

**BILASTINA ¿POSIBLE TERCER GENERACIÓN DE ANTIHISTAMÍNICOS?**

*Dres. Federico Gafaroni, Héctor Telechea*

Los antihistamínicos H1 son unos de los grupos farmacológicos más utilizados mundialmente. El mismo está constituido por grupos moleculares estructuralmente similares a la histamina. Se clasifican según su estructura química en: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas y piperidinas. Esta clasificación carece de aplicabilidad en la práctica clínica, de este modo es habitual identificarlos por generaciones, según el momento de su aparición. Los de primera generación o clásicos (reconocidos por su efecto sedante) y los de segunda generación (no sedantes) (Tabla 1)<sup>1</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de los antihistamínicos.

| Grupo Químico  | Primera generación  | Segunda generación  |
|----------------|---|---|
| Etanolaminas   | difenhidramina,<br>dimenhidrinato,<br>clemastina,<br>carbinoxamina                      |   |
| Etilendiaminas | piralamina,<br>tripelenamina,<br>oxatomida,<br>antazolina                               |   |
| Alquilaminas   | bromfeniramina,<br>clorfeniramina,<br>dexclorfeniramina,<br>doxilamina,<br>triprolidina |   |
| Piperazinas    | clorciclizina,<br>hidroxizina,<br>meclozicina,<br>flunarizina                           | cetirizina  |
| Fenotiazinas   | dimetotiazina,<br>prometazina,<br>tietilperazina,<br>trimeprazina                       | mequitazina   |
| Piperidinas    | ciproheptadina,<br>ketotifeno   | azatidina, ebastina,<br>fexofenadina,<br>loratidina,<br>terfenadina |
| Varios         | cinarizina,<br>fenindamina,<br>pizotifeno   | azelastina,<br>levocarbastina,<br>mizolastin                        |

Recientemente con el desarrollo de nuevos antihistamínicos H1 el Grupo de Consenso sobre Antihistamínicos de Nueva Generación (CONGA) ha realizado una serie de recomendaciones sobre las características que debería cumplir un antihistamínico de tercera generación<sup>2</sup>. Dentro de éstas se destacan: ausencia de cardiotoxicidad, bajo riesgo de efectos el sistema nervioso central (SNC), carecer de interacciones farmacológicas significativas y con efectos antiinflamatorios. Se ha planteado que bilastina, nuevo antihistamínico de segunda generación, podría cumplir los criterios propuestos por CONGA para considerarse de tercera.

Bilastina, como el resto de los antihistamínicos H1, se caracteriza por presentar agonismo inverso sobre el receptor histaminérgico H1. De este modo favorece el equilibrio sobre el estado receptorial inactivo evitando la activación de segundos mensajeros.

### Farmacocinética. Interacciones farmacológicas

La administración oral de bilastina en el rango de 2,5-220 mg presenta una cinética de absorción de primer orden. Su biodisponibilidad es 60%. Con una dosis de 20 mg, se logran concentraciones plasmáticas pico entre 182,4-256,56 ng/ml en un tiempo entre 1,11-1,56 horas y su semivida de eliminación es 14,5 horas<sup>3</sup>. A nivel digestivo, es sustrato de la glicoproteína P y del transportador polipéptidico de aniones orgánicos (OATP), particularmente por OAPT1A2, que es expresado en enterocitos, riñón y barrera hematoencefálica (BHE). Se ha descrito que la ingesta de jugo de pomelo, naranja y manzana puede disminuir biodisponibilidad un 30%, por interacción con OAPT1A2. También se ha observado este fenómeno con fármacos como ritonavir o rifampicina que inhiben el OAPT1A2. No es metabolizada a nivel hepático y no afecta la actividad de los citocromos hepáticos. En la insuficiencia renal moderada-grave y con la coadministración de inhibidores de la glicoproteína P (ketoconazol, eritromicina, ciclosporina A, ritonavir y diltiazem) puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y aumentar la incidencia de efectos adversos. En casos de insuficiencia hepática no es necesario disminuir la dosis de bilastina<sup>4</sup>.

### Seguridad cardiovascular

Una de las interrogantes es conocer el efecto de bilastina sobre el intervalo QT corregido (QTc) en el electrocardiograma (ECG). Tyl y cols. evaluaron el efecto de bilastina sobre la repolarización ventricular. Para ello se utilizaron 5 grupos a los que se le administró bilastina, ketoconazol y moxifloxacino, distribuidos de la siguiente manera: placebo, bilastina 20 mg, bilastina 100 mg, bilastina 20 mg + ketoconazol 400 mg y moxifloxacino 400 mg (grupo control activo). No se observaron cambios significativos en el QTc con dosis de 20 a 100 mg de bilastina. En cambio sí se aparecieron aumentos significativos del QTc con el uso de la combinación de bilastina y ketoconazol. Los investigadores proponen para tal hecho que el efecto es consecuencia directa del ketoconazol, ya que en los momentos pautados en los que se realizaron los ECG la concentración plasmática de bilastina se encontraba en rango terapéutico<sup>5</sup>. Se ha propuesto a los azoles como causantes de alteraciones del intervalo QTc y particularmente riesgo de desarrollar torsade de pointes cuando los mismos se encuentran en dosis excesivas (dosis habitual de ketoconazol 400 mg día) y en

presencia de otros fármacos con los que presenten interacción<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, ketoconazol interfiere con la glicoproteína P y de este modo podría favorecer los ascensos plasmáticos de bilastina. Cuando se emplearon dosis supra-terapéuticas de bilastina no se evidenciaron alteraciones en el QTc.

### Efectos en el SNC

Bilastina se caracteriza por presentar mayor selectividad y afinidad por el receptor H1 periférico. En un estudio doble ciego, aleatorizado, de 3 brazos: placebo, bilastina e hidroxicina (control activo), se administró por 7 días bilastina en dosis crecientes de 20, 40 y 80 mg. Se realizaron evaluaciones objetivas de actividad motora, percepción, atención, integración asociativa y cambios subjetivos de estado de ánimo, mediante escala analógica visual y un cuestionario específico. Bilastina en dosis de 20 mg no mostró diferencias significativas con placebo. Con dosis de 40 mg, bilastina indujo somnolencia subjetiva, pero no se observaron alteraciones objetivas en las pruebas psicomotoras. Con dosis de 80 mg causó deterioro de las funciones psicomotoras. Tampoco se observó que el uso concomitante de 20 mg de bilastina con alcohol o benzodiazepinas potencie el efecto depresor sobre el SNC<sup>7</sup>.

En estudios moleculares se ha observado que aquellos antihistamínicos H1 de segunda generación (no sedantes) que logran evadir la glicoproteína P en la BHE no presentan efecto sedante ya que no logran alcanzar el receptor histaminérgico. Este receptor se encuentra en compartimentos intracelulares, proceso inducido tras la exposición del receptor a la histamina. Al parecer esta generación no podría difundir con facilidad por dichas membranas y de este modo no interacciona con los receptores H1<sup>8</sup>.

### Propiedades antiinflamatorias.

Estudios in vitro han mostrado actividad antiinflamatoria inhibiendo la liberación de histamina, interleuquina 4 y el factor de necrosis tumoral alfa<sup>3</sup>. No se ha observado superioridad de bilastina frente a desloratadina o cetirizina en el tratamiento de la rinitis alérgica tanto estacional como perenne, así como en la urticaria crónica cuando fue testeada contra levocetirizina<sup>9</sup>.

### Conclusión.

Hasta el momento con la evidencia presentada no se puede considerar estrictamente a bilastina como un antihistamínico H1 de tercer generación.

Si bien carece de metabolismo hepático, es capaz de sufrir interacciones a nivel del OAPT1A2 y la glicoproteína P alterando su biodisponibilidad. En cuanto a su eventual ausencia de cardiotoxicidad, con la evidencia disponible no es posible asegurar que el aumento del QTc sea sólo consecuencia del ketoconazol cuando el mismo se utilizó en dosis habituales. Por otro lado, al igual que sus congéneres de segunda generación, no induce somnolencia y carece de evidencia in vivo sobre sus efectos antiinflamatorios.

De este modo hasta el momento no cumple con la totalidad de los criterios propuestos por CONGA para ser clasificada como un antihistamínico H1 de tercera generación.

## **Bibliografía**

1. Benedí.F, Antihistamínicos H1, Farmacia Profesional, Marzo 2005, Vol 19 N 3.
2. [Holgate S](#), [Canonica G](#), [Simons F](#), [Taglialatela M](#), [Tharp M](#), [Timmerman H](#), et al. [Consensus Group on New-Generation Antihistamines](#). Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. [Clin Exp Allergy](#). 2003;33(9):1305-24.
3. Sadaba.B, Azanza J R, Gomez-Guiu A, Rodil R, Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria, Therapeutics and Clinical Risk Management 2003; 9 197-205.
4. Bousquet J, Ansótegui I, Canonica G, Zuberbier T, Baena-Cagnani C, Bachert C, Cruz A, González S, Kuna P, Morais-Almeida M. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review, Current Medical Research & Opinion 2012; 128 (1): 31-139.
5. Tyl B, Sologuren A, Roupe K, Wheeler W. Lack of Significant Effect on Bilastine Administered at Therapeutic and Supratherapeutic Doses and Concomitantly With Ketoconazole on Ventricular Repolarization: Results of a Thorough QT Study (TQTS) With QT-Concentration Analysis, Journal of Clinical Pharmacology 2012; 52: 893-903.
6. Boletín Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac), Medicamentos e Intervalos QT 2013; Vol 21 N 6. Disponible en: Intranet Osakidetza [www.osakidetza.net](http://www.osakidetza.net)
7. Scaglione F, Safety profile of Bilastine: 2<sup>nd</sup> generation h1-antihistamines, European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16:1999-2005.
8. Hishinuma S, Sato Y, Kobayashi Y, Komazaki H, Saito M. Intact Cell Binding for In Vitro Prediction of Sedative and Non-sedating Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Antagonist Based on Receptor Internalization, Journal of Pharmacological Sciences 2008;107:66-79.
9. Wolther O. Bilastine: A New Nonsedating Oral H1 Antihistamine for Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Urticaria, BioMed Research International 2013.