño de muestra necesario, se seleccionaron 24 sujetos sanos de ambos sexos (de 18 a 40 años de edad). Todos ellos recibieron en ayunas una dosis de 20 mg de bilastina, 5 mg de desloratadina, 10 mg de rupatadina o placebo en cápsulas opacas a intervalos semanales, de modo que ni el paciente ni el médico supieran qué producto recibía en cada momento.

Los voluntarios sanos permanecieron ingresados en el hospital durante 24 h después de cada toma, y durante ese tiempo se realizó lo siguiente:

- Una inyección intradérmica de 5 µg de histamina inmediatamente antes de la administración del fármaco/placebo y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 9 y 24 h después en una de cuatro zonas de la cara ventral de los antebrazos asignadas al azar (**v. figura 1**).

FIGURA 1. Inyección intradérmica de histamina en el antebrazo.



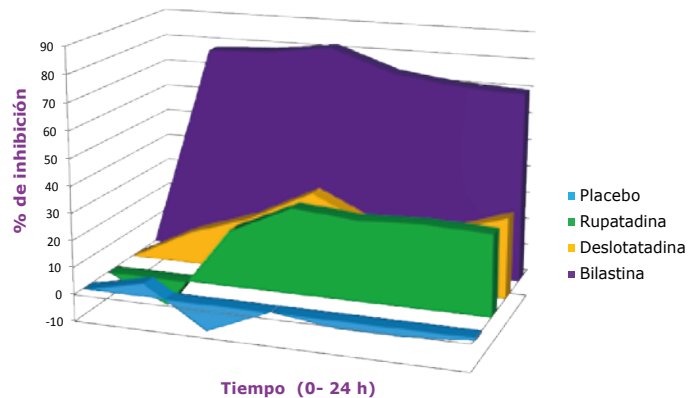
- Una evaluación objetiva de la reactividad cutánea mediante la medida del área en cm² del habón y el eritema inducidos al cabo de 15 min de cada inyección de histamina.
- Una valoración subjetiva del prurito percibido mediante el uso de una escala analógico-visual en la que el sujeto calificaba la intensidad del prurito a los 5 min de cada inyección de histamina entre 0 (ningún prurito) y 100 (prurito muy intenso).
- Un registro de las constantes vitales (presión arterial y frecuencia cardíaca) a las 1, 2, 4, 6, 9, 12 y 24 h de cada dosis de fármaco/placebo.
- Una exploración física completa, un electrocardiograma y extracciones de sangre para hemograma y bioquímica al principio y 24 h después de finalizar el estudio.
- Un registro cualquier acontecimiento adverso ocurrido durante el estudio.

La variable principal del estudio fue calcular el porcentaje de inhibición de las áreas de W&F obtenido a cada tiempo de valoración y compararlo con el valor basal para cada grupo de tratamiento. Después, los resultados obtenidos con cada antihistamínico se compararon con los obtenidos con el grupo placebo. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS, todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito y el estudio cumplió los preceptos éticos internacionales propios de este tipo de estudios.

FIGURA 2. Porcentaje de inhibición del área del habón (H) y del eritema (E) tras el tratamiento con bilastina, desloratadina, rupatadina y placebo durante las 24 h siguientes a su administración (las diferencias entre la bilastina y el resto son siempre estadísticamente significativas, $p < 0,01$).

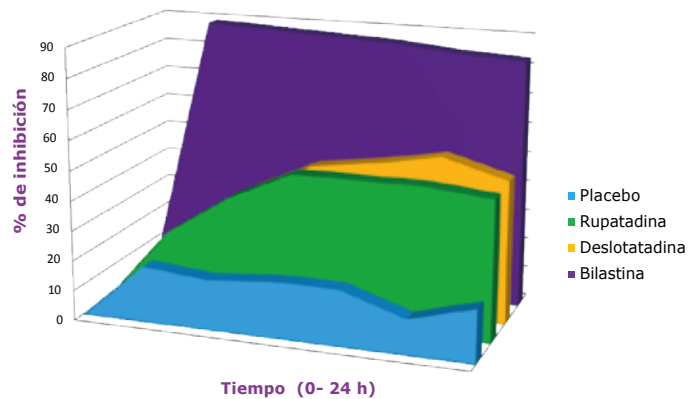
H

Inhibición del área del habón



E

Inhibición del área del eritema





RESULTADOS DE BILASTINA

- Mayor inhibición del área del habón inducido por la histamina entre 1 y 12 h después de su administración.
- Mayor inhibición del área del eritema entre 1 y 24 h después, consiguiendo valores significativamente superiores a los de desloratadina y rupatadina y el placebo ($p < 0,001$ en todos los casos).
- Inicio de acción tan solo al cabo de 1 hora (a diferencia de los otros dos antihistamínicos que tardaron 4 h) y fue máxima a las 6 h.
- Inicio de acción incluso antes, a los 30 min (a diferencia de los otros dos que tardaron 4 h), y fue máxima a las 2 h (**v. figura 2**).
- La reducción de la sensación de prurito frente a placebo fue también superior desde 2 h a 12 h después de su administración ($p < 0,01$ entre 2 y 10 h).

Finalmente, no se registró ningún acontecimiento adverso importante durante el estudio.

CÓMO ELEGIR EL MEJOR ANTIHISTAMÍNICO DE 2ª GENERACIÓN

El estudio publicado por Antonijoan et al. descrito aquí ha demostrado con claridad la superior eficacia antihistamínica de la bilastina sobre la de la rupatadina y la desloratadina en un modelo de estudio en vivo consistente.

Ante la abundancia de antihistamínicos de 2ª generación, el clínico necesita datos fiables que le ayuden a elegir el fármaco más adecuado para sus numerosos pacientes afectados de rinitis o urticaria.

En la literatura médica hayamos algunos trabajos que han comparado el perfil antihistamínico de varios fármacos utilizando el estudio de W&F.. En el cuadro se muestra el resultado de las comparaciones de la bilastina con otros antihistamínicos (incluido el trabajo actual de Antonijoan et al.) y, en todas ellas, la bilastina ha obtenido un rendimiento superior.

COMPARACIÓN ENTRE LA BILASTINA Y OTROS ANTIHISTAMÍNICOS EN ESTUDIOS EL ESTUDIO DE W&F

| COMPARADOR | RESULTADO | REFERENCIA |
|---------------|--|-------------------------|
| Hidroxizina | Similar intensidad de inhibición del habón y el eritema con hidroxizina y bilastina pero inicio de acción más rápido con esta última (1 h con bilastina vs. 2 h con hidroxizina) | Garcia-Gea C et al. [3] |
| Cetirizina | Similar intensidad de inhibición del habón y el eritema con cetirizina y bilastina pero inicio de acción más rápido con esta última (1,5 h con bilastina vs. 4 h con cetirizina) | Church MK [4] |
| Desloratadina | Mayor intensidad de inhibición del habón y el eritema e inicio más rápido con bilastina (0,5-1 h con bilastina vs. 4 h desloratadina) | Antonijuan R et al. |
| Rupatadina | Mayor intensidad de inhibición del habón y el eritema e inicio más rápido con bilastina (0,5-1 h con bilastina vs. 4 h rupatadina) | Antonijuan R et al. |

Llama la atención especialmente la similar potencia antihistamínica de la bilastina y la hidroxizina, un fármaco antiguo y muy potente que se reserva ya solo para casos graves y resistentes debido a sus notables efectos adversos [3]; no obstante, la bilastina inició su acción incluso antes que la hidroxizina. En otros estudios similares, la desloratadina inhibió el efecto histamínico de manera menos intensa y más lenta que la cetirizina [5], la ebastina [6], la fexofenadina [7] y la levocetirizina [8]. En otro estudio [9], 80 mg de rupatadina (8 veces la dosis recomendada en el adulto) consiguieron el mismo grado de inhibición del habón y del eritema que 25 mg de hidroxizina (dosis habitual en adultos).

Curiosamente, los volúmenes de distribución de la bilastina, la rupatadina y la desloratadina (1,3, > 100 y 143 l/kg, respectivamente, [10]) van paralelos a su potencia antihistamínica decreciente. Esta podría ser una de las explicaciones de la sus diferentes potencias, dado que un menor volumen de distribución podría aumentar la cantidad de fármaco disponible en el espacio extracelular para unirse al receptor de la histamina.



A pesar de la solidez del modelo del estudio de W&F para medir la eficacia y la potencia antihistamínica de los fármacos se ha criticado en ocasiones su utilidad para predecir su eficacia en la práctica clínica en pacientes con rinitis alérgica o urticaria [11]. Estas críticas se basan sobre todo en que la histamina no es el único mediador en la urticaria ni en la rinitis alérgica y a que la prueba evalúa una sola dosis de antihistamínico frente a las múltiples que se emplean habitualmente en el ámbito clínico. Frente a estas sensatas objeciones hay que referirse a los trabajos de Church et al. [12], que consideraron el estudio de W&F «el mejor indicador de la eficacia de los antihistamínicos H_1 en la práctica clínica» al menos en el ámbito de la urticaria crónica, y de Sánchez et al. [13], que en un ensayo clínico de 8 semanas con varios antihistamínicos de 2ª generación (incluida la bilastina) encontraron que la inhibición > 75% del habón inducido por histamina a las 24 h predecía qué pacientes iban a responder mejor después a los antihistamínicos.

A la hora de elegir un antihistamínico no solo importa su eficacia sino su seguridad. En este sentido, el estudio de Antonijoan et al. ha demostrado un excelente perfil de seguridad de los tres antihistamínicos ensayados, al menos en el estudio a corto plazo realizado. Esto confirma las observaciones de numerosos estudios publicados que han señalado la elevada seguridad de los fármacos antihistamínicos de 2ª generación.

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS ÚTILES DE LA BILASTINA QUE EL MÉDICO DEBE CONSIDERAR

- Puede administrarse a adultos y niños mayores de 12 años
- La dosis recomendada en todos los casos es de 20 mg al día por vía oral
- Indicado en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y de la urticaria
- No sufre apenas metabolismo
- Carece de efectos adversos cardíacos y sedantes a la dosis recomendada
- Muy específico por los receptores H_1 de la histamina
- Inicio de acción más rápido que desloratadina y rupatadina y probablemente más rápido también que cetirizina
- Autorizado actualmente por la EMA en 28 países europeos

En resumen, el estudio de W&F ha mostrado que la bilastina exhibe un efecto antihistamínico más rápido, prolongado e intenso que la desloratadina y la rupatadina en las dosis empleadas habitualmente en los pacientes adultos. Este mejor resultado no solo se ha demostrado en el mayor porcentaje de inhibición del habón del eritema inducidos por la inyección histamina sino en que ha sido el único de los tres capaz de reducir significativamente frente a placebo, por este mediador. Este resultado puede ayudar a los clínicos a decidir mejor qué antihistamínico prescribir a sus pacientes afectados de enfermedades mediadas por la histamina entre las diversas alternativas existentes hoy en nuestro arsenal antihistamínico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Del Cuvillo A, Mullo J, Bartra J, et al. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(Suppl 1):3-12
2. Monroe EW, Daly AF, Shalhoub RF. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S798-S806
3. García-Gea C, Martínez-Colomer J, Antonijoan RM, et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:675-85
4. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011;60:1107-12
5. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:635-40
6. Antonijoan R, García-Gea C, Puntès M, et al. Comparison of inhibition of cutaneous histamine reaction of ebastine fast-dissolving tablet (20 mg) versus desloratadine capsule (5 mg): a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, three-period crossover study in healthy, nonatopic adults. *Clin Ther* 2007;29:814-22
7. Meltzer EO, Gillman SA. Efficacy of fexofenadine versus desloratadine in suppressing histamine-induced wheal and flare. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:67-73
8. Dhanya NB, Thasleem Z, Rai R, Srinivas CR. Comparative efficacy of levocetirizine, desloratadine and fexofenadine by histamine wheal suppression test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:361-3.
9. Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A, et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004;50:311-21
10. Sádaba B, Azanza JR, Gomez-Guiu A, Rodil R. Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:197-205
11. Devillier P, Bousquet J. Inhibition of the histamine-induced weal and flare response: a valid surrogate measure for antihistamine clinical efficacy? *Clin Exp Allergy* 2007;37:400-14
12. Church MK, Maurer M. H(1)-antihistamines and urticaria: how can we predict the best drug for our patient? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1423-9
13. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:177-184



CONVERSACIÓN CON EL EXPERTO



Entrevista al especialista en Alergología Tomás Chivato

Profesor de Alergología y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1983). Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1994) y Especialista en Alergología (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid) (1987-1991).

Profesor asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (desde curso 1992 hasta 2002). Profesor de Medicina (Alergología) de la Facultad de Medicina CEU San Pablo (desde el curso 2005-6) y Decano de la Facultad de Medicina CEU San Pablo (desde diciembre de 2011).

Director de la línea de doctorado de Inmunopatología en el Programa de Medicina Traslacional de la escuela de Doctorado Internacional CEU San Pablo. Autor de 105 publicaciones en revistas especializadas, 55 capítulos de libros, editor de 14 libros, 151 comunicaciones a congresos, 106 conferencias y moderaciones. Investigador principal/colaborador de 7 ensayos clínicos y 21 proyectos de investigación subvencionados (FIS, UCM, MMA).

Posee 3 Sexenios de investigación CNEAI (1994-1999, 2000-2005 y 2006-2011) y sus principales áreas y líneas de investigación son: *Anisakis simplex*, inmunoterapia específica con alérgenos, anafilaxia.

Jefe Clínico del Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Universitario del Aire (1991-2002). Jefe Clínico del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Central de la Defensa Gómez Ulla (2002-2011). Presidente de la Comisión Nacional de la especialidad de Alergología (2006-2014). Presidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2006-2010). Miembro de la Junta Consultiva de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (desde 2010). Member at large del Executive Committee de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (2013-15, 2015-17). Chair científico del Congreso anual de la EAACI Barcelona (2008). Chair del Congreso anual de la EAACI Barcelona (6-10 junio 2015). Miembro de la Junta Directiva de la SLAAI (Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología Clínica) desde 2010 hasta 2012. Representante de España en la Sección de Alergología en la UEMS (Unión Europea de Médicos Especialistas) (2011-2015). Patrono de la Fundación de la SEAIC (desde 2000). Representante de la SEAIC en el proyecto de "desarrollo profesional continuo y acreditación-reactuación" (DPC-ARA) desde 2006 hasta 2010. Representante de la especialidad de Alergología en el desarrollo de competencias de "Tronco Médico" en el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad desde 2006 hasta 2010.

Representante de España en el proyecto GARD (2006-2010) (*Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases*). Editor Asociado de la revista *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* (órgano oficial de la SEAIC y de Interasma) (2006-2015). Director de la Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica desde 2002 hasta 2006. Miembro de los Comités de Inmunoterapia, Formación Continuada y Ejercicio y Desarrollo Profesional de la SEAIC (desde 1996 hasta la actualidad). Miembro de los Comités de inmunoterapia y asma de la EAACI (desde 1992 hasta la actualidad). Consejero Científico de la Comisión de Investigación del Colegio de Médicos de Madrid (desde 2004 hasta la actualidad).

¿A qué atribuye la mayor potencia antihistamínica y más rápido inicio de acción de la bilastina frente a la mayoría de los demás antihistamínicos en este modelo en vivo el estudio de W&F?

El inicio de acción rápida y la potencia antihistamínica de la bilastina puede atribuirse a una acción más selectiva y potente en los receptores de la histamina H_1 . Al producirse un bloqueo de estos receptores se impide la liberación de mediadores de la inflamación característica de la fase inmediata de la reacción alérgica.

¿Qué relevancia cree que tiene la histamina, entre el resto de los mediadores, en la producción de las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica y la urticaria?

Las enfermedades alérgicas más frecuentes son la rinitis alérgica y la urticaria. Se deben a una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. La exposición a determinados alérgenos origina la formación de anticuerpos específicos tipo IgE que se fijan a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos.

Los mastocitos contienen en sus gránulos intracitoplasmáticos unos potentes mediadores preformados: histamina, serotonina, proteoglicanos (heparina y sulfato de condroitina) y proteasas (triptasa, carboxipeptidasa y quimasa). En exposiciones sucesivas a los alérgenos que originaron la síntesis de IgE específica, se fijan los alérgenos a las moléculas de IgE y se produce un cambio conformacional de la membrana mastocitaria que da lugar a la liberación de los mediadores citados y se producen las manifestaciones clínicas inmediatas características de la rinitis (estornudos, prurito y rinorrea) y de la urticaria (prurito, eritema y habones).

Posteriormente se sintetizan otros mediadores: factor activador plaquetario (PAF), prostaglandinas, cisteinil leucotrienos, citocinas (TNF α , IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-10, TGF- β) y quimiocinas (MCP-1, IL-8, RANTES) que serán los responsables del mantenimiento de los síntomas e incluso de su agravamiento al atraer al foco otras células como eosinófilos, neutrófilos, monocitos y plaquetas.

¿Cree que la histamina es el principal mediador hacia el que hay que dirigir nuestros esfuerzos terapéuticos?

Los efectos de la histamina se deben a la acción sobre los diferentes receptores H_1 , H_2 , H_3 y H_4 .

En el caso de las reacciones alérgicas por una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por la IgE, es importante destacar:

- Que la histamina es producida fundamentalmente por los mastocitos y los basófilos. La liberación de la histamina se produce rápidamente por estímulos inmunológicos y no inmunológicos.
- Que al activar la histamina los receptores H_1 se producen sus principales efectos, destacando la contracción del músculo liso vascular y de las vías respiratorias, el aumento de la permeabilidad del endotelio vascular, la síntesis de prostaciclina y del PAF y la liberación del factor de von Willebrand y de óxido nítrico.

Por todo lo anterior es evidente que bloquear los efectos derivados de la acción de la histamina es un objetivo esencial terapéutico a cumplir en los casos de rinitis alérgica y urticaria.

¿Cree que los buenos resultados obtenidos con la bilastina en el estudio de W&F podrían extrapolarse a otros órganos diana como la mucosa nasal? ¿Podría haber alguna diferencia en su acción antihistamínica sobre la piel y la mucosa respiratoria?

Los mastocitos se originan en la médula ósea y se diferencian al llegar a los tejidos. Existen diferentes tipos de mastocitos en función de su maduración.

Los mastocitos del tejido conjuntivo (piel y de la submucosa intestinal) contienen triptasa y quimasa y no dependen de los linfocitos T para su desarrollo. Los mastocitos de las mucosas (alveolos y submucosa intestinal) contienen triptasa y dependen de los linfocitos T para desarrollarse.

A pesar de estas diferencias, la histamina está presente en los gránulos intracitoplasmáticos de ambos tipos de mastocitos y por tanto puede afirmarse que la acción antihistamínica de la bilastina demostrada en el presente trabajo en la piel de sujetos sanos podría extrapolarse a la mucosa respiratoria.

En vista de los hallazgos de su estudio, ¿qué recomendación daría a los clínicos a la hora de escoger el antihistamínico de 2ª generación ideal para tratar la rinitis alérgica o la urticaria entre el variado arsenal terapéutico existente?

En primer lugar, es relevante destacar que aunque dispongamos de antihistamínicos de 1ª generación o clásicos (dexclorfeniramina, ketotifeno o hidroxicina) los efectos secundarios sedativos, antiserotoninérgicos y anticolinérgicos aconsejan evitar su utilización en la actualidad.

Disponemos por otra parte de un amplio arsenal de antihistamínicos de 2ª generación (no sedantes) que pueden administrarse vía oral, citados por orden alfabético: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina o rupatadina entre otros.

Estos fármacos han demostrado su utilidad en la rinitis alérgica y en la urticaria, siendo, de hecho, los medicamentos de primera elección para tratar estas patologías.

Dado que las enfermedades alérgicas son procesos crónicos, a la hora de seleccionar un antihistamínico debemos tener siempre en cuenta su facilidad de administración, duración de sus efectos y, por supuesto, la seguridad del paciente.

De los resultados del presente estudio *in vivo*, podemos deducir que la bilastina aporta una ventaja en comparación con los otros antihistamínicos estudiados.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Bilaxten 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados (longitud 10 mm, anchura 5 mm). La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilaxten 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). **4.2 Posología y forma de administración. 4.2.1 Posología Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años)** 20 mg de bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas (ver sección 4.5). **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver ficha técnica completa). La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada. **Pacientes con insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver ficha técnica completa). **Pacientes con insuficiencia hepática** No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver ficha técnica completa). **Población pediátrica.** El uso de bilastina en niños de entre 0 y 2 años de edad para las indicaciones de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria no es relevante. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad. **Duración del tratamiento:** Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al período de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los períodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **4.2.2 Forma de administración.** Vía oral. El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. 4.4.1. Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de reacciones adversas de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver ficha técnica completa). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver ficha técnica completa). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con diltiazem:** la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver ficha técnica completa) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina. **Interacción con alcohol:** El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **4.5.1 Población pediátrica.** Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se espera que el grado de interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción sea similar en la población pediátrica de 12 a 17 años de edad. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. 4.6.1 Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver ficha técnica completa). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten 20 mg comprimidos durante el embarazo. **4.6.2 Lactancia.** Se desconoce si bilastina se excreta en la leche materna. La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si es preferible interrumpir/abstenerse del tratamiento con Bilaxten 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **4.6.3 Fertilidad.** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver ficha técnica completa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%). Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. **Resumen tabulado de reacciones adversas.** La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697). Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/10) Frecuentes (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) Muy raras (<1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitaciones y taquicardia durante el período de post-comercialización. **Descripción de las reacciones adversas relevantes.** Las reacciones adversas más notificadas fueron dos frecuentes (somnolencia y cefalea) y dos poco frecuentes (mareo y fatiga). Las frecuencias en bilastina frente a placebo fueron 3,06 % vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59% para mareo y 0,83% vs. 1,32% para fatiga. En casi todas las reacciones adversas mencionadas en la tabla anterior, se observó una incidencia similar en pacientes tratados con 20 mg de bilastina y en pacientes tratados con placebo. La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico. **Población pediátrica.** Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es **4.9 Sobredosis.** La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a voluntarios sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bilastina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico tipo A (derivado de patata) Silíce coloidal anhidra. Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El medicamento está envasado en un blíster, que consta de dos partes: 1. Laminado, compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado) 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc y resinas de butilmetacrilato) Cada blíster contiene 10 comprimidos. Los blísters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase: 10, 20, 30, 40 ó 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA, S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 - Leioa. **8. Número(s) de autorización de comercialización** 73.027 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2010. **Fecha de la última renovación: 07 de octubre de 2015. 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2015. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bilaxten 20 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 12,80€ 12. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

| Clasificación por órganos del sistema | | Bilastina 20 mg N=1697 | Bilastina cualquier dosis N=2525 |
|--|---------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Frecuencia | Reacción adversa | | |
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Poco frecuentes | Herpes labial | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Poco frecuentes | Aumento de apetito | 10 (0,59%) | 11 (0,44%) |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Poco frecuentes | Ansiedad | 6 (0,35%) | 8 (0,32%) |
| | Insomnio | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Frecuentes | Somnolencia | 52 (3,06%) | 82 (3,25%) |
| | Cefalea | 68 (4,01%) | 90 (3,56%) |
| Poco frecuentes | Mareo | 14 (0,83%) | 23 (0,91%) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | |
| Poco frecuentes | Tinnitus | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Vértigo | 3 (0,18%) | 3 (0,12%) |
| Trastornos cardíacos | | | |
| Poco frecuentes | Bloqueo de rama derecha | 4 (0,24%) | 5 (0,20%) |
| | Arritmia sinusal | 5 (0,30%) | 5 (0,20%) |
| | Electrocardiograma QT prolongado | 9 (0,53%) | 10 (0,40%) |
| | Otras anomalías del ECG | 7 (0,41%) | 11 (0,44%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| Poco frecuentes | Disnea | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Molestias nasales | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Sequedad nasal | 3 (0,18%) | 6 (0,24%) |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Poco frecuentes | Dolor abdominal superior | 11 (0,65%) | 14 (0,55%) |
| | Dolor abdominal | 5 (0,30%) | 5 (0,20%) |
| | Náusea | 7 (0,41%) | 10 (0,40%) |
| | Molestias gástricas | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) |
| | Diarrea | 4 (0,24%) | 6 (0,24%) |
| | Sequedad bucal | 2 (0,12%) | 6 (0,24%) |
| | Dispepsia | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) |
| | Gastritis | 4 (0,24%) | 4 (0,16%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Poco frecuentes | Prurito | 2 (0,12%) | 4 (0,16%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Poco frecuentes | Fatiga | 14 (0,83%) | 19 (0,75%) |
| | Sed | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) |
| | Mejoría de una condición preexistente | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Pirexia | 2 (0,12%) | 3 (0,12%) |
| | Astenia | 3 (0,18%) | 4 (0,16%) |
| Exploraciones complementarias | | | |
| Poco frecuentes | Aumento de Gamma-glutamyltransferasa | 7 (0,41%) | 8 (0,32%) |
| | Aumento de Alanin aminotransferasa | 5 (0,30%) | 5 (0,20%) |
| | Aumento de Aspartato aminotransferasa | 3 (0,18%) | 3 (0,12%) |
| | Aumento de creatinina plasmática | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Aumento de triglicéridos plasmáticos | 2 (0,12%) | 2 (0,08%) |
| | Aumento de peso | 8 (0,47%) | 12 (0,48%) |

BIBLIOGRAFÍA: 1. Datos internos de la Compañía 2. Bilaxten 20 mg, comprimidos. Bilastina 20 mg. Titular Faes Farma S.A, Ficha Técnica autorizada. Revisión del texto octubre 2015.



BILAXTEN, EN EL MUNDO

- Más de **40 millones** de tratamientos en todo el mundo.¹
- **5 años** de experiencia.²
- Comercializado en más de **100 países** en todo el mundo.¹



BILAXTEN
bilastina

Innovación antihistamínica