

ASMA RINITIS ALÉRGICA

Administración Temporalizada de Fármacos

Prof. Titular Yolanda C. Valdés Rodríguez

Doctor en Ciencias Biológicas
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana



Comprender el patrón circadiano de cada enfermo

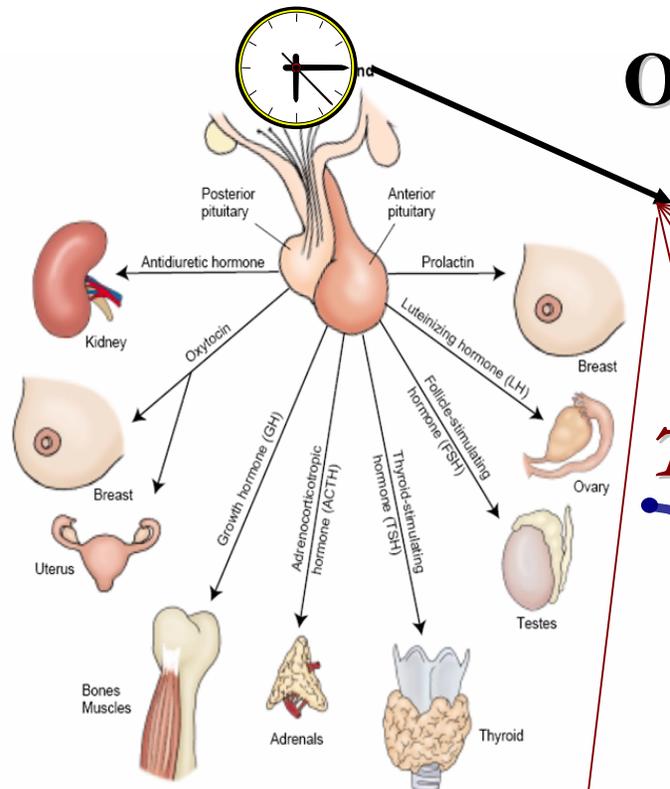


“La regularidad es una señal de salud; mientras que, la pérdida indica o promueve la enfermedad. (Hipocrates).

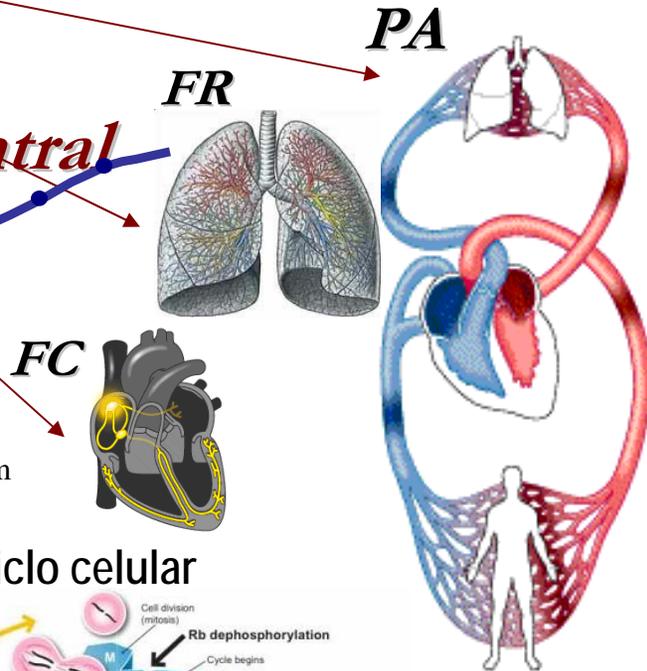
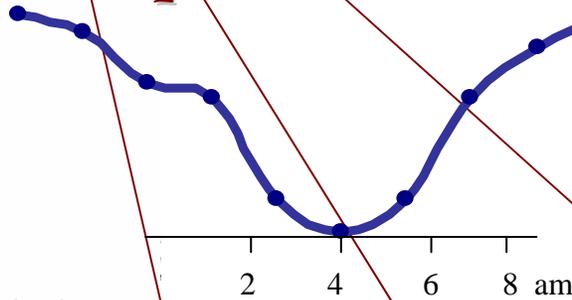
“ los ataques de asma se observan frecuentemente durante la noche y el invierno” (Soranus de Efeso, siglo II a.c)

Datos clínicos actuales muestran fuerte correlación entre expresión de ciertos estados patológicos y cambios temporales de actividad inmune.

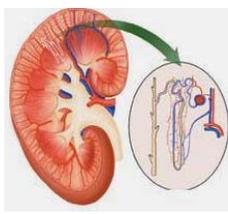
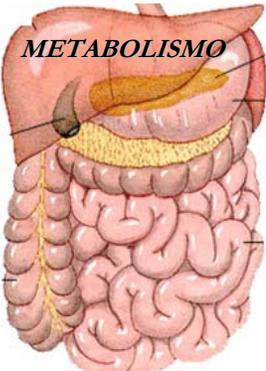
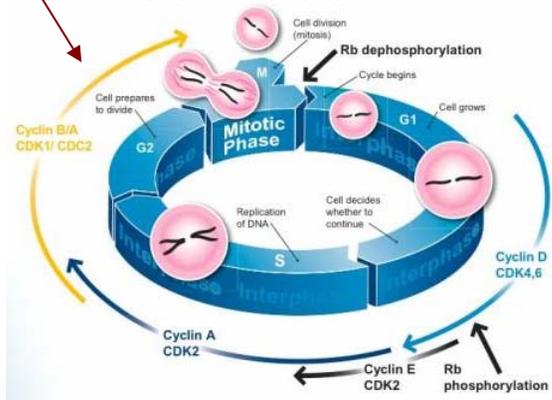
Osciladores Endógenos Sincronizadas al Control del NSQ



Temperatura Central



Ciclo celular



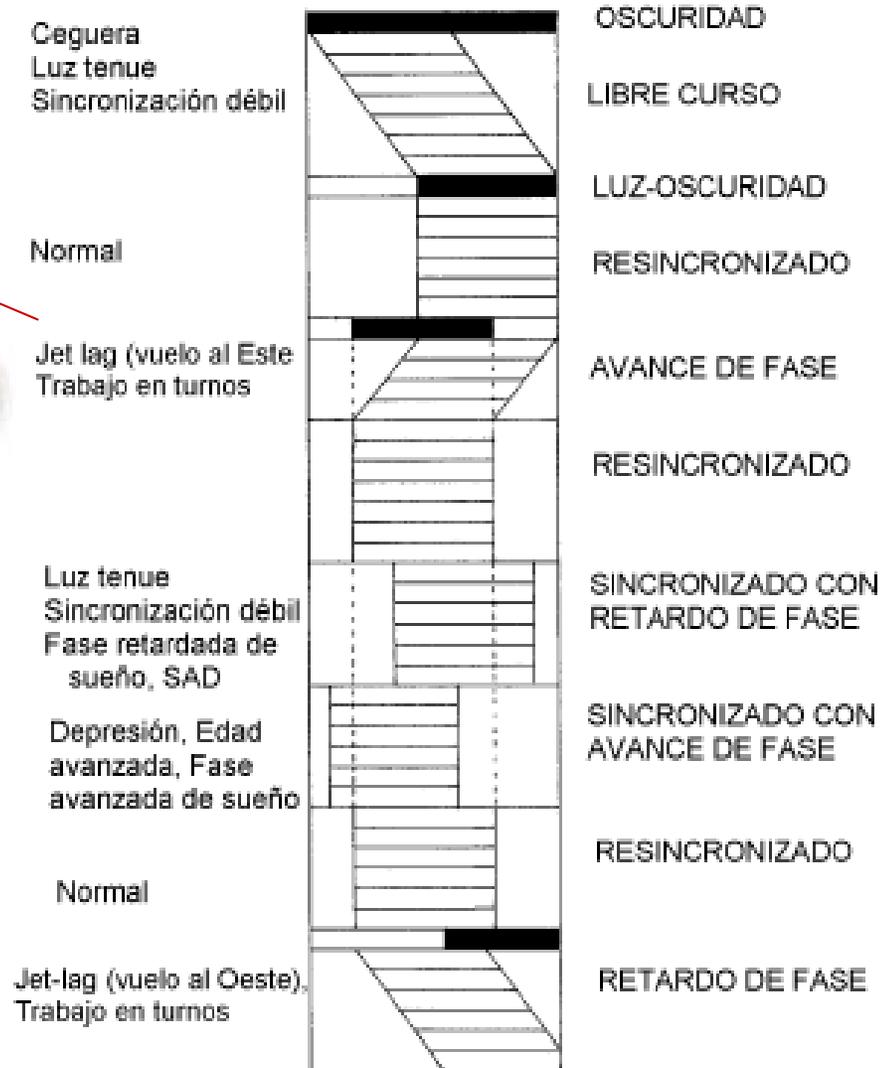
Excreción renal

Desincronización entre los cambios de los zeitgeber externos y las oscilaciones generadas por NSQ (vías aferentes y/o eferentes)

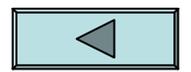
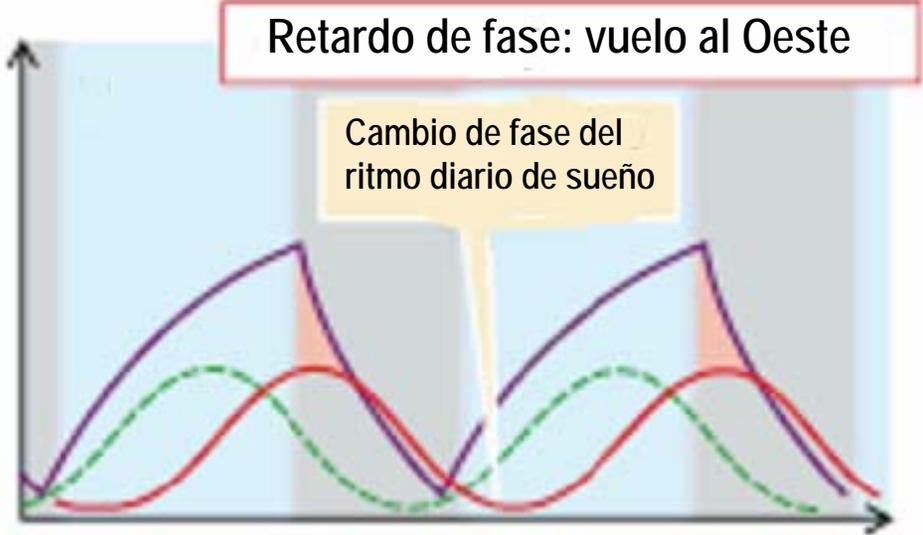
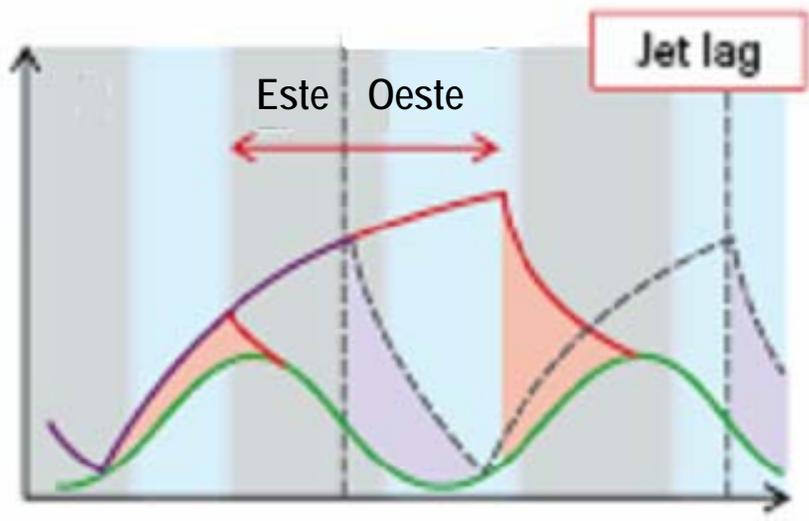
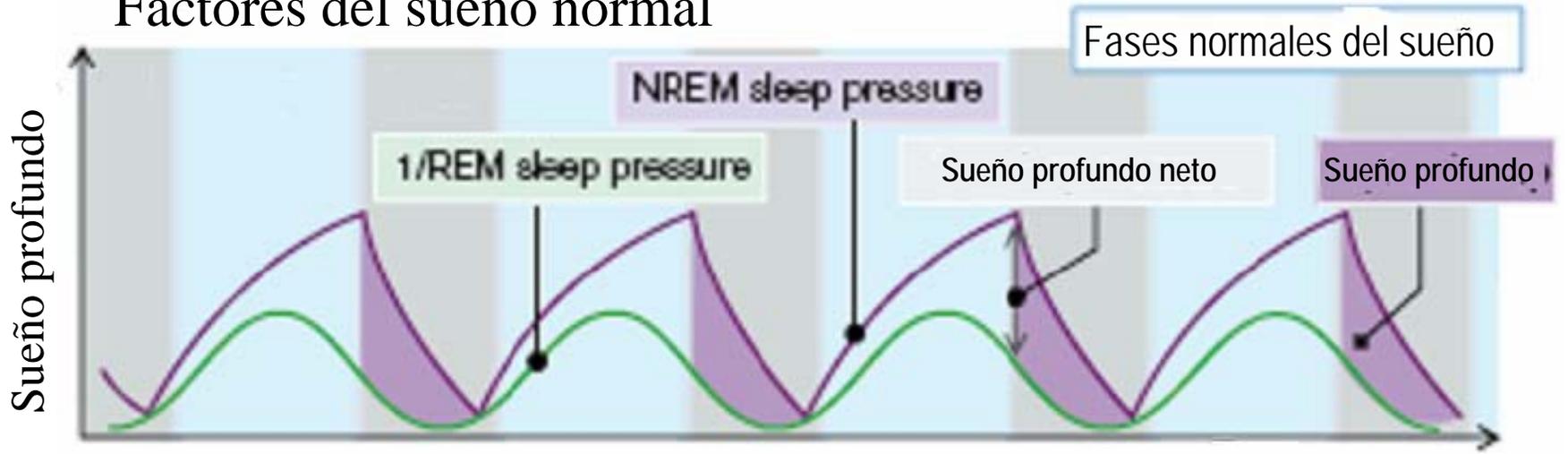
Se pierde la relación: hora geográfica-función efectoa

Consecuencias:

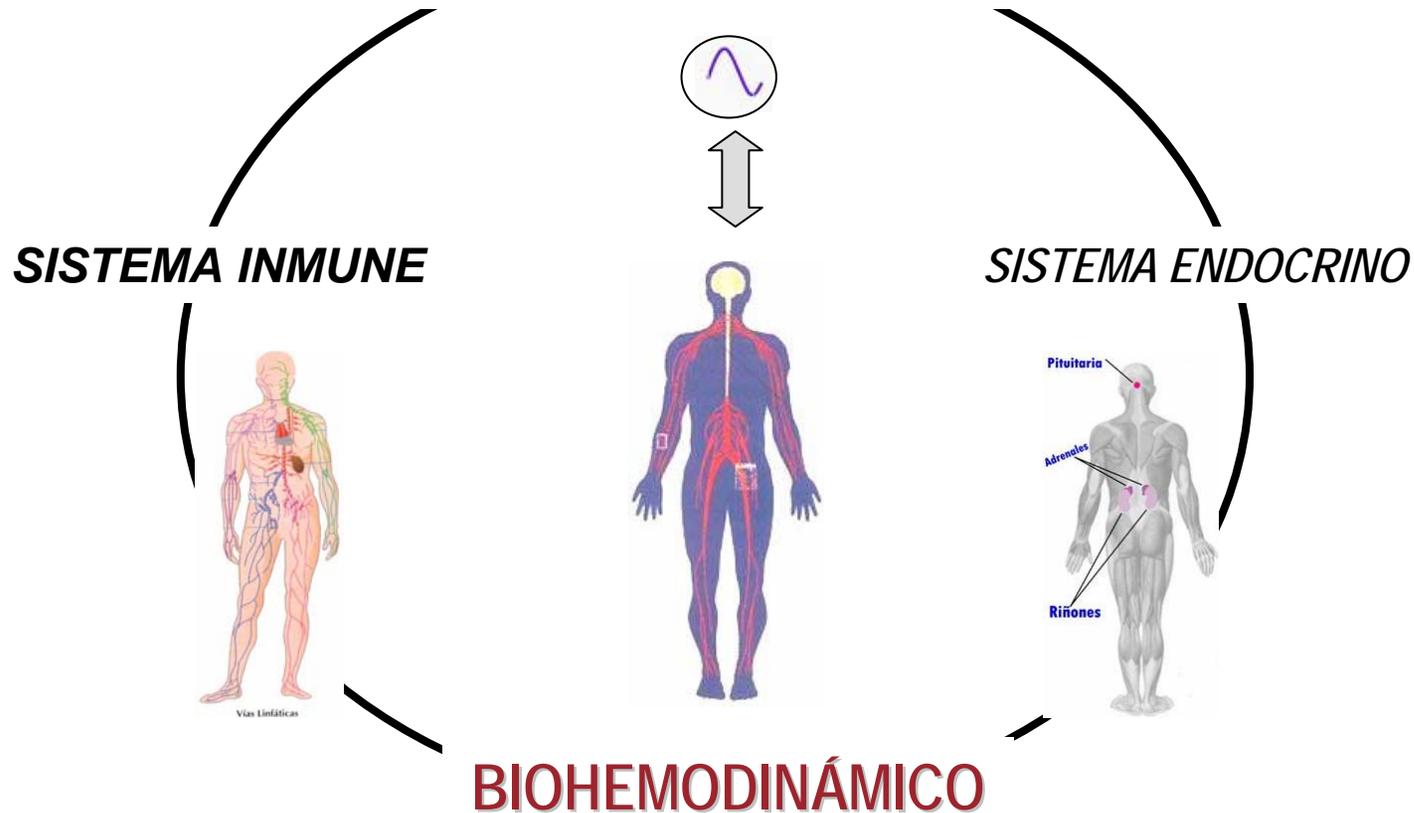
- *Irritabilidad*
 - *Trastornos TGI*
 - *ACV*
 - *Síndrome Metabólico*
 - *Incidencia de Cáncer y ACV*
 - *Accidentes Laborales*
- (Chernobyl, 1:23 am)*



Factores del sueño normal



EQUILIBRIO

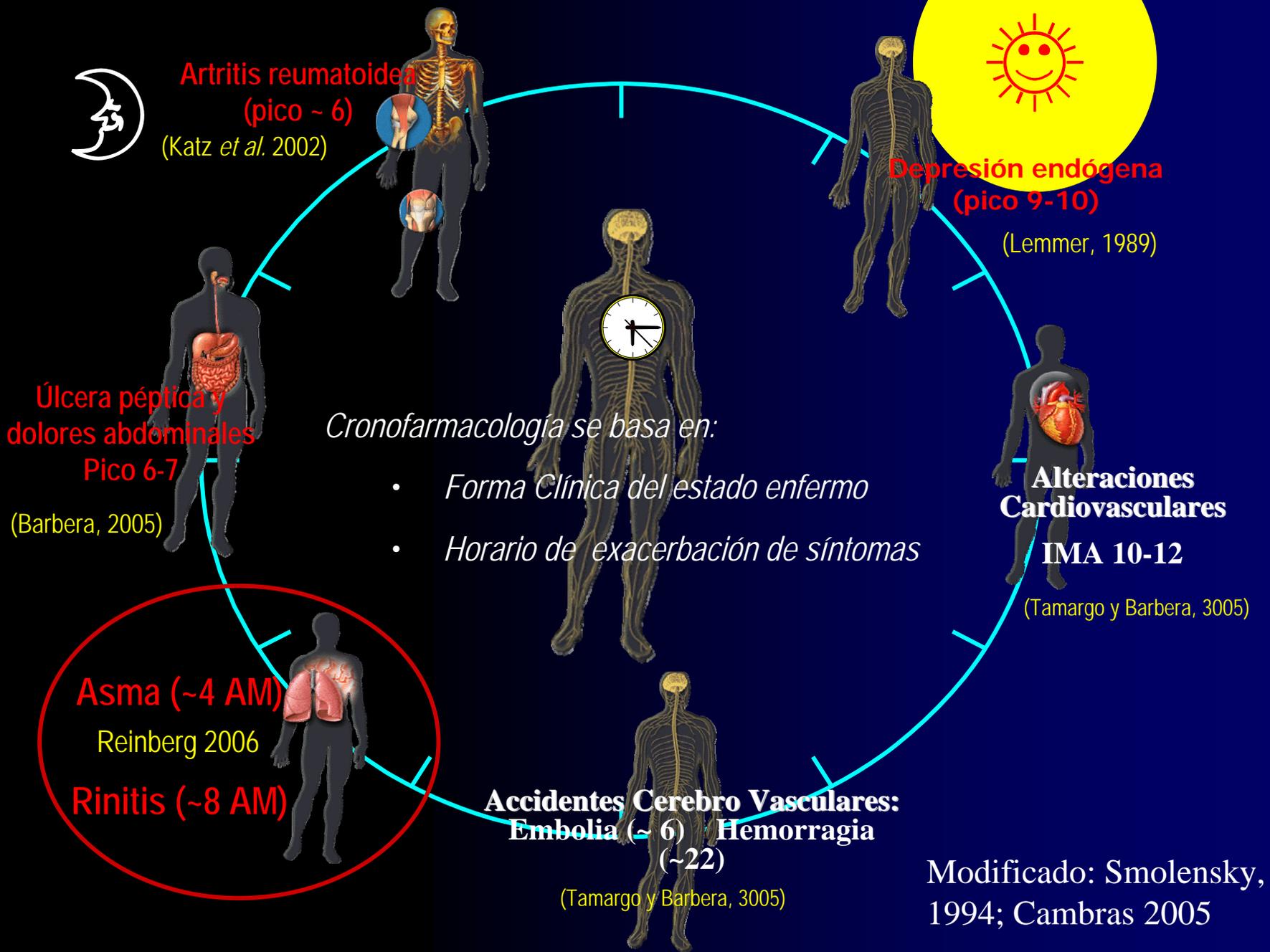


Control circadiano PsicoNeuroImunoEndocrino

Desregulación por: alteraciones del Sistema de temporalización o de los sincronizadores externos e interno

(Suzuki et al. 1997; King y Takahashi, 2000; European J.Immunology, 2004: 34:7-17; Genomics. 2005; 85(4):503-511; Trans R Soc.Trop Med. Hyg. 2007; J. M Kelley. *Inmunología, Biología Molecular y Enfermedad. Simposio Internacional de Biología Molecular, 2007*)

Desincronización y Enfermedad



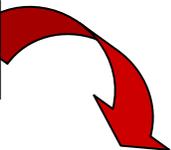
Los desafíos de la vida moderna y cambios del medio ambiente han convertido al asma en un problema de salud de alta prevalencia

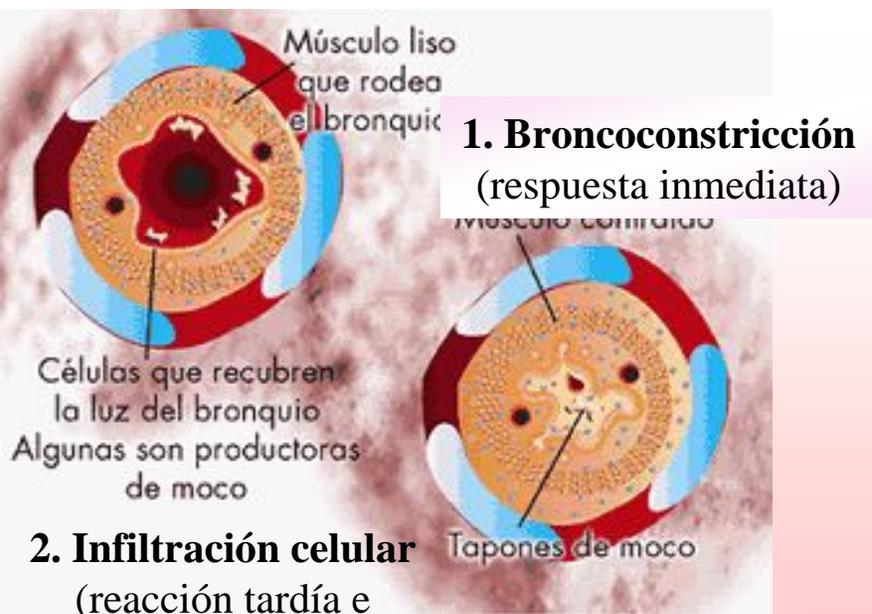


Factores exógenos

- *Alérgenos*
- *Aire frío*
- *Humedad, etc*

Factores endógenos

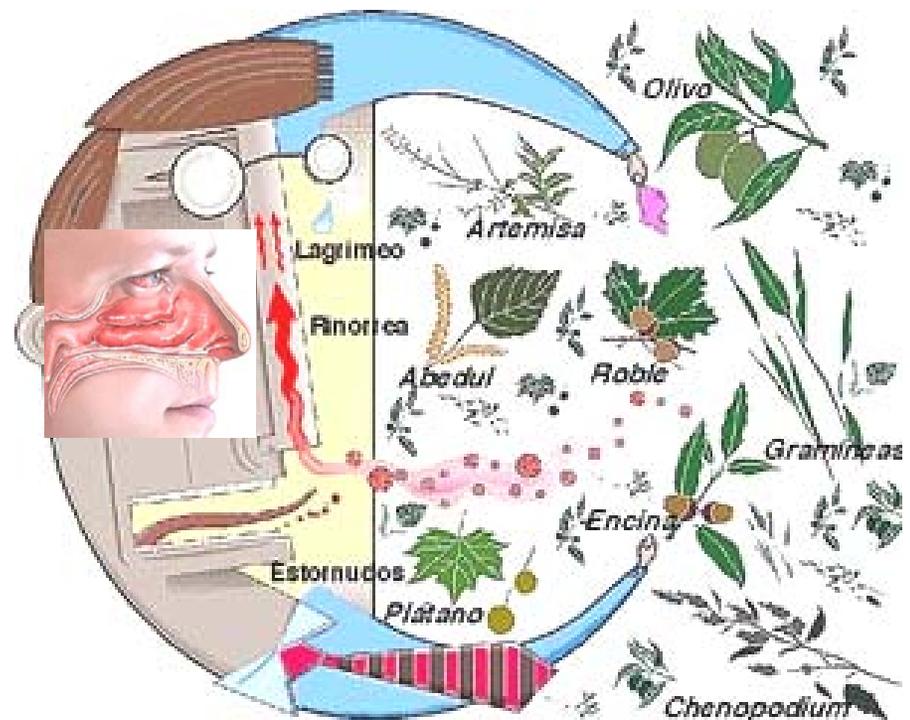
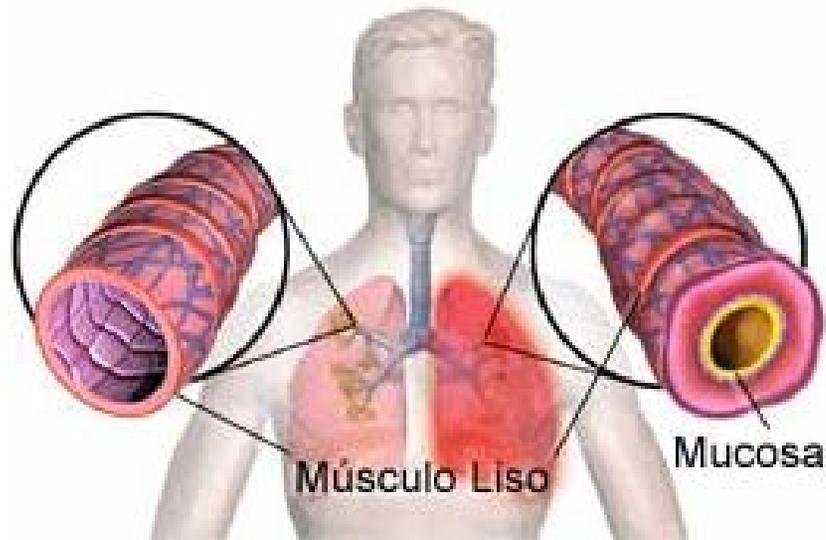




Cambios Nocturnos de Ritmos Biológicos en Pacientes Asmáticos

- ↑ ***Reactividad bronquial → Broncoespasmo en asma***
- ↑ ***Respuesta bronquial a histamina y acetilcolina***
- ↓ ***Niveles de cortisol favorece la respuesta inflamatoria***
- ↓ ***Catecolaminas favorece la respuesta inflamatoria bronquial***
- ↑ ***Estimulación vagal → aumenta la resistencia aérea***

Tracto respiratorio, órgano más afectado en obreros expuestos



La Rinitis Alérgica (RA) afecta el 89,5% de los asmáticos

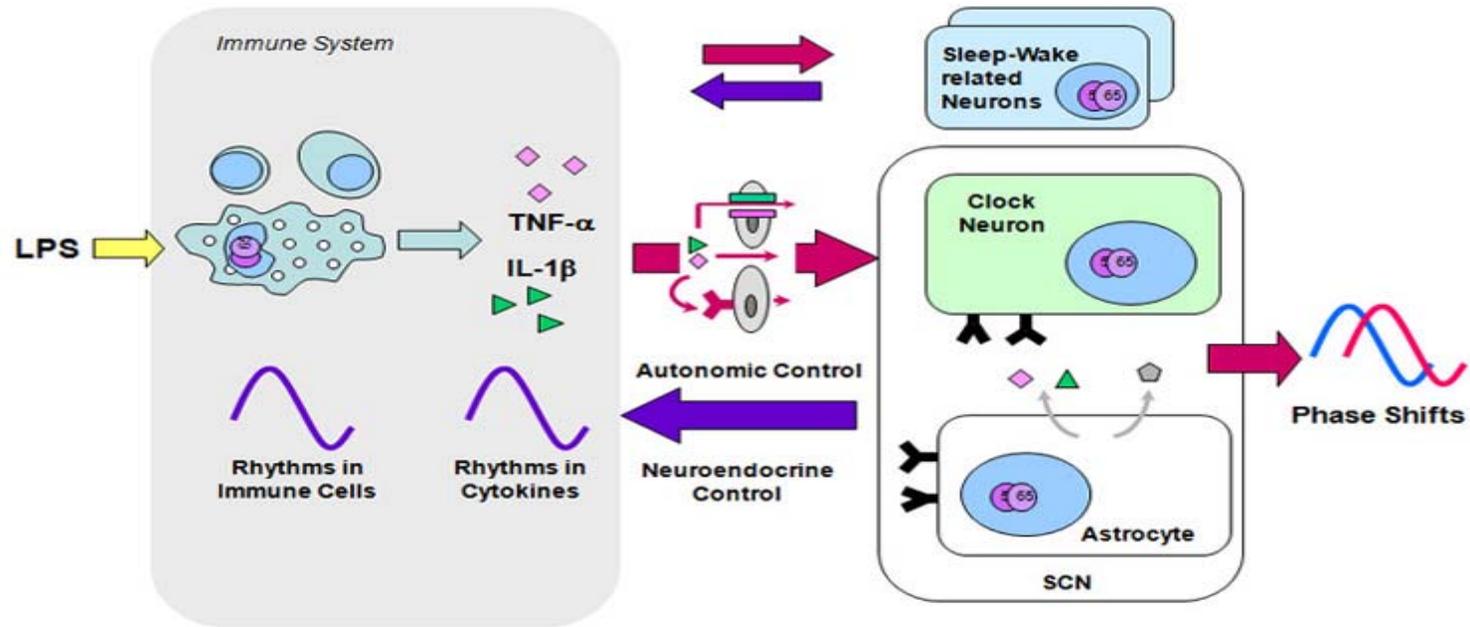
RA de causa ocupacional es considerada una enfermedad profesional (Comisión de la Unión Europea, 2003). El tratamiento de la rinitis alérgica, previene el asma ocupacional e invalidez de obreros expuestos.

Acta Fac. Med NAISS, 2004; 21(2):65-71;

J. Invest Allergol Clin Immunology. 2008; 18(4):233-238

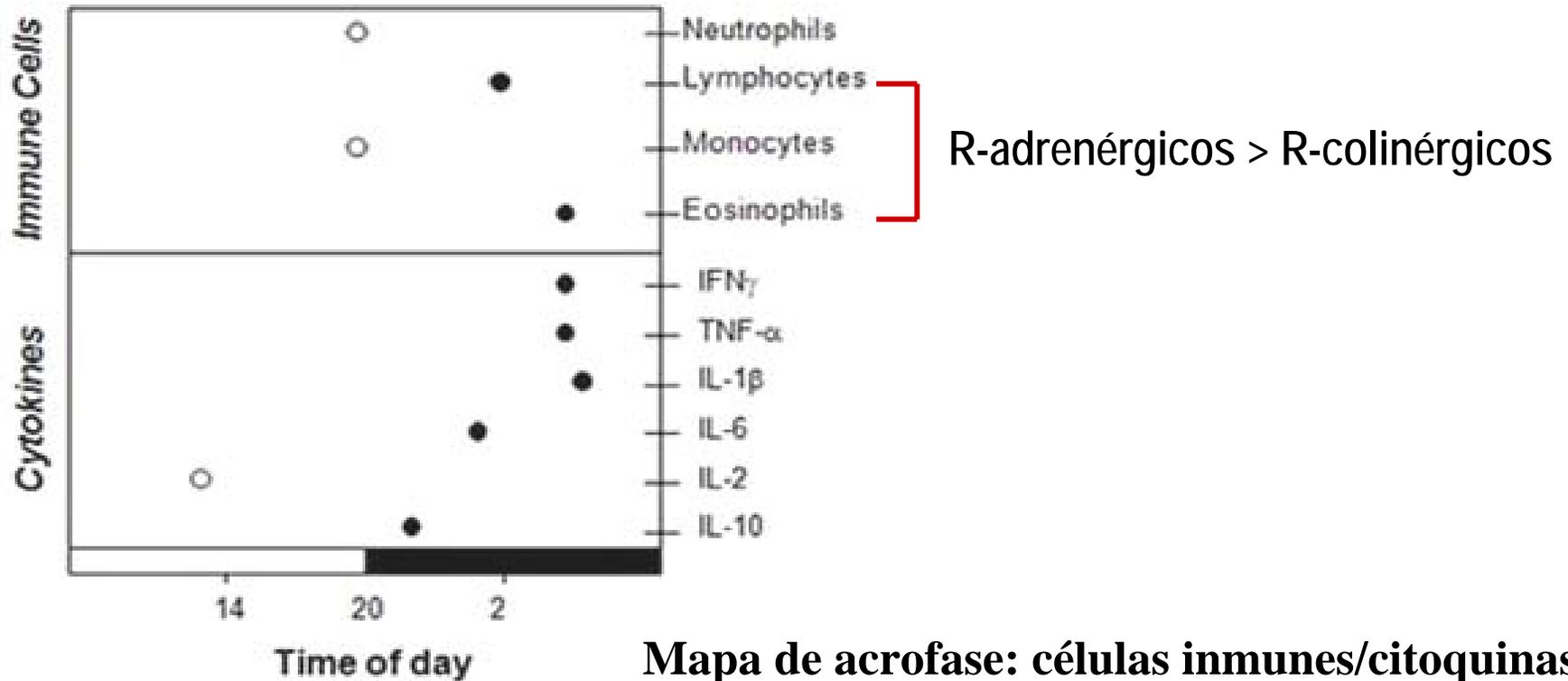
Cronoinmunopatología

↑ Letalidad diurna: Sepsis LPS-inducida → control circadiano



Halberg et al. 1960, demostraron que la susceptibilidad a dosis letales LPS era mayor durante el día. Las citoquinas proinflamatorias pasan a cerebro por CE de la BHE y las astroglias, potenciando la expresión de éstas y otros mediadores inflamatorios que estimulan al NSQ mediante el NF-k B.

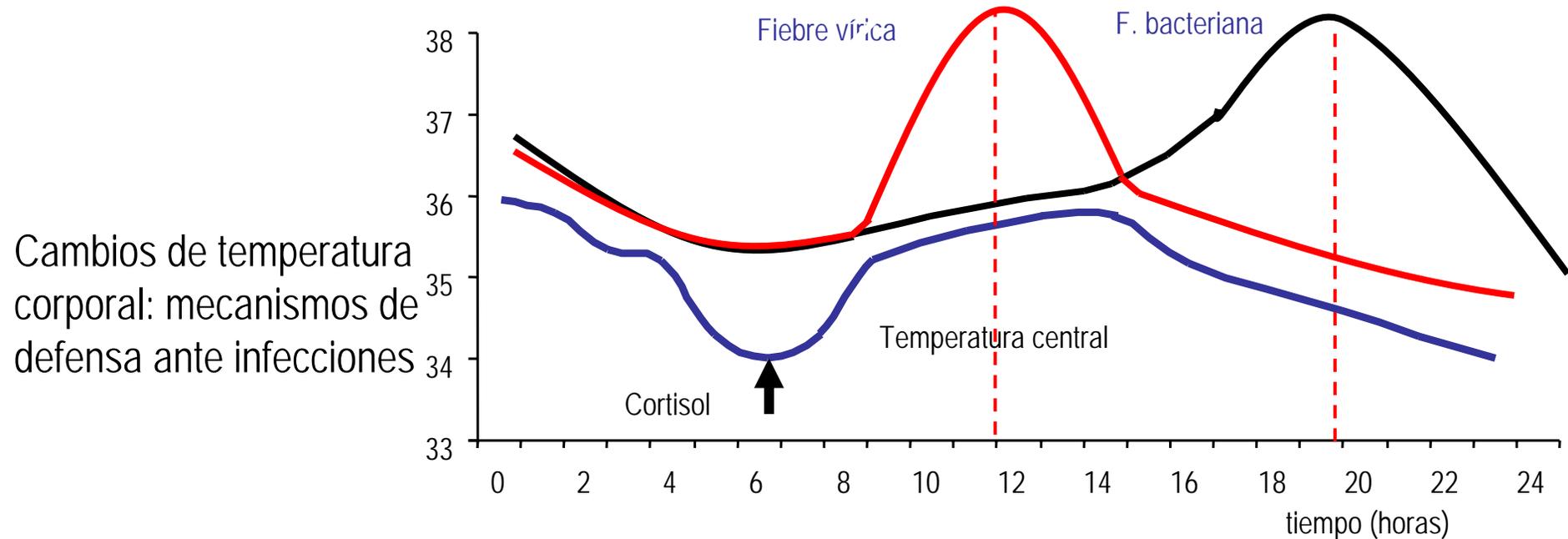
Cifras de Linfocitos, Eo y basofilos alcanzan picos Mx de noche, cambios en títulos de Ac después de la inmunización. Citoquinas pro-inflamatorias: IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12, TNF α e IFN γ presentan niveles altos de noche y primeras horas de la mañana



(Haus y Smolensky 1999; Petrovsky y Harrison 1997; Golombwck, 2008)

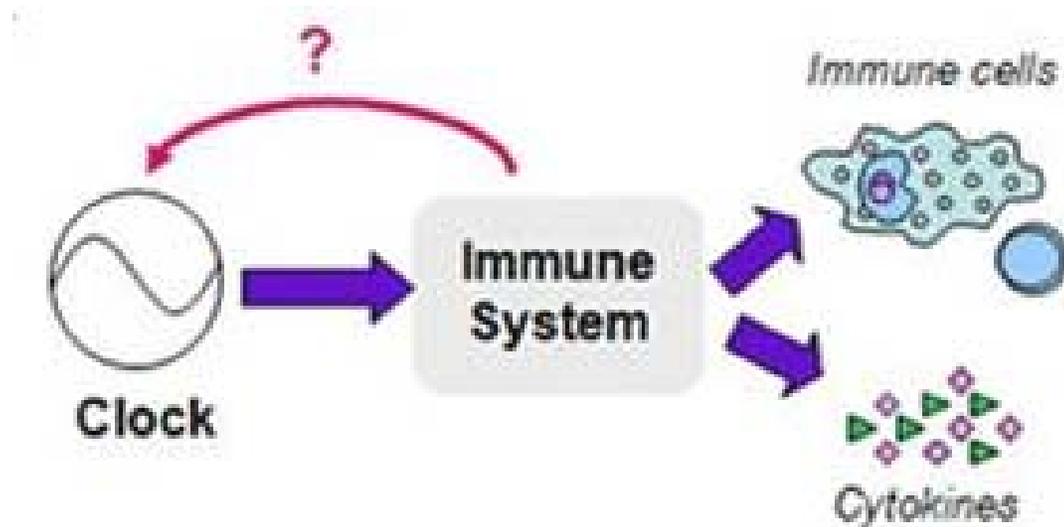
Descarrilamiento temporal del SI pudiera relacionarse al desarrollo de patologías, a la vez, cambios temporales de RI podrían ser útiles para multiafinar el NSQ . Astroglías modulan el *ciclo sueño-vigilia* en condiciones patológicas y fisiológicas, mediante liberación de IL-1 y TNF α que inducen la expresión de NF κ B, estableciéndose un círculo vicioso de feedback positivo que amplifica la respuesta .

(Krueger et al. 2001; Bryant et al. 2004 ; Golombeck y col.2008)



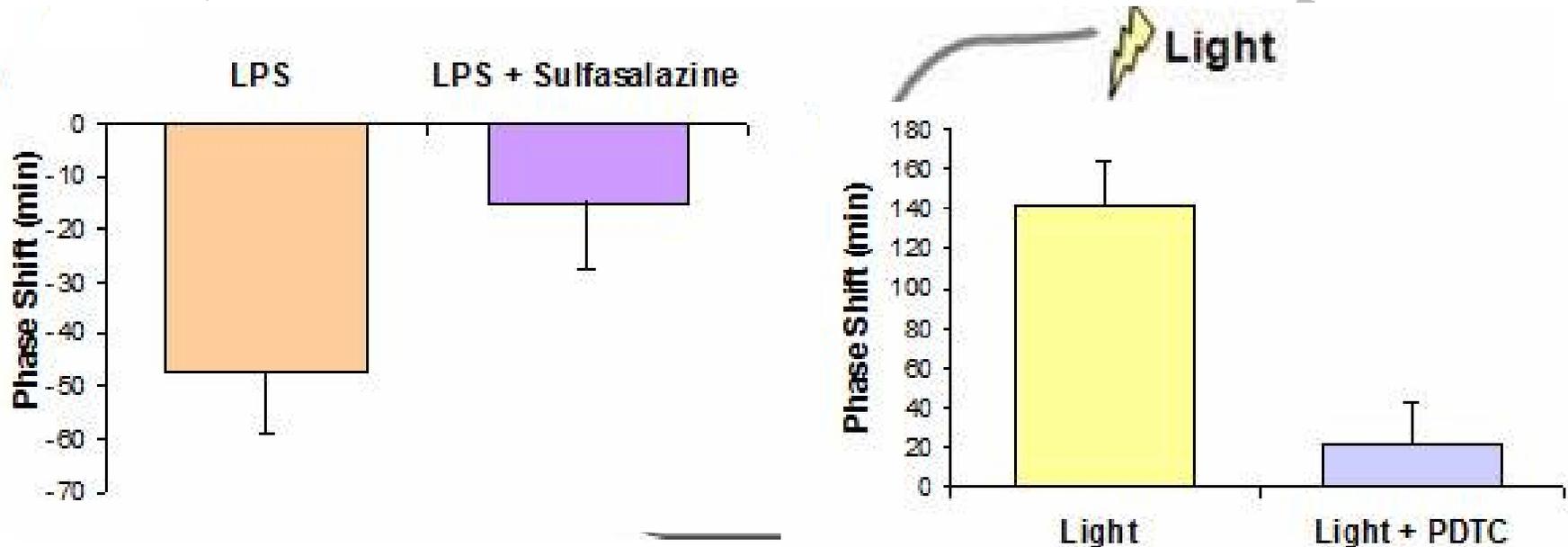
Células del SI: crecimiento rápido temporalmente adaptado

Aumentos de citoquinas explica la exacerbación de la RI. Cambios en fase de descanso de ritmos: *noche, humanos, y día, roedores nocturnos* sugiere relación entre *Conducta y Actividad Inmune*.



Feed back del NSQ: efectos de las citoquinas sobre núcleos del hipotálamo y células endocrinas, que a la vez, regulan la producción de éstas

NFκB, sincronizador común de RI inducida por LPS



Sulfazalazina, *bloquea los retrasos de fases* (en ratones)

Ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC) *bloquea adelantos de fases* (marmotas)

Los cambios de fases inducidos por LPS son mediados por NFκB.

Mediadores inflamatorios Incrementan la actividad NFκB en astroglias

Evidencias del control neuroendocrino

Vías eferentes del NSQ transmiten información al SNS y SNP para sincronizar los osciladores endógenos: *glándula pineal, adrenales, hígado*, etc., *órganos linfoides primarios* (médula ósea y timo) y, *secundario* (bazo y nódulos linfoides) asociados a SNA e inervación sensorial

Variaciones circadianas en cifras celulares se producen en función del tipo de neuroreceptor: *picos Mx diurnos*, célula R-adrenérgico y *nocturnos*, célula R-colinérgico

(Mignini et al. 2003)

“En la vida no existe equilibrio, este solo se alcanza en la muerte”
A. Reinberg

Farmacología → administración continua (dosis e intervalos de tiempos fijos) → concentraciones en plasma constante, ignoran la organización temporal funcional del organismo.

Hay que tener en cuenta la relación entre la acción del fármaco y los ritmos circadianos del organismo y valorar SI:

- *¿El fármaco altera las funcionales del sistema circadiano?*
- *¿Variaciones circadianas modula la cinética del fármaco?*



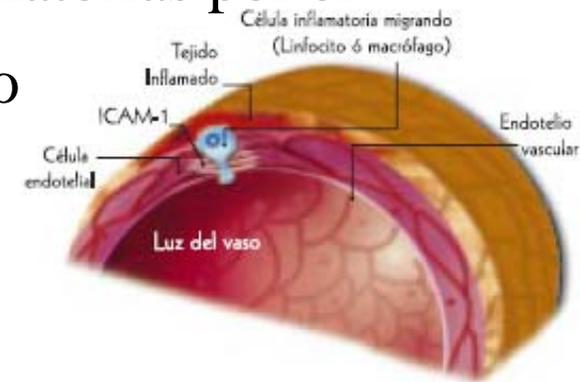
Rev Fac Med UNAM, 2007; 50(6); Brunello et al. Neuropsychology. 2000: 42:107-119. Rishardson & Tate. Sleep. 2000; 1:23(Suppl 3:S77-85

Medicina basada en la Evidencia Clínica

1. Infección experimental con Rinovirus (Rv) aumenta los síntomas clínicos e hiperactividad bronquial asociada a eosinofilia y proteína catiónica en el esputo.



2. Rv estimula: producción de citoquinas inflamatorias por el epitelio bronquial y, células colinérgicas y no colinérgicas, mediante expresión ICAM-1, sugiere *terapia anti-moléculas de adhesión*

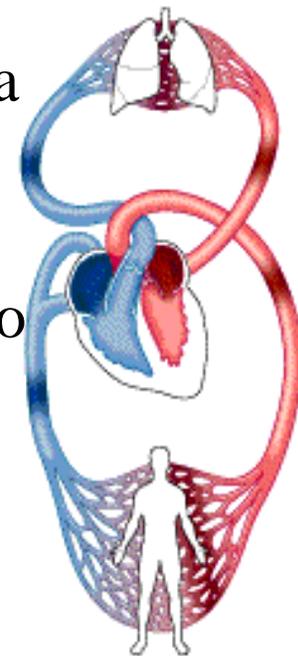


3. Aumento de leucotrienos (cisteinil-leucotrienos) en escolares con broncoespasmo y virosis sugieren *tratamiento con anti-leucotrienos*

Cronocinética (eficacia terapéutica)

“Si el organismo es distinto a diferentes horas del día, entonces el efecto del fármaco dependerá de la hora de administración”

Variaciones circadianas en [fármaco] y sus metabolitos en fluidos biológicos, aún en administración iv continua, dependen de los ajustes temporales fisiológicos celulares, como síntesis de sistemas enzimáticos encargado de metabolizar el fármaco presenta ritmos de actividad circadiana que modifican el proceso LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco).



Relación entre ritmos cerebrales y eficacia de fármacos

Ritmos de neurotransmisores, receptores, enzimas y 2º mensajeros en cerebro, implicados en efectos de fármacos. La actividad GABA-érgica central de roedores nocturnos es más alta durante la fase de oscuridad. La administración de clomipramina a los pacientes con depresión endógena, resulta efectiva cuando se administra a 12:00 M. La teofilina, drogas β 2-simpáticomiméticas, anticolinérgicos y los corticoides muestran efectos dependencia ritmo circadiano

Prescripción de Fármacos en niños con Asma y/o Rinitis Alérgica

Tesis de Maestría en Farmacia Clínica

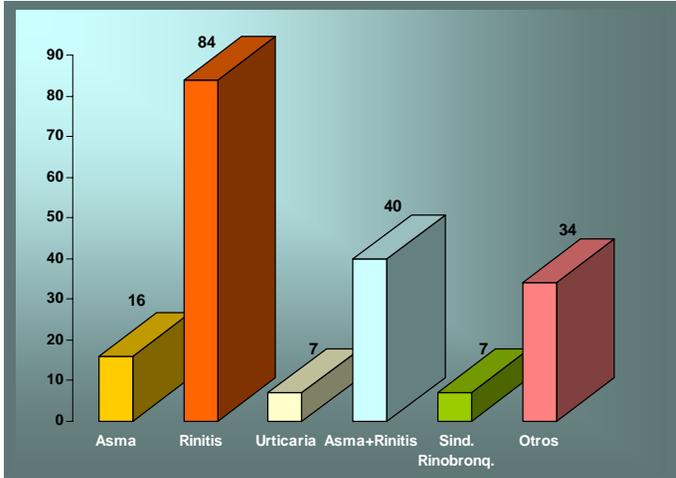
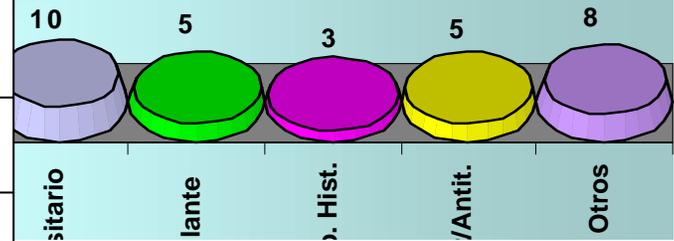


Fig. 3 Caracterización de la frecuencia de enfermedades alérgicas de la muestra objeto de estudio en correspondencia con el diagnóstico

Prevalencia de las enfermedades alérgicas		Grupo etáreo				Total	
		5-9 años		10-16 años			
		No	%	No	%	No	%
Diagnóstico	Asma	11	10.9	5	5.7	16	8.5
	Rinitis	40	39.6	44	50.6	84	44.7
	Urticaria	4	4.0	3	3.4	7	3.7
	Asma+Rinitis	25	24.8	15	17.2	40	21.3
	S. rinobronquial	6	5.9	1	1.1	7	3.7
	Otros	15	14.8	19	21.8	34	18.1
Total		101	100.0	87	100.0	188	100.0

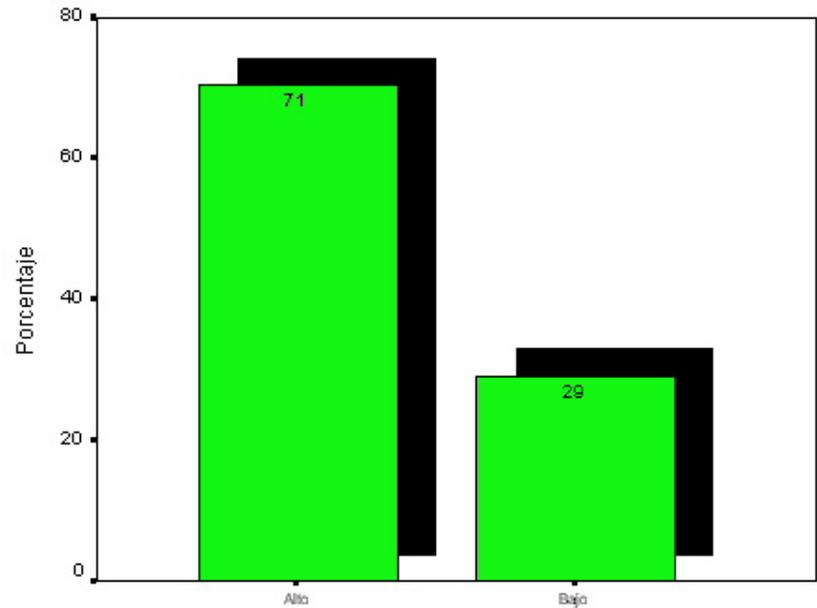
Prescripción vs enfermedades alérgicas y n grupo etáreo		Grupo etáreo				Total	
		5-9 años		10-16 años			
		Cant	%	Cant	%	Cant	%
Grupo terapéutico	Antibiótico	12	11.9	5	5.7	17	9.0
	Antihistamínico	43	42.6	34	39.1	77	41.0
	Corticosteroide	18	17.8	21	24.1	39	20.7
	Otros	28	27.7	27	31.0	55	29.3
Total		101	100.0	87	100.0	188	100.0

Relación según calidad de la prescripción-valor intrínseco de los medicamentos		Perfil farmacoterapéutico				Total	
		Alto		Bajo			
		No	%	No	%	No	%
Valor intrínseco	1 ppio. activo	124	93.2	47	85.5	171	91.0
	1 ppio. Activo + med. a dosis fija	9	6.8	6	10.9	15	8.0
	Más de 1 med. a dosis fija	0	.0	2	3.6	2	1.1
Total		133	100	55	100	188	100



Antihist. Cortic. Antit. Cortic.

Fig. 4 Frecuencia de tratamientos



Calidad de prescripción de los tratamientos

Perfil farmacoterapéutico

Amplio espectro de productos farmacéuticos para el tratamiento de rinitis alérgica



RIESGO
COSTO

BENEFICIO
BENEFICIO

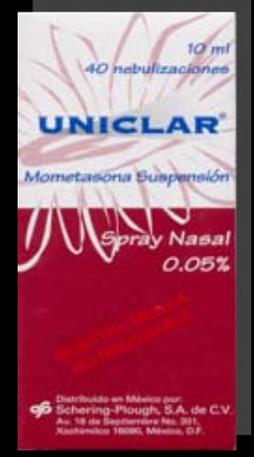
Antihistamínicos tópicos



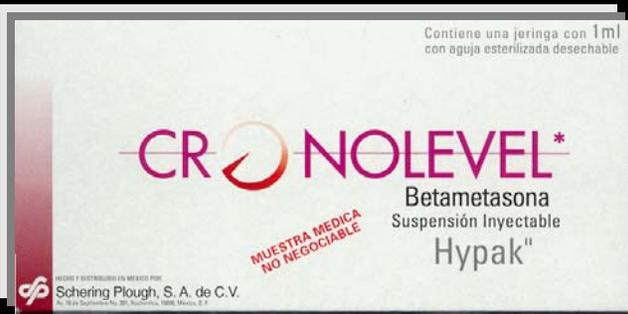
Antihistamínicos orales



Corticoides de uso tópico



Corticosteroides sistémicos



Anticolinérgicos



Descongestionantes



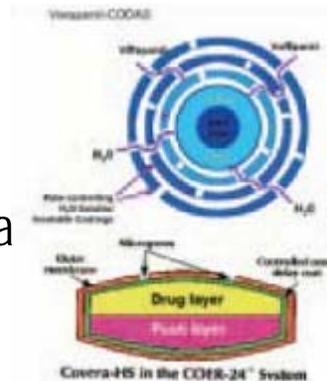
Inmunoterapia subcutánea



Industria farmacéutica, ha iniciado el diseño de fármacos basados en la cronobiología para que sean liberados en determinadas horas del ciclo circadiano: *tabletas multicapas*, facilitan la liberación: *rápida* → región proximal del intestino delgado y *lenta* en la distal.

Esta estrategia pretende diseñar sistemas de liberación programada por pulsos. No obstante, el manejo cronobiológico de los pacientes aún presenta problemas logísticos y metodológicos

FDA aprobó la tecnología cronoterapéutica



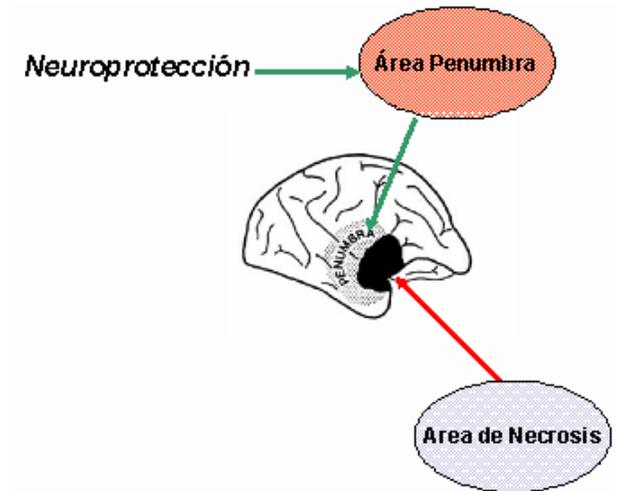
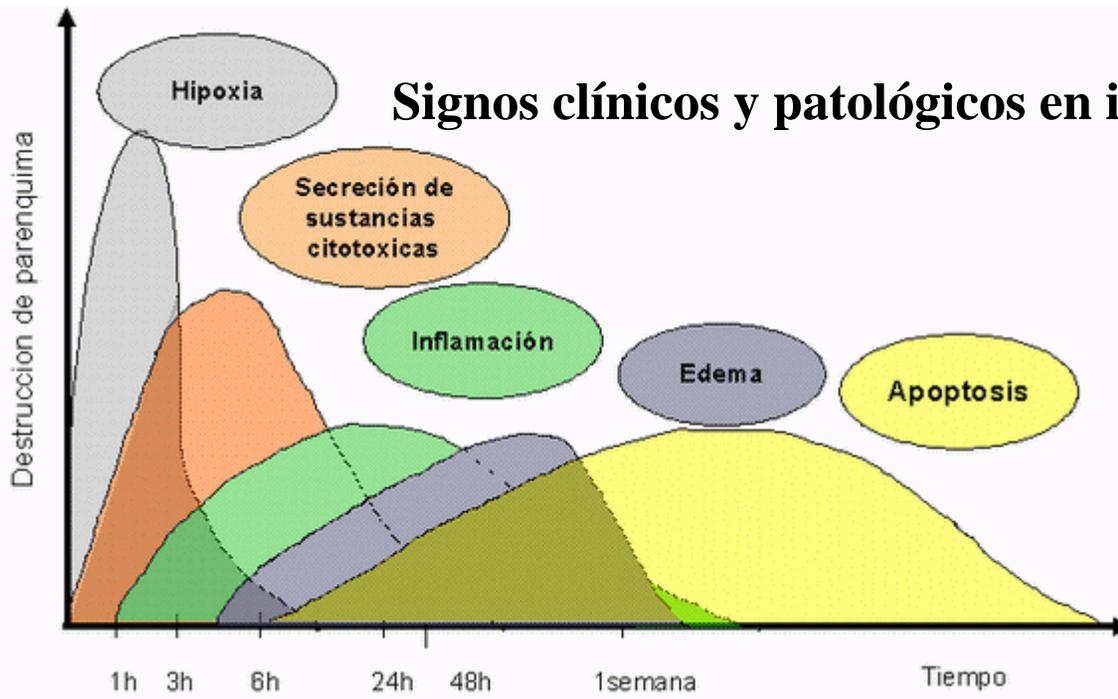
Gana la Industria Farmacéutica

CALIDAD DE VIDA

LA VIDA



Signos clínicos y patológicos en isquemia cerebral vs tiempo



El tiempo de penumbra y potencial terapéutico (Hill & Hachinski, 1998; Castillo, Martí-Vilalta, Martínez-Vila E, Matías-Guiu, 1999). Viabilidad celular tiempo-limitada, debido a reducción de oxígeno y glucosa se desencadenan procesos patológicos que provocan muerte celular (Hossmann, 2006). Zona de penumbra, blanco de intervenciones médicas aplicadas entre 3-6 h post-ictus (Kwakkel, Kollen, Lindeman, 2004).

Fármacos utilizados en el tratamiento del asma bronquial

A-DROGAS BRONCODILATADORAS

1-Agonistas β_2 adrenérgicos:EA

! *Salbutamol o Albuterol (Ventolin)

*Salbutamol o albuterol (Ventolin)

Salmeterol (Abrilar) (dura 12 hs, útil en asma nocturno)

Fenoterol (Berotec)

Terbutalina (Bricanyl)

Procaterol (Bron Novo)

Clembuterol (Bronq-C)+

Isoproterenol (Zantril)+ (no selectivo)

+ alta incidencia de efectos colaterales

2-XANTINAS: Oral o parenteral.

*Teofilina anhidra (Drilyna)

Teofilina etilendiamina (Aminofilin)

3-ANTIMUSCARÍNICOS (Inhalatorios)

*Bromuro de Ipratropium (Atrovent)

4-BLOQUEANTES CÁLCICOS (Vía inh/oral o parenteral), inhiben la contracción inducida por ejercicio, frío, etc.

Nifedipina (Adalat)

B-DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

1-CORTICOIDES:EA

Vía inhalatoria:

*Beclometasona (Propavent)

Budesonide (Neumotex)

Fluticasona (Flixotide)

Flunisolida (Flunitec)

Vía sistémica: (oral-i.v. -i.m)

*Dexametasona (Decadrón)

Betametasona (Celestone)

Prednisona (Deltisona)

2- ESTABILIZADORES DE MASTOCITOS

o Cromonas:

Cromoglicato disódico (Intal -inhalatorio)

Nedocromil (Tilade)

AGENTES ANTILEUKOTRIENES:

Antagonistas del receptor LTD4

Zafirlukast (Accolate) v.o. 2dosis/d

Montelukast 1dosis/d/ oral

Inhibidores de lipoxigenasa

Zileutón

Efectos adversos de los β 2 bloqueadores y Corticoides

β 2 bloqueadores

No inhibe la inflamación tardía

Vida $\frac{1}{2}$ de 3-5 horas

Taquicardia

Hipocalemia

Hipotensión

Vías sistémicas
(oral, parenteral)

Corticoides

Respuesta dosis-dependiente

No es un broncodilatador

Disfonía

Candidiasis orofaríngea

Osteoporosis

Obesidad

Retención fluidos

HTA

DM

Catarata

Etc.

Efectos Sistémicos:

Altas dosis y/o

T. prolongados

COSTO



BENEFICIO

Comparación del costo promedio mensual de antihistamínicos

Nombre /dosis diaria	Marca	Genérico	Venta S/Receta	Uso/día	Costo Mensual
Zitirizina (5 mg) comprimido	Zirtec	No	No	Dos	\$178
Zitirizina (10 mg) comprimido	Zirtec	No	No	Uno	\$ 85
Zitirizina (10 mg/10 mL) jarabe	Zirtec	No	No	Uno	\$ 123
Desloratadina (5mg) comprimido	Clarinet	No	No	Uno	\$ 90
Fexofendina (60mg) capsula	Allegra	No	No	Uno	\$106
Loratadina (10mg 10mL) jarabe	Alavert	Si/marca	Si	Uno	\$ 12-18
Loratadina/Seudofedrina 5/120 mg Comprimido	Zirtec-D	No	No	Dos	\$86