



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**“Derivados de quinazolina para el tratamiento
del asma”**

Autor: Carmen Remedios Díaz Ruiz

D.N.I.: 05335392-J

Tutor: M^a Pilar Gómez- Serranillos Cuadrado

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. INTRODUCCION
4. OBJETIVOS
5. METODOLOGÍA
6. RESULTADOS Y DISCUSION

- I. Asma

- Prevalencia

- Factores de riesgo

- Etiopatología

- Clasificación del asma

- Tratamiento farmacológico

- II. Derivados de quinazolina

- Quinazolina en la naturaleza

- Derivados de quinazolina

- 95-4

- RLX

- KP-496

- R8

7. CONCLUSION
8. BIBLIOGRAFÍA
9. ANEXOS

1. RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica respiratoria que afecta a alrededor 300 millones de personas en el mundo con un esperado aumento en los próximos años. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamientos, actualmente sigue constituyendo un problema público serio, particularmente 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. En la revisión de los estudios experimentales realizados sobre derivados de quinazolina y las actividades con las que se describen, se exponen algunas de éstas moléculas como posibles futuros antiasmáticos: 95.4 mostró una marcada actividad broncodilatadora; RLX inhibía la degranulación de mastocitos inducida por antígenos y liberaba histamina de los tejidos diana, se la describe como broncodilatadora, antiinflamatoria, antiartrítica e involucrada en la mediación celular y componentes humorales del sistema inmune; KP-496 mostró ser un antagonista dual potente y selectivo para los receptores de LTD4 y TXA2; y por último, R8 mostró reducir las características del asma ya que suprime significativamente la producción de citoquinas T_H2 y la reclusión de eosinófilos a las vías respiratorias.

2. ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory airway disease affecting over 300 million people worldwide with a expected increase in next years. Despite remarkable advances in diagnosis and treatment, asthma is still a serious public health problema, particularly due to off targets and side effects of commonly available anti-asthma drugs. Vasicine and vasicinone obtained from leaves of *Adhatoda vasica*, have been reported for moderate degree of bronchodilator activity. Based on observations of different studies, and in order to find a possible new anti-asthmatic potential, like molecules with strong bronchodilating and anti allergic activity leads to search quinazoline analogs for asthma treatment. In a review of experimental studies about quinazoline derivatives and their decribed activities, certain molecules whose activities are related as possible future anti-asthmatic, are reported: 95.4 showed a marked bronchodilator activity; RLX inhibited antigen-induced mast cell degranulation and released of histamine from target tissues; it is described as a bronchodilator, antiinflammatory, antiarthritic and involved in cellular and humoral components of the immune system mediated. KP-496 showed to be a potent and selective dual receptor antagonist for LTD4 and TX2 receptors. Finally, R8 reduced the features of asthma because of supression of T_H2 cytokines production, confinement of eosinophils to airways.

3. ANTECEDENTES Y INTRODUCCION

El asma es una enfermedad crónica respiratoria que consiste en la inflamación y broncoconstricción. Es un problema mundial pues afecta a 235 millones de personas, 10-15% de los niños y el 7,3% de los adultos y se estima un incremento de 100 millones para el 2025.

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, el asma es un problema público serio, particularmente debido a las dianas y efectos secundarios de los fármacos antiasmáticos más comunes disponibles. El asma ha demostrado un incremento drástico de la prevalencia global, morbilidad, mortalidad y carga económica de los últimos 40 años, especialmente en niños.

El asma se caracteriza por obstrucción del flujo de aire a los pulmones, sibilancias, dificultad para respirar o disnea. Los ataques de asma son más comúnmente de naturaleza alérgica causadas por ejercicio, exposición a alérgenos o productos químicos del medio ambiente, infecciones virales, irritantes, reacciones antígeno-anticuerpo, y liberación de autacoides que generan broncoconstricción, edema y secreciones mucosas. La Guía Española de Manejo de Asma (GEMA) y otras guías internacionales han probado beneficios para el manejo del asma.

Las drogas usadas en el tratamiento de asma son simpaticomiméticos, β_2 -agonistas adrenérgicos, metilxantinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, estabilizadores de mastocitos y corticosteroides. Las introducciones más recientes son antagonistas de los receptores de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos e inhibidores de la 5-lipooxigenasa, con el objetivo de disminuir la broncoconstricción y proceso inflamatorio inducido por alérgenos u otros factores.

La vasicina y vasicinona obtenida de las hojas de *Adhatoda vasica* Ness familia Acanthaceae, han sido relacionadas con una actividad broncodilatadora de grado moderado. Hermecz *et al.* relató la actividad broncodilatadora de los derivados bi y tricíclicos de cabeza de puente nitrogenada con un anillo de pirimidina-4-(3H)-ona

En base a estas observaciones, y en el objetivo de encontrar una molécula con potente actividad broncodilatadora y antialérgica llegamos a la búsqueda de análogos de quinazolina para el tratamiento del asma, siendo, por tanto, un posible nuevo potencial antiasmático.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de ésta memoria es la 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 nos centraremos en los siguientes objetivos:

- Revisar información sobre el asma, patogenia y fármacos usados en clínica.
- Revisar información sobre de los derivados de quinazolina
- Revisar estudios que evidencien resultados farmacológicos de derivados de quinazolina para el tratamiento del asma.

5. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica a través de distintas bases de datos. La información obtenida en bases de datos, artículos científicos o metaanálisis fueron consultadas en: PubMed, base de datos de la National Library of Medicine; Embase.com, información biomédica y farmacológica de Elsevier.

Muchos de los artículos, revistas y guías de las que hemos obtenido datos, los hemos podido consultar gracias a artículos de la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Charles de Praga en Hradec Králové y a la de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid así como su Catálogo CISNE online. Además han sido consultados el Medimecum, la guía del Catálogo de Medicamentos 2015, y la GEMA gracias a las fuentes del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

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 Králove (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.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. EL ASMA

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático, se la podría definir como una “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.”

Prevalencia

La OMS calcula que en la actualidad hay 235 millones de pacientes con asma. El asma está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo aunque más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países de ingresos bajos y medios-bajos

Ésta enfermedad afecta a personas de todas las edades, siendo su prevalencia mayor entre los niños-jóvenes menores de 18 años (9,3%) que entre los adultos (7,3%), los niños están más ligeramente afectados que las niñas, pero después de la pubertad afecta más a mujeres que a hombres. Las diferencias de prevalencia han sido explicadas por diversos autores en relación con factores genéticos, proporción de población inmigrante, factores medioambientales, organizativos y asistenciales de los distintos Servicios Autonómicos de Salud.

Factores de riesgo

Deben distinguirse los factores de riesgo para el desarrollo de asma de los factores desencadenantes de síntomas de asma. Los factores de riesgo son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad asmática; en cambio, los factores desencadenantes son aquellos cuya exposición origina la aparición de síntomas en pacientes con asma, pudiendo llegar a causar una exacerbación asmática.

Entre los factores genéticos han sido identificados más de 100 genes mayores y menores de susceptibilidad: alelos HLA específicos, polimorfismo del receptor FcεRI-β, IL-4, CD14 y de otros loci. Entre los factores medioambientales están: virus, vacunas, sensibilización a alérgenos, higiene excesiva, ejercicio, tratamiento antibiótico en los dos primeros años de vida y la exposición ocupacional. En los individuos susceptibles, los factores medioambientales causan episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y ataques de tos, asociados con la obstrucción reversible al flujo aéreo de diferentes grados de severidad

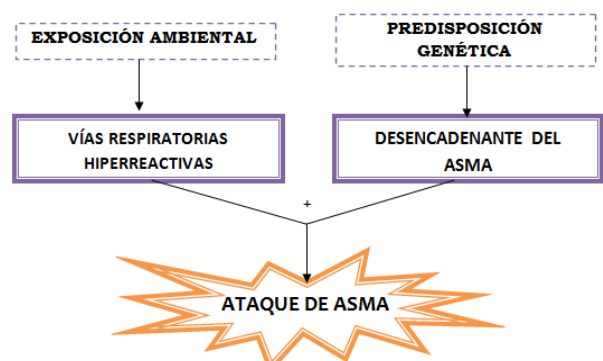


Figura 1: Etiología del asma

Etiopatogenia

El asma bronquial presenta dos características clave: obstrucción e inflamación de las vías respiratorias. Aunque la etiología exacta del asma aún se desconoce, los desencadenantes del asma se pueden dividir en desencadenantes inflamatorios y desencadenantes broncoespásmicos. Los pacientes con asma no responden por igual a los mismos factores desencadenantes del asma, y la mayoría de los pacientes experimentan dos fases claras de la respuesta asmática cuando se expone a un desencadenante concreto, la fase "temprana" y la fase "tardía".

La fase "temprana" del asma por lo general se produce 10-30 minutos después de la exposición a un desencadenante del asma y consiste en la liberación de mediadores inflamatorios de 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.

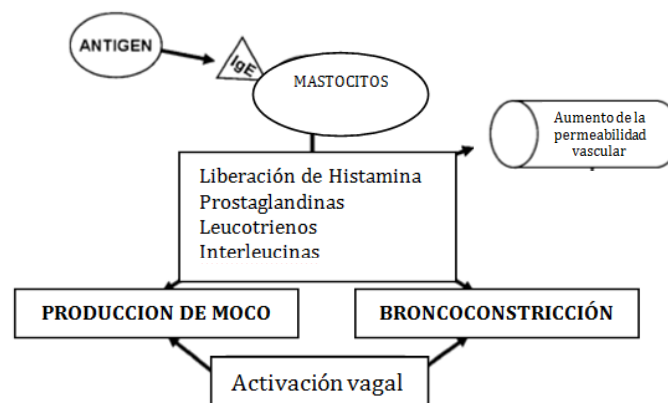


Figura 2. Componentes de la fase temprana del asma

Estos mediadores inflamatorios incluyen la histamina, las prostaglandinas (PGD₂), los leucotrienos (LTC₄), y las citoquinas (incluyendo IL-4 e IL-5). 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 anormal del sistema nervioso parasimpático también parece ocurrir durante la fase temprana de la respuesta asmática; ésta activación del nervio vagal conduce a la broncoconstricción y aumenta las secreciones de las células productoras de moco.

Hacia el final de la fase temprana de la respuesta asmática (3-8 horas), la inflamación de las vías se hace más prominente. Los neutrófilos son atraídos por quimiotaxis, dejando los vasos sanguíneos dirigiéndose a la zona de los tejidos respiratorios inflamados. Los neutrófilos

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.

Los linfocitos T también desempeñan un papel importante en la respuesta asmática desde un subconjunto particular de linfocitos (T_H2) responden a los alérgenos ambientales mediante la liberación de citoquinas que están implicadas en la formación de células plasmáticas productoras de IgE. Este período mayor de la inflamación constituye la fase "tardía" de la respuesta de asma y puede durar horas o días. 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.

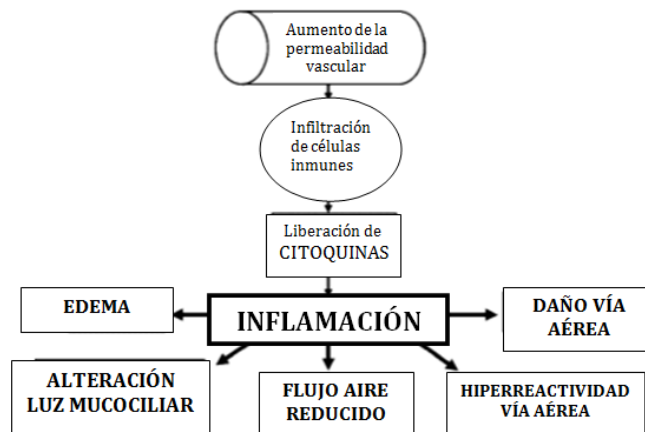


Figura 3. Componentes de la fase tardía del asma

Consultar **Anexo 1** gráfico de cascada de fase temprana y fase tardía del asma.

Clasificación del asma

Tradicionalmente, se ha clasificado en asma intermitente, asma persistente leve, moderado y severo (GEMA) con arreglo a los datos de severidad clínica: frecuencia de síntomas diurnos y nocturnos, tolerancia al esfuerzo físico, impacto sobre la vida cotidiana y datos objetivos de función pulmonar (registro de PEF-flujo expiratorio máximo- o del FEV₁ a través de una espirometría.) (Tabla 1).

La clasificación en niños se reduce a cuatro categorías: episódica infrecuente, episódica frecuente, persistente moderada y persistente. La estimación de la gravedad se realiza en función de la situación estable del paciente (no agudizado) y con la medicación que consigue mantener dicha estabilidad. La clasificación no es permanente, sino que debe reevaluarse cada 3-6 meses.

	INTERMITENTE	PERSISTENTE	PERSISTENTE MODERADA	PERSISTENTE GRAVE
Síntomas diurnos	Síntomas de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar Menos de dos veces a la semana	Síntomas de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar De tres a seis veces a la semana	Síntomas de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar Diariamente	Síntomas de tos, sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar Continuamente
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No	Más de 2 veces a la semana	Diariamente	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la 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 más al año	Dos o más al año

Tabla 1: Clasificación del asma según la severidad clínica.

Tratamiento farmacológico

El asma se puede clasificar en asma bien controlado, asma parcialmente controlado y asma mal controlado. Se define como control del asma la situación en la que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por tratamiento.

Los objetivos del tratamiento del asma bronquial son: suprimir los síntomas, posibilitar una vida y actividad física normales, prevenir las crisis asmáticas, evitar el desarrollo de una obstrucción crónica al flujo aéreo y de forma ideal disminuir la morbilidad asociada y la mortalidad global.

Dado que los fármacos empleados en el asma pueden ser a su vez responsables de efectos indeseables significativos, un objetivo paralelo ha de ser limitar en lo posible sus efectos secundarios optimizando su relación beneficio/riesgo.

El tratamiento incluye medidas generales: (1) educación del paciente, (2) evitación de desencadenantes e irritables, incluyendo el tabaco (3) adecuada hidratación y humidificación ambiental y (4) tratamiento precoz de infecciones respiratorias.

El tratamiento farmacológico se realiza de forma escalonada según la severidad del proceso. Los fármacos antiasmáticos se clasifican en:

1.-**Controladores:** fármacos utilizados con regularidad a medio y largo plazo, como tratamiento de fondo, para mantener el asma bajo control. En este grupo se incluyen: esteroides inhalados y sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, β_2 agonistas de acción prolongada en combinación con esteroides inhalados, anti IgE y cromonas que prácticamente han caído en desuso. Los más eficientes son los esteroides inhalados.

2.-**De rescate:** broncodilatadores de acción corta que se utilizan a demanda por su capacidad de controlar los síntomas con rapidez. Incluyen: β_2 agonistas de acción corta inhalados, anticolinérgicos inhalados y β_2 agonistas de acción corta orales.

3.-**Otros:** la inmunoterapia o tratamiento hiposensibilizante, utiliza alérgenos a dosis crecientes, vía subcutánea o sublingual con el objetivo de mejorar la tolerancia y disminuir la hiperrespuesta a los mismos. Tiene efectos indeseables potencialmente graves (crisis de asma, shock anafiláctico). Sólo está indicado en pacientes seleccionados con hipersensibilidad a un único alérgeno, asma alérgica no grave y pobre respuesta al tratamiento habitual.

Tradicionalmente se han dividido los antiasmáticos en dos grupos, los broncodilatadores directos y antiinflamatorios bronquiales, pero esta división ha sido superada debido a un nuevo enfoque del tratamiento del asma y aparición de nuevos antiasmáticos, generalmente en asociación que comparten ambas propiedades.

Según el Catálogo de medicamentos de 2015 la terapia farmacológica actual del asma se basa en el uso de broncodilatadores de corta y/o larga duración de acción como los β_2 agonistas y anticolinérgicos administrados por vía inhalatoria, pudiendo también considerarse el uso de la teofilina por vía oral. La utilización de esteroides inhalados solos o en combinación con β_2 agonistas de larga duración es también relevante, así como la posible utilización de los inhibidores de la isoenzima 4 de la fosfodiesterasa, como el roflumilast. Sin embargo ninguno de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento del asma ha demostrado capacidad para modificar favorablemente el deterioro inexorable de la función pulmonar y del estado general de estos pacientes.

BRONCODILADORES DIRECTOS	ANTIINFLAMATORIOS BRONQUIALES
Se usan para tratar el ataque agudo y en uso regular, como profilácticos.	Sólo pueden usarse como profilácticos. No revierten el episodio agudo
<i>Estimulantes β-adrenérgicos</i> <i>Bases xánticas</i> <i>Anticolinérgicos</i>	<i>Inhibores de liberación de mediadores de la inflamación</i> <i>Corticosteroides</i> <i>Antagonistas de leucotrienos</i>

Tabla 2: Clasificación de terapia farmacológica antiasmática

BRONCODILATADORES DIRECTOS

1. Estimulantes (agonistas) β adrenérgicos

En el tratamiento antiasmático se utiliza hoy casi exclusivamente medicamentos selectivos β_2 en aplicación directa en las vías respiratorias, por vía sistémica ambos tienen efectos sobre el corazón significativos. Los selectivos tienen menos efectos secundarios cardíacos en aerosol.

La aplicación clásica de los broncodilatadores en aerosol es la de aliviar la sintomatología aguda, no hay criterios para elegir uno sobre otro. La acción es muy rápida pero poco duradera (3-5h). En casos leves la aplicación esporádica puede ser suficiente (cuando empieza el ataque), pero si persiste la sintomatología hay que aplicar otros medicamentos sin abandonar el broncodilatador. Por eso, el uso de los

broncodilatadores adrenérgicos de larga duración solos o asociados a corticosteroides está consolidándose, especialmente en pacientes que no consiguen control adecuado.

Estimulantes β_2 adrenérgicos de acción larga: **indacaterol**, **salmeterol**, **vilanterol** y **formoterol**. (Sus características farmacocinéticas hacen que tengan distintos criterios de aplicación.)

Son medicamentos con un radical lipófilo que les permiten mantenerse mucho tiempo en el tejido pulmonar. Se administra por inhalación y la acción comienza rápidamente en indacaterol, vilanterol y formoterol, especialmente en el primero y más lentamente en el salmeterol, manteniéndose 12h (**salmeterol** y **formoterol**) y hasta 24h (**indacaterol** y **vilanterol**). Por regla general no se debe administrar como tratamiento de ataque agudo como los anteriores sino que debe contemplarse como tratamiento profiláctico mediante una o más aplicaciones diarias, según el fármaco.

2. Bases xánticas

La **teofilina** es un medicamento clásico, que ha decaído últimamente debido a la estrategia terapéutica que ahora incide más en el aspecto antiinflamatorio que en el broncodilatador y por la aparición de β adrenérgicos por inhalación de larga duración.

VIA	Oral	Inh
<u>No selectivos (β_1 y β_2)</u>		
Isoprenalina		*
<u>Selectivos β_2</u>		
Bambuterol	*	
Clembuterol	*	
Formoterol		*
Indacaterol		*
Salbutamol	*	*
Salmeterol		*
Terbutalina	*	*
Vilanterol		*

Tabla 3: Clasificación de β adrenérgicos por selectividad y vía

3. Anticolinérgicos

El único medicamento que se usa de este grupo es el **bromuro de ipratropio**, debido a que tienen demasiados efectos indeseables vía sistémica. El inconveniente principal es que tarda 30-60min en hacer efecto, y sus efectos broncodilatadores dependen del tono parasimpático del individuo. Además de mejorar la función pulmonar los anticolinérgicos mejoran la disnea, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio físico en los pacientes, reduciendo el riesgo de exacerbaciones.

Debido al distinto mecanismo farmacológico de los anticolinérgicos y de los β_2 adrenérgicos se utilizan frecuentemente combinados para revertir cuadros de broncoespasmo en niños asmáticos.

ANTIINFLAMATORIOS BRONQUIALES

1. Inhibidores de la liberación de mediadores

No se conoce muy bien el mecanismo pero inhiben la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación por las células del árbol bronquial. Sus efectos podrían deberse al bloqueo de los canales del calcio, que daría lugar a la desestabilidad de membrana.

Cromoglicato disódico y nedocromilo se administran por inhalación. No son de los más potentes, se administra el primero en pediatría por su seguridad. El nedocromilo es más potente y tiene mejores resultados en adultos, no recomendable en menores de 6 años.

Ketotifeno, antihistaminico H1 inespecífico con actividad anticolinérgica y antiserotoninérgica.

Ninguno de estos es útil para el tratamiento del ataque agudo, el efecto profiláctico podría tardar semanas en evidenciarse.

2. Corticosteroides

a. Vía inhalatoria

Poco absorbibles, aplicados por aerosol, son eficaces sobre el proceso inflamatorio bronquial y a dosis bajas no tienen efectos adversos de la corticoterapia sistémica. Se prefiere forzar la dosis por inhalación antes de la administración sistémica. Se administran habitualmente como profilácticos y no se nota efecto hasta los 3-7 días de tratamiento.

En este grupo se encuentran la **beclometasona** o la **ciclesonida** (profármaco)

b. Via sistémica

El uso mas frecuente es adjunto a la terapia anterior para superar cuadros agudos o en periodo de riesgo especial. Se reserva a pacientes refractarios o a los que sufren rebrotes agudos. Son la **prednisona** y la **prednisolona**. Se administra 5-7 días con suspensión gradual posterior en 2-3 semanas.

3. Antagonistas de leucotrienos:

Los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ fueron identificados inicialmente como espasmógenos del músculo liso de larga duración y se denominan en su conjunto sustancias de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A). Hoy sabemos que se forman a partir del ácido araquidónico mediante una ruta metabólica que implica a la 5-lipooxigenasa. Se producen casi exclusivamente en los leucocitos (mastocitos, basófilos y eosinófilos).

Además de encontrarse entre los más potentes constrictores del músculo liso bronquial los leucotrienos actúan como agentes quimiotácticos para los eosinófilos, de forma potente y selectiva, y podrían estar implicados en el remodelado de las vías aéreas en el asma provocando la hiperplasia del músculo liso bronquial y del endotelio de las vías aéreas. Muchos de los pacientes asmáticos generan una respuesta exagerada a estas sustancias.

Diferenciamos dos tipos de modificadores, los inhibidores de la síntesis de leucotrienos, que bloquean la ruta de la 5-lipooxigenasa, el **zileuton** y los antagonistas de receptores de leucotrienos que compiten con las sustancias endógenas por su receptor evitando su acción.

Ambos tipos son capaces de bloquear la respuesta temprana a la inhalación de alérgenos lo que indica que son los leucotrienos liberados por los mastocitos los principales mediadores en la broncoconstricción alérgica aguda. Como ambos bloquean la respuesta broncoconstrictora tardía, sugiere que los eosinófilos contribuyen a ésta liberando más leucotrienos. Puesto que también son capaces de suprimir la eosinofilia podemos suponer que son los leucotrienos el principal factor quimiotáctico para estas células.

La respuesta no es eficaz en todos los pacientes, en algunos, los leucotrienos tienen pobre participación en el asma, en el empleo de este tipo de fármacos resulta inútil.

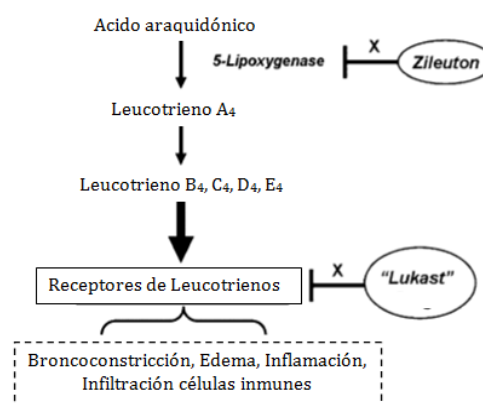


Figura 4. Papel de los leucotrienos en asma

Han sido autorizados en España **montelukast** y **zafirlukast**.

OTROS TRATEMIENTOS:

La resistencia y/o intolerancia a corticosteroides han provocado estudio de otros agentes con propiedades antiinflamatorias bronquiales para el tratamiento del asma. La mayoría usados en cuadros inflamatorios graves y condiciones de origen autoinmune como artritis reumatoide, psoriasis...

Sin embargo en estudios clínicos no han demostrado un efecto clínicamente significativo, salvo las **sales de oro**, cuyo mecanismo antiasmático se desconoce, a pesar de su uso tradicional vía parenteral en Japón, aunque no exento de toxicidad.

La **cafeína** es una base xántica relacionada con la teofilina y con ciertas propiedades broncodilatadoras, los estudios clínicos han demostrado que produce una leve mejoría en los síntomas asmáticos pero durante un periodo no superior a 4h tras su administración oral.

Por último destacar un nuevo fármaco antiasmático, el **omalizumab**, un anticuerpo monoclonal IgG1κ, que muestra afinidad para unirse a la IgE, impidiendo la unión de ésta a su receptor específico FCεRI de superficie de los basofilos y mastocitos. Al disminuir la IgE libre en plasma y sus efectos, impide la desgranulación de éstas células y la liberación de mediadores broncoconstrictores proinflamatorios.

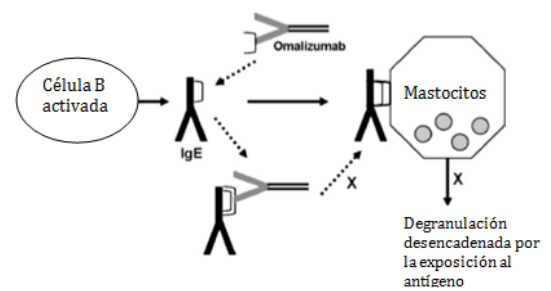


Figura 5. Papel del omalizumab en asma

El omalizumab puede ser útil para el tratamiento del asma con un gran componente alérgico, y, de hecho, la posología debe establecerse en función de los niveles basales de IgE del paciente. En pacientes en los que el asma no muestre una naturaleza alérgica no se espera eficaz.

II. DERIVADOS DE QUINAZOLINA

Quinazolina en la naturaleza: vasicina

Vasicina es un tipo de alcaloide de quinazolina obtenido de la planta *Adhatoda vasica (zeylanica)/Justicia adhatoda* (Acanthaceae) comúnmente conocida con el nombre de nuez de Malabar.



Figura 6. *Adhatoda vasica*

Ha sido usada por la medicina indígena en la India durante más de 2000 años

El alcaloide más importante de la planta es la **vasicina**, es el más estudiado farmacológicamente, está presente en hojas, tronco y flores. Además esta planta contiene

otros alcaloides como vasicol (de hojas), vasicinona (de hojas, ramas), vasicinol (tallo y raíces), deoxivasicinona (de hojas), adatodina, adatonina, adavasinona, anisotina y peganina.

El uso frecuente de *A. vasica* es debido a la inclusión en el manual de la OMS “*The Use of traditional Medicine in Primary Health Care*”, usada en el sudeste de Asia para informar de la utilidad terapéutica de la flora típica. En éste manual está recomendada para fluidificar el esputo, tratamiento de la tos, asma, hemorroides sangrantes, y puede ser usada por adultos y niños.

Se la considera responsable de actividades antioxidante, antiinflamatoria y broncodilatadora. Su importancia es reconocida desde hace años y es extensamente usada en formulaciones para enfermedades respiratorias y enfermedades relacionadas con el sistema reproductivo femenino, pero hay datos muy limitados sobre el mecanismo de acción molecular.

Se muestra a continuación una revisión de estudios que relacionan distintas actividades con los alcaloides de la planta:

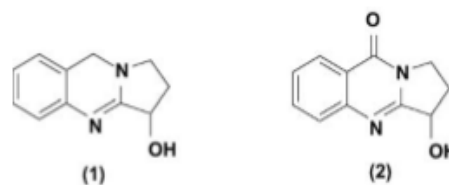


Figura 7. (1) Vasicina (2) Vasicinona

ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
Actividad relajante del musculo liso en tráquea	D`Cruz <i>et al.</i> 1979 con el aceite esencial de hojas sobre una muestra de tráquea aislada de conejillos de indias
Actividad en útero, glándula mamaria, íleon y musculo liso de la tráquea	Madappa <i>et al.</i> 1989 demostró efecto estimulante de vasicina. Encontraron efecto estimulante en útero, tráquea y otros tejidos. La vasicina potenciaba el efecto de la oxitocina en tejido aislado de útero de ratas y producía estimulación del músculo liso.
Actividad antialérgica y antiasmática.	Muller <i>et al.</i> 1993, un extracto metanólico de la planta entera ha mostrado actividades antialérgicas y antiasmáticas después de la inhalación o administración intragástrica.
Actividad broncodilatadora	Atal, 1980 mostró actividad broncodilatadora in vivo e in vitro.
Actividad hipoglucemiante	Modak and Rao 1966; Dhar <i>et al</i> 1968 Un extracto etanolico de las hojas mostró actividad después de la administración oral en ratas y conejos. En 2008 Gao <i>et al</i> destacó el rol de la vasicina en el metabolismo de la sucrosa (α -glucosidasa) puede actuar como inhibidor irreversible de la

	sucrasa, puede reducir el nivel de glucosa inhibiendo la conversión de sucrosa en glucosa del tracto intestinal.
Efecto antimicrobiano	Patel y Venkata-Krishna-Bhatt, 1984 El extracto acuoso mostró actividad frente a la flora microbiana aislada de pacientes con gingivitis Naovi <i>et al</i> 1991 SIN efectos sobre bacterias, hongos, levaduras o nemátodos.
Actividad antiinflamatoria	Chakraborty <i>et al.</i> (2001) se ha observado su actividad potente en membranas corioalantoicas modificadas de huevos de gallina. Srinivasrao <i>et al</i> (2006) trabajaron sobre la actividad antiinflamatoria y antioxidante de la vasicina contra daño inducido por la ovoalbúmina y hidróxido de aluminio en los pulmones de ratas. Demostraron el efecto del tratamiento de vasicina en la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reducido.
Actividad genoprotectora	Jahangir <i>et al</i> (2006) encontró que el estrés oxidativo causado por cloruro de cadmio fue revertido por esta planta. Kumar <i>et al</i> (2005) investigo los cambios hematológicos en ratas radiadas y las radiadas con pretratadas con AV, observando aumento de glutatión reducido y descenso de peroxidación lipídica, además de aumento de fosfatasa alcalina y descenso de la actividad de la fosfatasa acida. Sharma en 2009 anuncio la habilidad protectora en células periféricas humanas.
Actividad hepatoprotectora	Pandit <i>et al</i> (2004) descubrió el aumento de la actividad de las enzimas protectoras en el hígado. Se cree que es debido a su propiedad antioxidante
Actividad uterotónica	Gupta <i>et al.</i> (1978) estudió como la vasicina iniciaba contracciones rítmicas del miometrio de las embarazadas y no embarazadas, el efecto fue comparado con el de la oxitocina y la metergina Singh y Malaviya (2006) la relaciona como sustancia abortifaciente.

Tabla 4: Actividades relacionadas con *Adhatoda vasica*.

Derivados sintéticos de Vasicinina

En base a estas observaciones, el objetivo de encontrar posibles nuevos potenciales antiasmáticos, como moléculas con potente actividad broncodilatadora y antialérgica lleva a la búsqueda de análogos de quinazolina para el tratamiento del asma.

Se han encontrado varios artículos en importantes revistas de moléculas de anillos de quinazolina sobre los que se realizan modificaciones estructurales por su útil tratamiento en varias condiciones de enfermedad. Los más relevantes cuya actividad principal se relaciona con la enfermedad asmática se describen a continuación

➤ 95-4: 2,4-dietoxy-6,7,8,9,10,12-hexahidroazepino [2,1b] quinazolin-12-ona

Zabeer *et al.* En 2006 exhibió una marcada actividad broncodilatadora evaluando una tráquea contraída del árbol traqueobronquial con acetilcolina, histamina o antígeno y protección frente a broncoconstricción inducida por histamina en aerosol y anafilaxia sistémica. El efecto relajante traqueal no se encontró estar mediado a través de receptores β adrenérgicos. Sí está actuando como inhibidor de la fosfodiesterasa, 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 (agonista β -adrenérgico) fué más efectivo. Se encontró, según un número de modelos experimentales, desprovisto de actividad antialérgica, la protección frente a anafilaxis sistémica se atribuye a la relajación del músculo liso, además está desprovisto de actividad como estabilizador de mastocitos.

➤ RLX: 6,7,8,9,10,12-hexahidroazepino-[2,1-b]quinazolin-12-ona

Sintetizada en 2000 por Johri *et al* y en 2010 por Mahajan, fue descubierto como un potente broncodilatador. El efecto se observó en (a) degranulación de mastocitos, (b) liberación de histamina (H) y prostaglandina E (PGE), (c) absorción de Ca, (d) actividad de AMPc fosfodiesterasa (PDEasa) y enzimas lipooxigenasas en mastocitos mesentéricos o peritoneales en tejido pulmonar de ratas en anafiláxis sistémica.

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. Esto sugiere que pueden actuar como el cromoglicato y aminofilina con atributos adicionales a su eficacia vía oral y duración de acción. Por tanto, entre sus actividades se ha relatado mayor potencia broncodilatadora que la aminofilina; antiinflamatoria, antiartrítica e involucrada en la mediación celular y componentes humorales del sistema inmune.

Estudios más recientes hablan de la investigación y formación de la actividad inflamatoria de varios esteroisómeros de RLX. Asumieron estas formas como más eficientes como broncodilatadoras (activi. antiH) que RLX en tráquea aislada de conejillos de indias.

➤ KP-496:(2-{N-[4-(4-clorobenzenosulfonilamino)butil]-N-{3-[(4-isopropil-tiazol-2-il) metoxi] bencil} sulfamoilo} benzoico

Otro derivado de quinazolina investigado en el contexto del asma fue la sustancia KP-496.

Algunos mediadores químicos y citocinas como los leucotrienos (LT) D₄ y el tromboxano (TXA₂) implicadas en el inicio y el desarrollo de la patogénesis del asma, son potenciales dianas de los fármacos antiasmáticos.

Se cree que desempeñan un papel importante en la patogénesis del asma ya que inducen la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, aumentan el desarrollo de edema y las secreciones mucosas, y conducen al estrechamiento de las vías respiratorias además de una hiperrespuesta. Por lo tanto la regulación de sus actividades proporcionaría beneficios terapéuticos para los pacientes asmáticos. Hay evidencias de que la producción de LT y TXA₂ están incrementadas en asmáticos.

Como hemos comentado anteriormente, algunos antagonistas del receptor de LTD₄ (CysLT1) tales como montelukast, pranlukast y zafirlukast; y antagonistas del receptor de TXA₂ (TP) como seratrodist, están siendo utilizados para el tratamiento del asma. LTD₄ y TXA₂ ejercen actividades biológicas a través de diferentes vías por lo que la regularización de la actividad dual sobre ambos mediadores proporcionaría efectos terapéuticos más potentes y beneficiosos que los dos antagonistas por separado.

Sobre la base de este contexto la nueva sustancia KP-496, (2-{N-[4-(4-clorobenzenosulfonilamino)butil]-N-{3-[(4-isopropil-tiazol-2-il)metoxi]bencil} sulfamoilo} benzoico, mostró ser un antagonista dual potente y selectivo para los receptores de LTD₄ y TXA₂ y se espera que se convierta en un agente terapéutico útil para el asma.

La KP-496 inhalada mostró en estudios un efecto significativo sobre los inhibidores de la broncoconstricción inducida por antígenos, que no fue inhibida por montelukast o seratrodist por separado. Lo que sugiere que los antagonistas para más de un mediador son inhibidores más eficaces de la broncoconstricción que los antagonistas de los mediadores individuales.

Además los resultados evidenciaron que las actividades antagónicas de KP-496 para CysLT1 y TP fueron manifestadas en el mismo rango de dosis. Mostró además efecto antiinflamatorio, aunque está por determinar esta actividad y su mecanismo.

➤ **R8: 5-benzoil-5^a,6,7,8,9,10-hezahidroazepino[2,1b]quinazolin-12(5H)-ona**

Es un análogo sintético de vasicina, que según estudios de Rayees *et al* en 2015 posee un importante efecto antiasmático. El estudio demuestra que R8 reduce las características del asma ya que suprime significativamente la producción de citoquina T_H2 y la reclusión de eosinófilos a las vías respiratorias.

El mecanismo es interfiriendo 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_{H2}. Debido al papel fundamental y primario de las citocinas T_{H2} en el montaje de la inflamación de las vías respiratorias y el factor de transcripción que regula su expresión se ha estudiado como diana farmacológica para el tratamiento del asma.

El aspecto práctico de éste enfoque es el bloqueo de anticuerpos monoclonales y la fusión de proteínas e inhibición de los factores de transcripción de las células T_{H2}, incluyendo la proteína de unión a GATA 3 y STAT6.

La familia GATA de factores de transcripción incluye de GATA1 a GATA6, tienen un dominio de unión común en el ADN, GATA3 es el más importante, se sabe que funciona como regulador principal de la diferenciación celular de T_{H2}. Es un gen respondedor a citoquinas T_{H2} cuya transcripción ocurre como resultado de la fosforilación de STAT6 que esta inducida por la union de IL-4 a su receptor. La regulación coordinada de citoquinas T_{H2} como IL-4, IL-5 y IL-3 es importante para la típicas respuestas alérgicas como asma. Estas juegan un importante papel en la hiperreactividad de las vías respiratorias, producción de IgE, eosinofilia de las vías respiratorias e hipersecreción de moco.

En el uso de R8 como terapia preventiva se observó una reducción en la infiltración de células inflamatorias de las vías respiratorias, IgE específicas y producción de citoquinas T_{H2}. El uso como tratamiento disminuyó la metacolina causante de la hiperreactividad de las vías respiratorias, la liberación de citoquinas T_{H2}, niveles serológicos de IgE, infiltración de las células inflamatorias en las vías, fosforilación de STAT6 y expresión de GATA3.

7. CONCLUSIONES

El fármaco antiasmático ideal aquel que posee actividad broncodilatadora y antialérgica, ya que la mayoría de casos de asma son de origen alérgico. En la búsqueda de éstos fármacos encontramos que 94-5 se encontró desprovisto de la actividad antialérgica aunque sí broncodilatadora, pero en menor medida que el salbutamol, por lo que no cumple con los objetivos que tratamos. RLX demostró mayor potencia broncodilatadora que la aminofilina; actividades antiinflamatoria y antiartrítica e involucrada en la mediación celular y componentes humorales del sistema inmune. Además del estudio de sus esteroisómeros con actividades mas eficientes, por lo que son candidatos a posibles futuros fármacos.

K-496 puede proporcionar efectos terapéuticos mas potentes en pacientes que antagonistas CysLT1y TP actualmente en el mercado. LTs y TXA₂ estan involucrados no solo en a

broncoconstricción, también en la secreciones mucosas, hiperrespuesta e inflamación de las vías respiratorias. Mostró también efecto antiinflamatorio, pero son necesarios más estudios para determinar esta actividad y su mecanismo. En R8 deducimos que reduce ampliamente las características del asma por atenuación de la diferenciación de las células T a T_{H2} por interferir 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. Estos hallazgos preclínicos sugieren una posible terapia para el asma alérgico.

Según los estudios revisados concluimos 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, posibles nuevas estrategias terapéuticas para el futuro.

8. BIBLIOGRAFÍA

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

BEASLEY R, PAGE C, LICHTENSTEIN L. *Airway remodeling in asthma*. Clin Exp Allergy Rev. 2002; 109-116

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

CHALHUB M., SALDIAS F. (2001) *Asma bronquial*. Temas medicina Interna, Universidad Católica de Chile.

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

DHULEY JAYANT N. (1999). *Antitussive effect of Adhatoda vasica extract on mechanical or chemical stimulation-induced coughing in animals*. Journal Ethnopharmacology 67: 361-365.

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

GEMA. *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.

PAZMIÑO F.A. NAVARRETE-JIMENEZ M.L. *Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica*. (2014) Revista Facultad Medicina. Vol 62 No.2: 265-277

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 85-98.

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

9. ANEXOS

Etiopatogenia del asma, respuesta temprana y tardía. (Fainboim 2011, *Introducción a la Inmunología humana*, Edición Panamericana sexta edición.)

