



DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

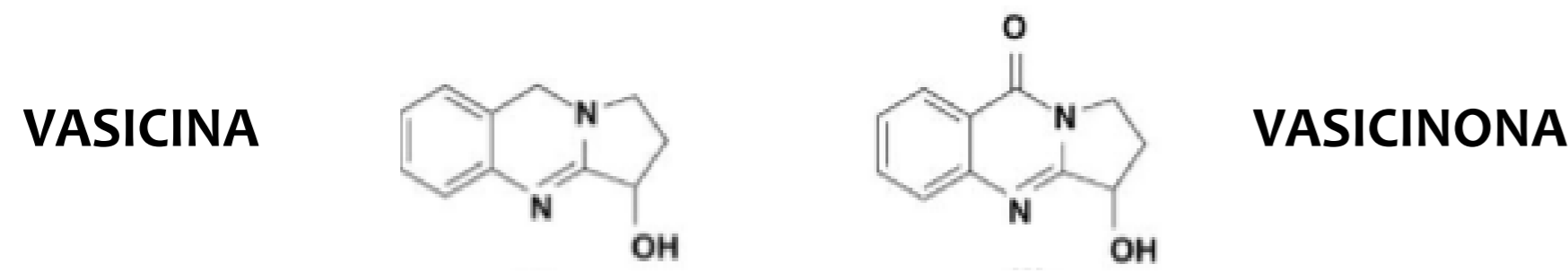
CARMEN REMEDIOS DÍAZ RUIZ

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El asma es una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica, la OMS calcula que actualmente hay 235 millones de pacientes con asma. Con prevalencia mayor en niños (9,3%) que en adultos (7,3%). Por lo que actualmente sigue constituyendo un problema público serio, debido a las dianas y efectos secundarios de los fármacos antiasmáticos disponibles

La **vasicina** y **vasicinona** obtenida de las hojas de *Adhatoda vasica*, se relaciona con una actividad broncodilatadora de grado moderado. En base a observaciones de distintos estudios y al objetivo de encontrar posibles nuevos potenciales antiasmáticos, como moléculas con potente actividad broncodilatadora y antialérgica, llegamos a la búsqueda de análogos de quinazolina para el tratamiento del asma



OBJETIVOS:

Proyección de los derivados de quinazolina en estudio con el fin de encontrar fármacos adecuados en la mejora del tratamiento para el asma. Para ello realizamos

- ❖ Revisión del asma, patogenia y farmacoterapia
- ❖ Revisión de estudios sobre los derivados de quinazolina
- ❖ Revisión de estudios que evidencien derivados de quinazolina para el tratamiento del asma

METODOLOGÍA:

Revisión bibliográfica en bases de datos contrastadas, obtención:

Bases de datos
PubMed (National Library of Medicine).
Embase.com (Elsevier).
Bibliotecas consultadas
Biblioteca Facultad de Farmacia de Universidad Charles de Praga (Hradec Králove)
Biblioteca Facultad de Farmacia de Universidad Complutense de Madrid
Catálogo CISNE online
Libros y Catálogos Oficiales consultados
Catálogo de Medicamentos 2015
Medimecum
Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)

La metodología se basó en la revisión bibliográfica acerca de un experimento realizado entre los meses de Febrero y Julio de 2015 en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad Charles de Praga en Hradec Králové (República Checa) cuyo objetivo era demostrar el efecto broncodilatador de cinco derivados de quinazolina seleccionados in vitro frente a teofilina e ipratropio en tráquea aislada de rata

RESULTADOS:

ASMA

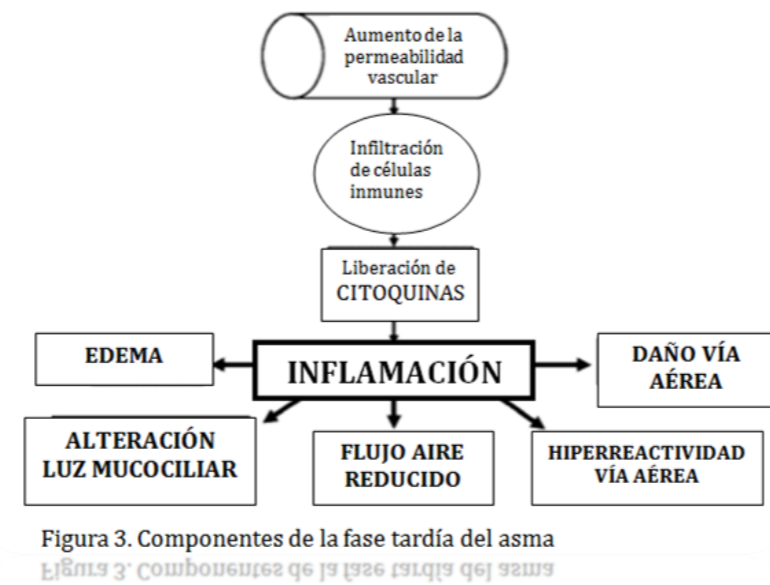
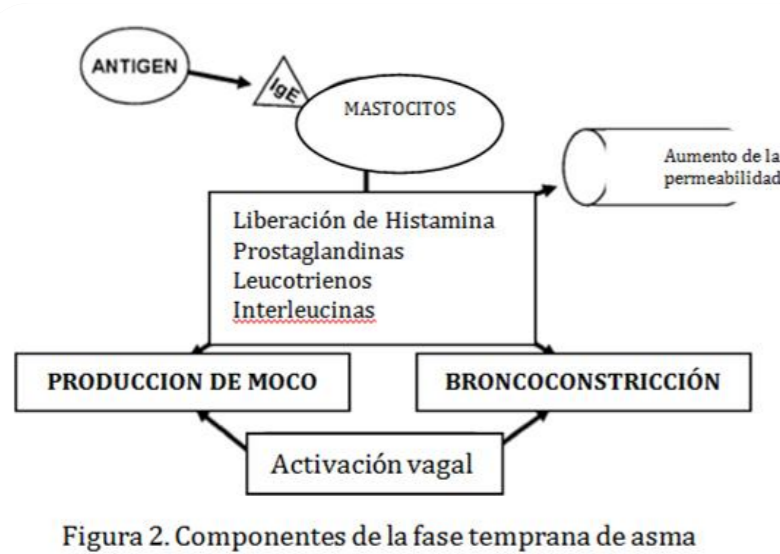
Enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

ETIOPATOGENIA

La mayoría sufren dos fases claras de respuesta asmática, la fase "temprana" y la fase "tardía".

❖ **La fase temprana** 10-30 min después de la exposición consiste en la liberación de mediadores inflamatorios (histamina, PGD₂, LTC₄ e IL) por los mastocitos cubiertos por IgE a lo largo de las vías respiratorias. Dichas IgE resultan de la producción por parte de los linfocitos B cuando interactúan con los linfocitos T_H al ser presentado el alérgeno por las células dendríticas de la vía aérea.

Inducen broncoespasmo y aumentan la permeabilidad de las vías respiratorias a los antígenos, así como aumentan la secreción de moco y la permeabilidad muscular. La activación del nervio vagal conduce a la broncoconstricción y aumenta las secreciones de las células productoras de moco.

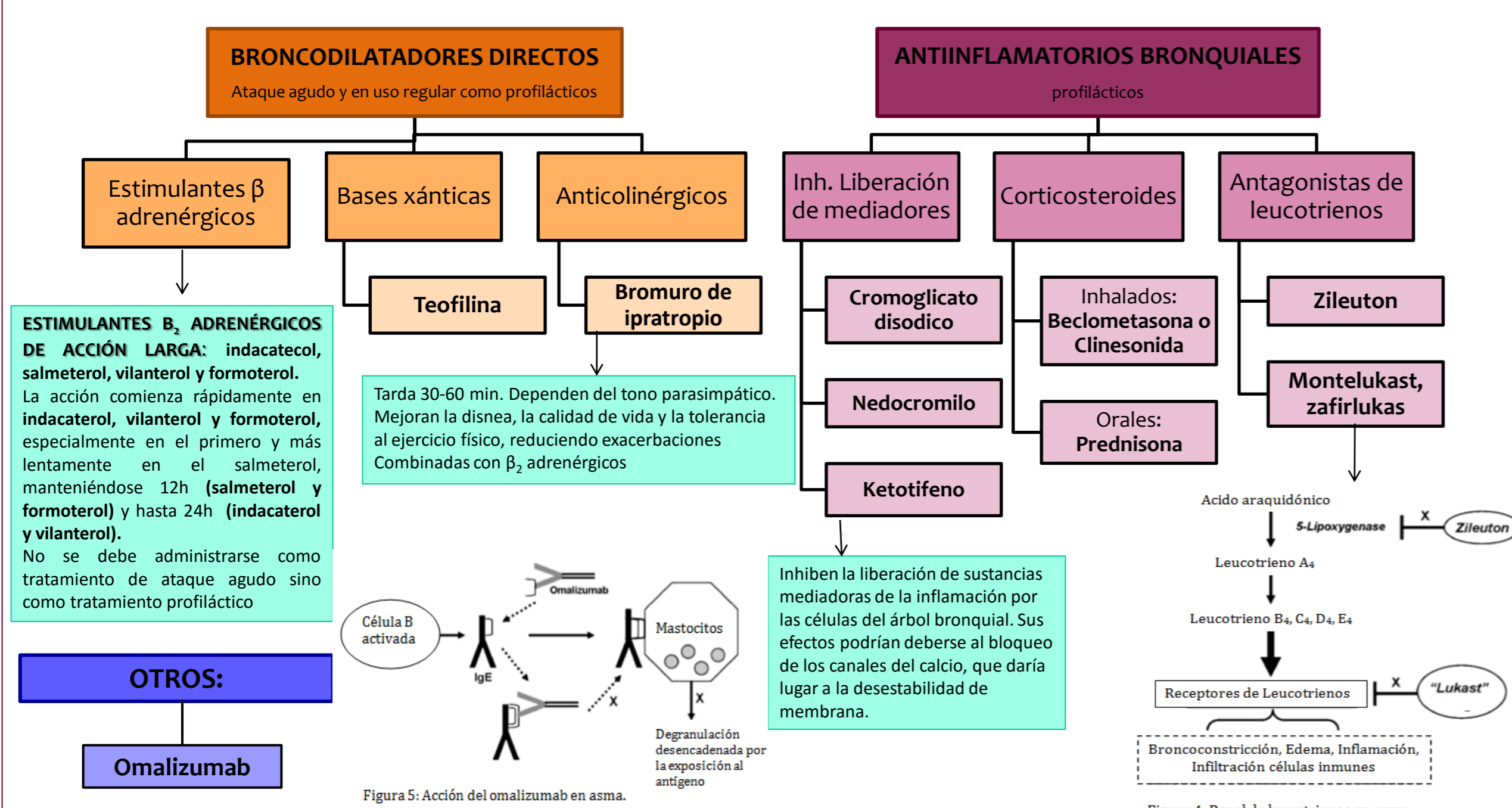


❖ **La fase tardía** a las 3-8 horas, la inflamación se hace más prominente. Los neutrófilos son atraídos por quimiotaxis, dejando los vasos sanguíneos dirigiéndose a los tejidos respiratorios inflamados, están unidos con otras células inflamatorias inmunes como basófilos, y eosinófilos que escalan la respuesta inflamatoria por la liberación de sus propios mediadores de la inflamación. Un subconjunto particular de linfocitos (T_H2) responden liberando citoquinas implicadas en la formación de células plasmáticas productoras de IgE. Esta inflamación de las vías conduce a edema, hiperreactividad de la vía aérea, disfunción mucociliar, y además alteración del movimiento del flujo de aire. Si es grave o prolongada, la inflamación asociada con el asma puede dañar el epitelio respiratorio y conducir a una remodelación patológica de las vías respiratorias

CLASIFICACIÓN DEL ASMA SEGÚN SEVERIDAD CLÍNICA

	INTERMITENTE	PERSISTENTE	PERSISTENTE MODERADA	PERSISTENTE GRAVE
Síntomas diurnos Síntomas de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar	<2/semana	3-6/semana	Diariamente	Continuamente
Medicación de alivio (ag. β ₂ adrenérgico de acción corta)	No	>2 /semana	Diariamente	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	<2 /mes	>2 /mes	>1/Semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF)	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o mas al año	Dos o mas al año

TRATAMIENTO DEL ASMA



DERIVADOS DE QUINAZOLINA

DERIVADOS NATURALES

La **vasicina** es un tipo de alcaloide de quinazolina obtenido de la planta *Adhatoda vasica* conocida con el nombre de nuez de Malabar. Está incluido en el Manual de la OMS "The Use of traditional Medicine in Primary Health Care" usado en Japón para informar de la terapia típica. En los estudios revisados se le atribuyen actividades: broncodilatadora, estimulante del músculo liso, uterotónica, antialérgica, antiasmática, hipoglucemiante, antiinflamatoria antioxidante, genoprotectora y hepatoprotectora.



DERIVADOS SINTÉTICOS

DERIVADO	ESTUDIOS
95-4 Zabeer et al. en 2006	Evidencia de efectos broncodilatadores, desprovisto de actividad antialérgica. Actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa (PDEasa), se está estudiando si es por bloqueo de canales de Ca o apertura de los de K. En términos de eficacia y potencia ha demostrado ser más eficaz comparada con la teofilina, sin embargo, el salbutamol fue más efectivo.
RLX Johri et al en 2000, Mahajan 2010	Entre sus actividades se ha relatado potencia broncodilatadora; antiinflamatoria, antiartrítica e involucrada en la mediación celular y componentes humorales del sistema inmune. RLX inhibía la degranulación de mastocitos inducida por antígenos y liberaba histamina de los tejidos diana. La actividad de las enzimas pulmonares PDEasa y Lipooxigenasa disminuyeron. Está en investigación la actividad inflamatoria de varios estereoisómeros de RLX.
KP-496 Ishmura et al. 2008	Mostró ser un antagonista dual potente y selectivo para los receptores de LTD ₄ y TXA ₂ . Los antagonistas para más de un mediador son inhibidores más eficaces de la broncoconstricción que los antagonistas de los mediadores individuales (montelukast, seratrodist). Son inhibidores de la broncoconstricción y el estudio mostró efecto antiinflamatorio, aunque está por determinar ésta actividad.
R8 Rayees et al en 2015	El estudio demuestra que reduce las características del asma ya que suprime significativamente la producción de citoquina T _H 2 y la reclusión de eosinófilos a las vías respiratorias. Interfiere en la unión de IL-4 con su receptor en las células T, y así la modulación de la fosforilación de STAT6 y expresión de GATA3 y por lo tanto bloqueando la diferenciación de T _H 2. T _H 2 tiene un papel importante en el montaje de la inflamación de las vías respiratorias.

CONCLUSIONES:

- ✓ El fármaco antiasmático ideal es aquel que posee actividad **broncodilatadora y antialérgica**, ya que la mayoría de casos de asma son de origen alérgico.
- ✓ Se han reconocido diversas moléculas derivadas de la estructura de quinazolina con diversas actividades, destacando entre ellas la actividad broncodilatadora.
- ✓ Los estudios revisados concluyen que hay evidencias de posibles moléculas derivadas de quinazolina, con diferentes mecanismos de acción y mejores características que los actualmente usados en terapéutica para el tratamiento del asma. Y por tanto, encontramos **posibles nuevas estrategias terapéuticas para el futuro.**

BIBLIOGRAFÍA:

● ASIF M.(2014) Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives. International Journal of Medicinal Chemistry volume 2014 27 pages.

● CATALOGO DE MEDICAMENTOS 2015. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

● CLAESON U.P., MALMFORST, WIKMAN G, BRUHN J.G. (2000) *Adhatoda vasica: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data.* . Journal Ethnopharmacology 72: 1-20.

● FANTA C.H. *Asthma.* N Engl J Med. 2009;360:1002-14

● G.E.M.A. *Guía española para el manejo del asma.* Ed. LUZÁN

● ISHIMURA M., KATAOKA S., SUDA M., MAEDA T., HIYAMA Y. (2006) *Effects of KP-496, a Novel Dual Antagonist for Leukotriene D4 and Thromboxane A2 Receptors, on Contractions Induced by Various Agonists in the Guinea Pig Trachea.* Allergology International; 55:403-410. Original Article

● RACHANA, SUJATA. B., MAMTA P., PRIYANKA K.M., SONAM S. (2011) *Review & Future perspectives of using vasicine, and related compounds.* Indo-global Journal of pharmaceutical sciences. Vol 1

● RAYEES S., MABALIRAJAN U, BHAT W.W., RASOOL S., RATHER R.A., RANDA L.P., SATTI N.K., LATTOO S.K., GHOSH B, SINGH G. (2015) *Therapeutic effects of R8, a semisynthetic analogue of vasicine, or murine model.* International Immunopharmacology 26: 246-256

● TILLE-LEBLAND I, GOSSET P, TONNEL AB. *Inflammatory events in severe asthma.* J. Allergy 2005; 60

● ZABEER.A, BHAGAT A., GUPTA O.P., SINGH G.D., YOUSSEF M.S., DHAR K.L., SURI O.P., SURI K.A., SATTI N.K., GUPTA B.D., QAZI G.N. (2006) *Synthesis and bronchodilator activity of new quinazolin derivative.* European Journal of Medicinal Chemistry 2006, Elsevier.

● ZDANOWICZ M. M. *Pharmacotherapy of Asthma.* American Journal of Pharmaceutical Education (2007) 71 (5) Article 98