

Universidad Internacional de las Américas

Carrera de Licenciatura en Farmacia

Determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017

Trabajo de Graduación para Optar por el Título de Licenciatura en Farmacia

Geisel Rodríguez Retana

Tutora: Dra. Melissa Martínez

Sede Central, Aranjuez

Abril, 2017

## Contenido

Tablas .....	4
Figuras .....	8
Resumen .....	13
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
Planteamiento del problema .....	14
Objetivo general .....	16
Objetivos específicos .....	16
Justificación .....	17
Antecedentes .....	19
Proyecciones .....	27
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>28</b>
Patologías Alérgicas .....	29
Histamina .....	33
Descripción del proceso de desgranulación y liberación de histamina .....	33
Receptores de la Histamina .....	34
Acciones Fisiofarmacológicas de la Histamina .....	35
Acción a nivel de vasos sanguíneos .....	36
Acción a nivel de músculo cardiaco. ....	36
Acción sobre el músculo liso no vascular. ....	36
Acción a nivel de procesos inflamatorios e inmunitarios. ....	37
Acción a nivel del Sistema Nervioso Central. ....	37
Descripción de las diferentes patologías alérgicas .....	37
Reacciones atópicas o locales. ....	38
Diagnóstico de patologías alérgicas. ....	47

Fármacos Antihistamínicos.....	51
Antagonistas de receptores H <sub>1</sub> .....	52
Clasificación de los antagonistas H <sub>1</sub> .....	52
Acción Farmacológica.....	62
Farmacocinética de fármacos antihistamínicos.....	64
Reacciones Adversas.....	65
Interacciones con otros medicamentos.....	66
Toxicidad de antihistamínicos tipo anti- H <sub>1</sub> .....	67
Antagonistas de receptores H <sub>2</sub> .....	67
Acción farmacológica.....	68
Antagonistas de receptores H <sub>3</sub> .....	68
Antagonistas de receptores H <sub>4</sub> .....	68
Cronobiología.....	69
Conceptos básicos sobre cronobiología.....	71
Primeras investigaciones cronobiológicas realizadas en seres humanos.....	72
Ritmos biológicos.....	73
Bases biológicas de los ritmos circadianos.....	75
Bases moleculares de los ritmos biológicos.....	76
Neurotransmisores cronobiológicos.....	78
Cronofarmacología.....	78
Conceptos relacionados a la cronofarmacología.....	79
Cronofarmacocinética.....	79
Cronofarmacodinamia.....	82
Cronoestesia.....	83
Cronoergia.....	83

Cronotoxicidad.....	83
Cronotolerancia.....	84
Cronofarmacoterapia.....	84
Cronopatología .....	85
Asma bronquial alérgica.....	86
Rinitis alérgica.....	88
Dermatitis alérgica.....	88
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	91
Enfoque.....	91
Diseño .....	91
Muestra de investigación.....	93
Variables .....	94
Instrumentos .....	112
Proceso de recolección de datos .....	113
Método de análisis.....	113
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	114
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	199
Recomendaciones .....	204
Referencias Bibliográficas .....	206
Apéndice A.....	213
Apéndice B .....	218

## Tablas

Tabla 1. Ejemplos y frecuencia de ritmos biológicos .....	74
Tabla 2. Patología y fisiología en relación a los ritmos biológicos.....	75
Tabla 3. Definición de variables utilizadas para la investigación .....	94
Tabla 4. Edad de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico .....	114
Tabla 5. Sexo de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	115
Tabla 6. Profesión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico .....	117
Tabla 7. Alérgenos a los que presentan susceptibilidad los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico .....	121
Tabla 8. Síntomas alérgicos de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico .....	124
Tabla 9. Momento del día en que se Exacerban los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico .....	126
Tabla 10. Periodos del Año en donde se Presentan con Mayor Frecuencia los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	129
Tabla 11. Datos de Humedad Relativa referente a los cantones de San Pedro Y Curridabat .....	131
Tabla 12. Ocasiones en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman Fármacos Antialérgicos .....	133
Tabla 13. Momento del día en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman sus Fármacos Antialérgicos .....	135

Tabla 14. Patentes de Medicamentos más Utilizadas por Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico .....	140
Tabla 15. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico .....	144
Tabla 16. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, no han Cumplido con la Administración de su Medicación .....	147
Tabla 17. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico, sobre la Eficacia del Medicamento que Toman .....	148
Tabla 18. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación .....	151
Tabla 19. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación.....	152
Tabla 20. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Reciben Indicaciones por Parte del Regente Farmacéutico sobre el Horario en que Deben Administrarse su Medicación.....	154
Tabla 21. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación .....	156
Tabla 22. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento	

antialérgico, No han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación .....	157
Tabla 23. Posología Recomendada por el farmacéutico a los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico .....	159
Tabla 24. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, han Recibido Información por Parte del Regente Farmacéutico, sobre la Importancia de Tomarse su Medicación a la hora Indicada.....	162
Tabla 25. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Cumplido con la Posología Recomendada por el Regente Farmacéutico ..	164
Tabla 26. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Sobre la Relación que Existe entre la Mejoría de sus Síntomas Alérgicos y la Hora del Día en la que el Regente Farmacéutico le Indica que debe Tomar su Medicación.....	166
Tabla 27. Edad de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	168
Tabla 28. Sexo de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	169
Tabla 29. Años de Graduados de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	171
Tabla 30. Años de Experiencia de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en el Campo de la Farmacia Comunitaria.....	172
Tabla 31. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronobiología.....	175
Tabla 32. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Infradiano.....	177
Tabla 33. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Infradiano .....	178

Tabla 34. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Ultradiano .....	180
Tabla 35. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Ultradiano.....	181
Tabla 36. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Circadiano.....	183
Tabla 37. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Circadiano .....	184
Tabla 38. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronofarmacología.....	186
Tabla 39. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ritmo Biológico de la Histamina .....	188
Tabla 40. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Primera Generación .....	190
Tabla 41. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Segunda y Tercera Generación ...	191
Tabla 42. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre el Momento del Día en donde se Exacerban los Síntomas de las Patologías Alérgicas.....	194
Tabla 43. Opinión de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre la Influencia que tiene el Momento del día en que se Administra un Fármaco Antialérgico con el Resultado de la Terapéutica.....	197

## Figuras

Figura 1. Enfermedades por hipersensibilidad más representativas de cada una de las categorías Gell y Coombs.....	31
Figura 2. Biosíntesis de la histamina.....	33
Figura 3. Proceso de desgranulación.....	34
Figura 4. Lesión por urticaria.....	42
Figura 5. Dermatitis atópica.....	45
Figura 6. Distintos tipos de pruebas diagnósticas para patología alérgicas.....	47
Figura 7. Estructuras de la histamina y Difenhidramina.....	52
Figura 8. Principales antagonistas de receptores H <sub>1</sub> .....	60
Figura 9. Mecanismos generales de los ritmos biológicos.....	70
Figura 10. Parámetros de estudio en la cronobiología.....	72
Figura 11. Exacerbación de síntomas en pacientes asmáticos.....	87
Figura 12. Diagrama de Cronopatología.....	90
Figura 13. Edad de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	114
Figura 14. Sexo de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	115
Figura 15. Profesión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	118
Figura 16. Síntomas alérgicos de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	121
Figura 17. Síntomas alérgicos de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	124
Figura 18. Momento del día en que se Exacerban los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	126

Figura 19. Periodos del año en donde se Presentan con Mayor Frecuencia los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	129
Figura 20. Ocasiones en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman Fármacos Antialérgicos.....	133
Figura 21. Momento del día en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman sus Fármacos Antialérgicos .....	135
Figura 22. Patentes de Medicamentos más Utilizadas por Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico.....	141
Figura 23. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico .....	144
Figura 24. Otras Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico .....	145
Figura 25. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, no han Cumplido con la Administración de su Medicación .....	147
Figura 26. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico, sobre la Eficacia del Medicamento que Toman.....	148
Figura 27. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación .....	151
Figura 28. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento	

antialérgico, No que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación.....	152
Figura 29. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Reciben Indicaciones por Parte del Regente Farmacéutico sobre el Horario en que Deben Administrarse su Medicación .....	154
Figura 30. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación .....	156
Figura 31. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación .....	157
Figura 32. Posología recomendada por el farmacéutico a los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico .....	159
Figura 33. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, han Recibido Información por Parte del Regente Farmacéutico, sobre la Importancia de Tomarse su Medicación a la hora Indicada .....	162
Figura 34. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Cumplido con la Posología Recomendada por el Regente Farmacéutico ..	164
Figura 35. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Sobre la Relación que Existe entre la Mejoría de sus Síntomas Alérgicos y la Hora del Día en la que el Regente Farmacéutico le Indica que debe Tomar su Medicación.....	166
Figura 36. Edad de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	168

Figura 37. Sexo de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	169
Figura 38. Años de Graduados de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM .....	171
Figura 39. Años de Experiencia de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en el Campo de la Farmacia Comunitaria.....	172
Figura 40. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronobiología.....	175
Figura 41. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Infradiano.....	177
Figura 42. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Infradiano .....	178
Figura 43. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Ultradiano .....	180
Figura 44. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Ultradiano.....	181
Figura 45. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Circadiano.....	183
Figura 46. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Circadiano .....	184
Figura 47. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronofarmacología.....	186
Figura 48. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ritmo Biológico de la Histamina .....	188
Figura 49. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Primera Generación .....	190
Figura 50. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Segunda y Tercera Generación ...	191
Figura 51. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre el Momento del Día en donde se Exacerban los Síntomas de las Patologías Alérgicas.....	194

Figura 52. Opinión de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre la Influencia que tiene el Momento del día en que se Administra un Fármaco Antialérgico con el Resultado de la Terapéutica.....197

## Resumen

La presente investigación se titula, determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017. Planeándose como objetivo general, determinar del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017.

La línea de investigación se central es el uso de la cronofarmacología en la terapia de pacientes alérgicos, esta es una rama de la farmacia poco estudiada por el personal de salud en el país. El uso correcto de los medicamento en el caso especial de los antihistamínicos, no solo basta con la administración de la dosis correcta, sino también del aprovechamiento de la ritmicidad del organismo, para maximizar los beneficios que pueda obtener un paciente de un medicamento y minimizar sus efectos adversos.

Esta investigación cuenta con un enfoque cuantitativo, el cual ha hecho uso de la estadística descriptiva para la presentación de los resultados obtenidos, a partir de dos muestras: la primera, comprendida por los pacientes alérgicos de los cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este la GAM, que acudieron a las farmacias de comunidad; mientras que la segunda muestra la conformaron los regentes farmacéuticos de las farmacia de comunidad de este mismo sector.

A partir de los resultados obtenidos con la ayuda de los instrumentos aplicados tanto a pacientes como a regentes, se concluye que los regentes farmacéuticos tiene un conocimiento muy superficial de la cronofarmacología; por lo que no se da un cumplimiento adecuado de los factores cronofarmacológicos, a la hora de realizar la dispensación de medicamentos antihistamínicos a pacientes alérgicos.

Es de vital importancia que los regentes farmacéuticos busquen la forma de actualizar sus conocimientos sobre cronofarmacología. El área de la farmacia se encuentra en constante cambio, por lo cual, el profesional en farmacia debe estar siempre en la búsqueda constante de nuevos conocimientos, para ofrecer a los pacientes farmacoterapias más eficaces y una atención farmacéutica de alta calidad.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

A lo largo de los últimos años se ha venido investigando como las funciones biológicas del organismo oscilan en períodos de tiempo, un ejemplo de esto son los ciclos circadianos, los cuales constan de periodos de 24 horas, en donde las concentraciones de hormonas, actividad de neurotransmisores entre otras funciones, van cambiando a lo largo del día. Con la presente investigación se hará énfasis en mostrar como la variación de estos ritmos biológicos puede causar variaciones en la respuesta farmacológica del tratamiento antialérgico.

El conocimiento del ciclo circadiano de la histamina, sustancia responsable de desencadenar la sintomatología alérgica, es de vital importancia para lograr una optimización en el tratamiento de estos pacientes. La ciencia que se encarga del estudio del efecto que ejercen los fármacos según el ritmo biológico es la cronofarmacología, que a su vez es una rama derivada de cronobiología. Según lo menciona Felip y Martínez (2006) la cronofarmacología determina la diferencia en la respuesta farmacológica que se obtiene en un paciente al aplicar el mismo fármaco, en la misma dosis, en momentos del día distintos. (p.378).

Las fases farmacocinéticas del proceso LADME también se ven modificados a lo largo del día, debido a los ciclos circadianos, por lo cual, esto es una variante que se debe tomar en cuenta a la hora de administrar un tratamiento. En el caso de la absorción va a depender de varios factores, entre ellos la presencia de alimentos en el estómago, y a su vez también la secreción gástrica y la motilidad intestinal varían a lo largo del día. La distribución del fármaco depende de las proteínas plasmáticas, las cuales presenta una mayor actividad alrededor de las 4 pm y una actividad mínima en las horas de la madrugada. (Martínez & Corominas, 2004, p. 232)

En cuanto al metabolismo de los fármacos según lo menciona Martínez & Corominas (2004), la N-dimetilasas tienen un máximo a las 2.00 h y un mínimo a las 12.00 h (p.232). Por otra parte Tamosiunas y Toledo (2010) comentan que se ha demostrado que existen variaciones importantes del citocromo P450 y de las N-acetiltransferasas a lo largo del día. (p.68). El proceso

de eliminación se ve afectado por los cambios cíclicos del pH de la orina, así como la función renal del individuo (Martínez & Corominas, 2004, p. 23)

Las enfermedades alérgicas han aumentado mucho en las últimas décadas, tanto en la población de países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Según Pawankar, Canonica, Holgate, Lockey, (2013) en el libro blanco sobre alergias de la World Allergy Organization, establecen que entre las enfermedades alérgicas se incluyen: asma; rinitis; anafilaxia, alergia a drogas, alimentos e insectos, urticaria y angioedema. Donde el aumento se ha dado de forma más importante en niños. Debido a que la prevalencia de las alergias ha aumentado de forma significativa, estas patologías se deben de considerar como un principal problema de salud. (p.3)

Esta misma entidad internacional toma con referencia las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, la cual reporta que millones de personas en el mundo sufren de rinitis alérgica y se estima que 300 millones padecen de asma en el mundo. En ambos casos enfermedades que llegan a afectar de una manera significativa la salud de los pacientes, así como su estilo de vida y el de las personas que viven con ellos. En el caso de Costa Rica la OMS reportó en el 2004, 489 caso de asma bronquial por cada 100 000 habitantes, y 74 casos de alergias a nivel de piel por cada 100 000 habitantes.

Según los reportes de egresos hospitalarios de la Caja Costarricense del Seguro Social, en el periodo del 2006 al 2014, se tuvieron en promedio 2625 egresos por asma bronquial por año. Como se puede apreciar a través de las estadísticas, las alergias son patología que van en aumento, sobretodo en un país como Costa Rica, donde la humedad relativa es alta y favorece la reproducción de agentes alérgenos como los ácaros. Por otra parte el polvo y el polen son causa importante de alergias sobre todo a nivel respiratorio. (Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS], 2014)

La histamina como sustancia protagonista en los procesos alérgicos, se conoce que posee una variación circadiana, en donde presenta mayores concentraciones en las horas de la noche, alrededor de las 11.00 pm y concentraciones mínimas en las mañana. Lo cual es de vital importancia conocer, a la hora de administrar una terapia antialérgica, para de esta forma, lograr obtener una mejor respuesta terapéutica en el paciente tomando en cuenta estas variante biológicas. (Martínez & Corominas, 2005, p. 234)

Muchas veces la falta de conocimiento por parte del personal de salud lleva a una mala educación del paciente, donde para el paciente muchas veces es indiferente la hora a la que se va a tomar su medicamento, esto debido a que posiblemente nunca algún médico o farmacéutico le ha explicado, por qué se necesita tomar el medicamento a la hora específica que se le indica. Esto es uno de los principales problemas que presenta el paciente alérgico, debido a que la mayoría de los casos no nota alguna mejoría, debido a la administración incorrecta del medicamento.

Con lo planteado anteriormente surge la necesidad de desarrollar esta investigación, la cual es de carácter cuantitativo con un diseño trasversal y descriptivo. Con respecto a la muestra se trabajó con dos: la primera muestra constituye los pacientes que acuden a farmacia de comunidad de San Pedro y Curridabat, en busca de fármacos antialérgicos en el periodo comprendido entre 5/12/2016 al 5/01/2017. Por otra parte la segunda muestra estuvo conformada por los regentes farmacéuticos que laboran en farmacias de comunidad de estos mismos lugares.

Con base en los aspectos mencionados anteriormente la presente investigación tiene como hipótesis:

No se da el cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos, consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017.

### **Objetivo general**

Determinar el cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017

### **Objetivos específicos**

Identificar las patologías alérgicas más comunes, así como los fármacos antialérgicos más consumidos por los pacientes.

Conocer el momento del día en que han sido indicados los fármacos antialérgicos al paciente por parte del médico o farmacéutico.

Establecer la relación entre el momento del día que consumen los pacientes los fármacos antialérgicos y la mejoría de los síntomas que presentan.

Identificar el conocimiento que poseen los regentes farmacéuticos de la zona este del Gran Área Metropolitana sobre los ritmos biológicos y cronofarmacología de los fármacos antialérgicos.

## **Justificación**

El conocimiento de la cronobiología de una patología va de la mano del éxito de un tratamiento. En este caso particular, la investigación va dirigida a determinar el cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos). Castellanos, Rodríguez, Salgado, Escobar (2007) afirman que sabiendo que los parámetros fisiológicos cambian en función del tiempo, es lógico que no solo basta con aplicar una dosis correcta de un medicamento, sino también saber administrarla en el momento correcto, para aprovechar estos cambios circadiano y aumentar su eficacia. (p.239)

Esta investigación va a contribuir, al mostrar como la terapia farmacológica ha ido cambiando de gran forma en los últimos años, al darse el estudio de la cronofarmacología y la cronopatología. Para de esta forma evidenciar entre el gremio de farmacéutico la importancia que tiene la actualización de sus conocimientos, para así poder implementar estos nuevos conceptos en la terapia de este grupo de pacientes, los cuales van a ser los más beneficiados al aplicarse estos nuevos conocimientos, ya que podrán contar con una terapéutica más acertada y con menos efectos adversos.

El fin primordial de esta investigación, es que a partir de los resultados obtenido tanto de los regentes como por parte de los pacientes, poder identificar cuáles son aquellas fallas que existen en la terapia de las patologías alérgicas. Y con esto poder mejorar o solucionar los problemas que presentan algunos pacientes con su tratamiento antialérgico, con la ayuda de la implementación de los aportes de la cronofarmacología así como la cronopatología de los cuadros alérgicos.

Por otra parte, se espera realizar un aporte teórico de gran importancia en el campo de la cronopatología alérgica, así como la descripción del ciclo circadiano de la histamina enfocado principalmente a la terapia de fármacos antihistamínicos. Lo cual será de gran apoyo para lograr llenar vacíos que pueda existir con respecto al tema a nivel nacional. Donde los regentes de farmacia de comunidad que deseen implementar estas nuevas tendencias en el tratamiento de sus pacientes, lo puedan hacer con la ayuda de esta investigación.

La crofarmacología es un tema muy poco estudiado en nuestro país, lo cual genera una necesidad entre médicos y farmacéuticos, los cuales tienen como responsabilidad la salud y el bienestar de los pacientes. Por lo cual es de vital importancia actualizar sus conocimientos en cronobiología de las patologías y la cronoterapia más adecuada para estas, para así no exponer al paciente a tantas dosis durante el día y lograr minimizar los posibles efectos adversos de los fármacos administrados, considerando que mucha de la población adulta de nuestro país es polimedicada.

La elección de las patologías alérgicas, se debe a que parte importante de la población costarricense sufre de algún tipo de alergia, entre las que se destacan; asma; rinitis; anafilaxia; alergia a drogas, alimentos e insectos, urticaria y angioedema. Tomando en cuenta el tipo de clima de nuestro país y la humedad alta presente en el ambiente, llega a favorecer la prevalencia de estas patologías, siendo así un foco importante de investigación para el área de salud.

Al igual que los analgésicos, los antialérgicos son unos de los fármacos más consumidos en la población costarricense, lo que pone en manifiesto la importancia de conocer a profundidad por parte del personal de salud, todas aquellas actualizaciones referentes a este grupo de fármacos, así como todo aquello alusivo a las patologías alérgicas. El estudio de la cronobiología de la histamina y la cronofarmacología le permite personal de salud, optimizar el tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes.

Las farmacias de comunidad son consideradas por los pacientes como primera línea de atención, recurren a esta, en busca de estos medicamentos. Dicho lo anterior es muy importante que el regente farmacéutico tome en cuenta, los ciclos biológicos de la histamina a la hora de darle al paciente las indicaciones de cómo y a qué hora administrarse el medicamento.

El papel del farmacéutico es protagonista en la educación de la población, para lograr que el paciente comprenda la importancia de seguir las indicaciones que se le dan a la hora de darle la atención farmacéutica, y como el diseño del régimen de dosificación se hace en busca de alcanzar una mayor mejoría en la sintomatología, tratando a la vez de minimizar los efectos secundarios intrínsecos de los medicamento, para lograr de esta manera una mejor adherencia al tratamiento.

## **Antecedentes**

Las alergias son patologías que en las últimas décadas han ido en aumento, sin embargo ha estado presentes a lo largo de la historia. Los antiguos médicos griegos intuían la existencia de respuestas alérgicas, y en ese momento nació el término idiosincrasia, el cual viene de la raíz *idios* (propio), *sun* (son) y *Krasis* (temperamento), esto para distinguir el propio comportamiento de un individuo al de los demás. (Zuberdia, Baeza, Jáuregui, Senent, 2012, p. 31).

Sin embargo el término alergia como tal fue descrito hasta 1906 por un médico austriaco llamado Clemens Peter Freiherr Von Piquet, quien la describió “como el cambio que experimenta un organismo tras ponerse en contacto con un veneno orgánico, vivo o inanimado” (Zuberdia et al 2012, p.31). La raíz de la palabra alergia viene del griego *alos* que significa otro y *ergon* que significa una desviación del estado original.

En la décadas de los ochentas y noventas según lo comenta Lilja & Wickman (1998) el término alergias se utilizaba en Europa para denotar la hipersensibilidad presentada antes sustancias externas, pero solamente cuando el sistema inmunitario está implicado en dicha reacción. (p.1011).

Por otra parte la sustancia mediadora de los procesos alérgicos también ha sido estudiada a lo largo de la historia, esta fue descubierta por el farmacólogo inglés Henry Halett Dale (1875-1968), quien investigaba sustancias presentes en el hongo cornizuelo, en las que destacó la histamina, sustancia responsable de la mayoría de reacciones alérgicas, enrojecimiento e hinchazón de la piel, tras realizar experimentos en animales. (Zuberdia et al, 2012, p.36).

A raíz de este descubrimiento de la histamina, en 1933 un químico francés Ernesto Fournear descubre en el instituto Pasteur que existían sustancias que podían antagonizar los

efectos que producía la histamina en la piel de los pacientes alérgicos. Para el año 1944 Daniel Bovet obtuvo el Neoantergan (maleato de pirilamina), el cual fue el primer antihistamínico aplicado en humanos (Zuberdia, et al, 2012, p.36)

El estudio de los ritmos en la naturaleza, ha descrito desde el comportamiento fisiológico de un organismo básico unicelular, hasta la actividad de los organismos pluricelulares más complejos, como los mamíferos. Desde la antigüedad se han investigado las variaciones que sufren los organismos y los animales durante el paso del tiempo.

Uno de los primeros en estudiar los ciclos biológicos fueron los griegos, Aristóteles describió la hinchazón de los ovarios de los erizos de mar se daba durante la luna nueva. Cicerón y Plinio observaron que el número de ostras y otros mariscos aumenta y disminuye en función de las fases lunares, ellos mismo determinaron que los crustáceos recolectados en la costa continúan presentando ciclos de actividad que coincidían con las mareas, aun estando dentro del su laboratorio. (Ibarra, 2014, p 131)

Leonardo Da Vinci en 1487 pintó en su Vitruve Luc Viatour una cosmografía del microcosmos, pues Da Vinci consideraba desde esos años, que el cuerpo humano funcionaba de acuerdo con el universo. En el siglo XVIII Linneo describió el reloj floral, el cual ayudó a los botánicos a poder predecir la hora del día, de acuerdo al momento en que las plantas abren sus flores.

Fisher y Pengelley desarrollaron estudios en ardillas criadas desde su nacimiento en un laboratorio en oscuridad constante y aisladas del mundo exterior. En estos estudios encontraron que todas las ardillas hibernaban cada invierno, y despertaban cada primavera, además su horario de hibernación variaba por solo unas semanas en comparación con las ardillas que vivían en el bosque. (Ibarra, 2014, p 131)

Más tarde el astrónomo francés De Marian en 1729, realizó un experimento en donde observó que los heliotropos, al estar encerrados en un armario oscuro seguían presentando el ritmo de 24 horas en el movimiento de sus hojas, con esto De Marian demostró la existencia de un reloj interno en las plantas. (Ibarra, 2014, p 132)

En la década de 1970 Stephan y Zucker, demostraron con un estudio realizado en ratas, que cuando se produce la destrucción del núcleo supraquiasmático, se da una pérdida de la

ritmicidad circadiana en varias funciones, la función más afectada constituyó la ritmicidad en la toma de agua nocturna (Stephan & Zucker , 1972, p 1584). En las últimas décadas la investigación de ritmos biológicos ha determinado patrones de funcionamiento de variables bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas en el transcurso del día. (Toledo, 2013, p 20)

Con todos los estudios realizados en cronobiología, surge también el concepto de cronofarmacología, la cual es una ciencia relativamente joven, que ha comenzado a crecer a partir de 1980. En 1992 Reinberg define la cronofarmacología como la rama de la Farmacología que estudia la influencia del momento de administración en el efecto de los fármacos (Reinberg, 1992, p. 51). Conforme pasaron los años nuevas investigaciones se fueron realizando y en el 2004 se define la cronofarmacología como “ciencia que estudia la relación entre los ritmos biológicos y los fármacos, incluye la cronofarmacocinética, la cronoestesia y la cronoergia”. (Martínez & Corominas, 2004, p 232).

En el 2012 Erkekoglu y Baydar definen la cronofarmacología como la aplicación de tratamiento a los pacientes en función de su ritmo biológico diario, mensual, anual o estacional; con el fin de maximizar los beneficios para la salud y disminuir al máximo los efectos secundarios producidos por los fármacos. Además afirman que variantes como el sexo, raza y fenotipo deben ser consideradas por los farmacéuticos a la hora de establecer la dosis y régimen de dosificación, ya que estos factores podrían generar variantes intraespecíficas de los ciclos biológicos. (pp. 3-4)

A nivel internacional se han realizado diversas investigaciones sobre la cronofarmacología de diversas patologías alérgicas, a continuación se presentan las investigaciones más relevantes realizadas desde sus inicios hasta los más recientes acontecimientos publicados, sobre los ritmos biológicos de las patologías asociados al uso terapéutico.

Para el 2006 Mehling y Fluhr publican el artículo Chronobiology: Biological Clocks and Rhythms of the Skin, en donde se analiza como muchas de las funciones de la piel exhiben patrones cronobiológicos, y en particular circadianos. Afirmando que durante el día (mañanas) la piel aumenta su función protectora contra las amenazas del medio ambiente, mientras que en la tarde y la noche, el principal énfasis se da a las función renovadora y diversos procesos metabólicos. Con base lo anterior los autores afirma que la piel es más reactiva a finales del día que en la mañanas. (p.184)

En el 2007 Smolensky, Lemmer y Reinberg publicaron un artículo titulado Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma, donde describen que la sintomatología de estas dos patologías alérgica se exagera durante la noche o al despertar por las mañanas. A su vez se analiza como cuando la administración de mequitazina en pacientes alérgicos se da de forma rutinaria en la noche, en lugar de una vez al día en la mañana, ejerció un mejor control de la rinitis alérgica en pacientes con historial de mañana con sintomatología muy severa. (pp. 857-858)

En 2010 se publica el artículo Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock por la revista Advanced Drug Delivery Reviews, en donde los autores analizan que la cronoterapia para el asma bronquial es muy eficaz, ya que el empeoramiento de síntomas se dan mayoritariamente entre la media noche y primeras horas de la mañana. También se habla sobre el desarrollo de varios fármacos bajo el principio de la cronofarmacología en el tratamiento del asma, entre ellos la teofilina de liberación controlada, la cual al ser administrada en la noche llega a tener una concentración sérica estable durante la madrugada. (Burioka et al, 2010, pp. 947-949)

En el 2013 el Indian Journal of Pharmacology publica un artículo en donde se comenta sobre los ciclos circadianos de varias enfermedades como la rinitis alérgica, artritis, asma, enfermedades cardiovasculares y úlcera péptica. En el caso particular del asma bronquial es una enfermedad que presenta variación circadiana conocidas, para la cual, ya se han implementado varios tratamientos cronofarmacológicos, un ejemplo de estos es la aplicación de teofilina a las 3.00 pm donde se logran alcanzar mayores concentraciones durante la noche y menos efectos adversos durante el día. También se comenta como la administración de antihistamínicos H<sub>2</sub> antes de acostarse tiene un mejor efecto en la reducción de secreción gástrica en pacientes con úlcera péptica. (Bairy, 2013, p.545)

Para el 2015 se publica el artículo The circadian clock and asthma, por parte de la revista Chest Clinic, en donde al igual que las investigaciones anteriores afirman que la sintomatología alérgica del asma, así como la muerte súbita por esta patología, tiene un pico en las horas de madrugada (4.00 am). También se habla de que 7729 pacientes asmáticos encuestados, afirman en un 74% haber despertado al menos una vez a la semana con sintomatología asmática en la madrugada y un 64% informó de sintomatología nocturna al menos tres veces por semana. (Durrington, Farrow, Loudon, y Ray, 2015, p.90)

A nivel nacional la cronofarmacología no ha sido un objeto de estudio muy fuerte, en las distintas universidades se han realizado estudios referentes al conocimientos de los fármacos antihistamínicos, tanto en pacientes como a nivel de regentes farmacéuticos, sin embargo aunque este grupo farmacológico ha sido estudiado, los caso de pacientes alérgicos en Costa Rica siguen en aumentos al igual que a nivel mundial, por lo cual los pacientes no están teniendo una terapia adecuada de su padecimiento. A continuación se presentan las investigaciones que están vinculadas con el tema de estudio.

En la Universidad Internacional de las Américas, no hay investigaciones dirigidas específicamente a la cronofarmacología de los antialérgicos, sin embargo se encontraron varias investigaciones dirigidas a antihistamínicos, los cuales se consideran de relevancia para el desarrollo de la presente investigación.

La autor Randy Daniel Rojas Blanco realizó un estudio sobre el conocimiento y la utilización de los medicamentos antihistamínicos por parte de los pacientes que acuden a la Farmacia Zarcero y de los farmacéuticos del cantón de Zarcero, durante los meses de enero a abril del 2012. El objetivo general fue: “determinar el grado de conocimiento sobre el uso de los medicamentos antihistamínicos por parte de los pacientes que acuden a la “Farmacia Zarcero” del cantón de Zarcero y de los farmacéuticos de la zona durante los meses de enero a marzo” (Rojas, 2012)

Como principal conclusión de este estudio se observó que el nivel de conocimiento de los pacientes sobre los antihistamínicos es malo y que los farmacéuticos tienen conocimiento sobre este grupo farmacológico, pero es muy superficial. (Rojas, 2012)

En el 2013 Laura Pérez, realizó una investigación referente al nivel de conocimiento que tienen los regentes farmacéuticos del área de Moravia, Coronado y Guadalupe sobre los antihistamínicos. Tuvo como objetivo general: “investigar el nivel de conocimiento que tienen los regentes farmacéuticos del área de Moravia, Guadalupe y Coronado sobre los aspectos importantes y esenciales de los antihistamínicos”. (Pérez, 2013).

Entre las principales conclusiones se obtuvo que los Regentes tienen un conocimiento sobre los antihistamínicos muy básico, por lo cual es necesario una mejor educación profesional continua, esto se evidencia en que el 67,7% de los profesionales eligieron que existían tres generaciones de

antihistamínicos, para lo cual se esperaba que el porcentaje a esta respuesta fuera mucho mayor. (Pérez, 2013)

Priscila Venegas en el 2015, realiza una investigación la prescripción de medicamentos antihistamínicos H<sub>1</sub> en los profesionales médicos que laboran en la provincia de San José, cantón San José, distritos Carmen, Hospital, Catedral y cantón Montes de Oca, distrito San Pedro, durante el período comprendido de febrero a abril de 2015.

Esta investigación se planteó como objetivo general: “Estudiar las características de prescripción de medicamentos antihistamínicos como un indicador del conocimiento que aplican en la terapéutica antihistamínica los profesionales médicos, que laboran en la provincia de San José, en el cantón de San José, distritos Carmen, Hospital, Catedral y cantón de Montes de Oca, distrito San Pedro, durante el período comprendido entre febrero y abril del 2015. (Venegas, 2015)

Al finalizar esta investigación se concluyó que la prescripción médica de antihistamínicos en provincia de San José, en el cantón de San José, distritos Carmen, Hospital, Catedral y en el cantón de Montes de Oca, distrito San Pedro, es inadecuada. (Venegas, 2015).

En el 2016 se realizaron dos investigaciones referentes al tema de cronofarmacología, sin embargo están dirigidas a otros grupos farmacológicos, como los son los medicamentos esteroideos y los antihipertensivos, las cuales se consideran de importancia para el desarrollo de la presente investigación, ya que fueron pocas la investigaciones que trataron la cronofarmacología como objeto de estudio.

En el 2016 Beatriz Fonseca desarrolla el tema, evaluación de la aplicación de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de medicamentos esteroideos por vía oral e intramuscular, por parte de los farmacéuticos de comunidad en el cantón central de la provincia de Heredia, en el período de enero a abril del año 2016.

Como objetivo general se planteó: “Evaluar la aplicación de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de medicamentos esteroideos por vía oral e intramuscular, por parte de los farmacéuticos de comunidad en el cantón central de la provincia de Heredia, en el período de enero a abril del año 2016. (Fonseca, 2016).

Entre las principales conclusiones de esta investigación se obtuvo que un 60% del total de regentes encuestados del cantón central de la provincia de Heredia no han escuchado ni conocen el término cronofarmacología, por otra parte la totalidad de los regentes encuestados considera que la hora en la que es administrado un medicamento influye sobre su efecto sobre el organismo; a pesar de que algunos no se encuentran familiarizados con lo que es la cronofarmacología. (Fonseca, 2016).

Otra investigación referente a cronofarmacología en el 2016 fue realizada por Angélica Mora, la cual se titula estudio sobre uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias comunitarias del cantón Central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016.

El objetivo general de esta investigación fue: “estudiar el uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias comunitarias del Cantón Central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016. (Mora, 2016)

Finalmente este estudio concluye que a pesar de la edad y los años de experiencia laboral, el conocimiento que tienen los regentes farmacéuticos acerca de la cronofarmacología es deficiente y por ende la aplicación en la dispensación de los antihipertensivos es nula. Además, en temas relacionados con la hipertensión arterial tiene un conocimiento intermedio. Dado lo anterior la atención farmacéutica y dispensación son funciones que se realizan de manera incompleta en cuanto a hipertensión arterial y fármacos antihipertensivos. (Mora, 2016)

Por otra parte la Universidad de Costa Rica no cuenta con ninguna investigación relacionada con la cronofarmacología, cronofarmacoterapia o tratamiento antialérgico, por lo que no ha sido considerada como fuente para el desarrollo de esta investigación.

En la Universidad Latina se encontró una investigación dirigida directamente al tema de cronofarmacología, esta se titula “grado de conocimiento del farmacéutico de comunidad en la aplicación de la cronofarmacología para mejorar la adherencia terapéutica del paciente, cantón central Alajuela, de mayo a setiembre 2014” esta fue elaborada por Melissa Cubillo y Arina Ulate.

Las autoras se plantearon como objetivo general “valorar el grado de conocimiento del farmacéutico de comunidad, sobre la aplicación de la cronofarmacología y su influencia en la

adherencia terapéutica del paciente, en los fármacos de mayor movimiento en la farmacia de comunidad como línea de atención primaria” (Cubillo y Ulate, 2014)

En esta investigación se concluye que el regente de farmacia de comunidad en el cantón central de Alajuela, sabe de la existencia de los ritmos biológicos, en algunos casos, el farmacéutico reconoce la importancia de administrar un medicamento a una hora determinada, sin embargo, no conoce en sí el término cronofarmacología. (Cubillo y Ulate, 2014)

En el caso de la UNIBE se encontraron dos investigaciones que se consideraron relevantes para el desarrollo de esta investigación. Una titulada “el abordaje terapéutico antes cuadros de alergia por parte de los regentes farmacéuticos, en farmacia comunitaria en el área de Tibás, Moravia, Guadalupe y Curridabat”

Como principal objetivo los autores se plantearon “analizar el abordaje terapéutico de los regentes farmacéuticos, ante los cuadros de alergias en las farmacias comunitarias de la zona de Tibás, Moravia, Guadalupe y Curridabat” (Gonzales y Villalobos, 2016)

Los autores concluyen que las alergias que se tratan con mayor frecuencia es la rinitis alérgica en un 63,75% de los casos, mientras que las menos atendidas son las alergias a nivel de la conjuntiva, mostrando esta un 13,75%.

La segunda investigación se titula “propuesta de protocolo cronofarmacológicos para la correcta administración de medicamentos”, la cual tuvo como objetivo general “crear un protocolo farmacológico basado en el criterio cronofarmacológicos, en el cual se especifica las pautas para la adecuada administración de medicamentos optimizando su efecto terapéutico”. (Castro y Murillo, 2016)

Como principal conclusión se menciona que la cronofarmacología es una ciencia muy importante en la terapia farmacológica, y que al aplicar sus principios se obtiene como producto una mejorar en la efectividad de los resultados terapéuticos.

En la Universidad de las ciencias médicas no cuentan con investigaciones referentes a la cronofarmacología de la antialérgicos. Los estudiantes de esta institución realizan práctica profesional como requisito para obtener el grado de licenciatura en farmacia, por ende no cuenta con investigaciones que pueda ser de utilidad en la presente investigación.

## **Proyecciones**

Dar a conocer la importancia que tiene el conocimiento por parte de profesionales de la salud, sobre el ritmo biológico de la histamina, y como este se debe aplicar a la hora de dar la atención farmacéutica sobre el régimen de dosificación a seguir en los fármacos antialérgicos.

Crear conciencia entre los regentes farmacéuticos sobre la importancia de mantenerse actualizados y sobre todo, cómo al aplicar estos nuevos conceptos cronofarmacológicos se va a mostrar una mejoría en la sintomatología de los pacientes alérgicos.

Mediante esta investigación se pretende identificar el grado de conocimiento de los regentes farmacéuticos, sobre el ritmo biológico de la histamina y como se aplica a la cronoterapia. Con el fin de determinar si es necesario realizar recomendaciones al colegio de farmacéuticos, sobre la realización de cursos libres y capacitaciones continuas sobre el tema de cronofarmacología.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Esta investigación se desarrolla bajo el marco de la farmacia, la cual es definida como la ciencia que estudia las sustancias de acción terapéutica, como obtenerlas y combinarlas para la preparación de medicamentos. Como toda ciencia la farmacia cuenta con diferentes ramas de estudio entre las que se destacan: farmacia hospitalaria, encargada de la atención farmacéutica tanto de consulta externa como de pacientes hospitalizados, nutrición parenteral, vacunación, tratamiento oncológico, así como el manejo de estupefacientes y psicotrópicos.

Otra rama de estudio es la parte industrial, en esta se engloba todo lo relacionado con investigación y desarrollo, producción de medicamentos, control de calidad, registro, visita médica y mercadeo. Por otra parte la droguería se encarga del adecuado almacenamiento de medicamentos y su distribución a las diferentes farmacias de comunidad, hospitales, entre otros.

La cuarta rama de estudio y en donde se centra esta investigación, es la farmacia comunitaria, que por su parte se encarga, de la custodia de medicamentos, cadena de frío, formulaciones magistrales, dispensación, farmacovigilancia y la atención farmacéutica. En Costa Rica los profesionales de farmacia esta regidos por el colegio de farmacéutico COLFAR, el cual define farmacia en su manual de normas para la habilitación de farmacias como: “aquel establecimiento farmacéutico dedicado a la preparación de recetas, al expendio y suministro directo de medicamentos al público”. Este también establece que toda farmacia debe contar con su regente farmacéutico.

Durante las últimas décadas las funciones del farmacéutico han venido cambiando, y han ido evolucionando desde un farmacéutico elaborador y dispensador de medicamentos, hacia profesionales que proveen información y servicios a sus pacientes; muestra al farmacéutico como un profesional más integral, asimismo además de ser elaborador y dispensador de medicamentos, le provee cuidados de salud a la población.

Esta nueva visualización del farmacéutico, es proveniente de un término relativamente reciente llamado atención farmacéutica, definida según el manual de desarrollo de la práctica farmacéutica de la OMS (2006) como “tarea del farmacéutico que consiste en asegurar que la

terapia que recibe el paciente sea la mejor indicada, la más efectiva disponible, la más segura y cómoda para el paciente de todas las disponibles”.

Asumiendo este papel, el farmacéutico es el profesional que tiene la responsabilidad de atender las necesidades farmacológicas de cada paciente. En esta nueva función el farmacéutico tiene la potestad de contribuir de gran manera a la obtención de resultados positivos, en la farmacoterapia y la calidad de vida de sus pacientes; esto dando una atención de calidad y una debida educación a la población sobre la importancia de cumplir con sus terapias.

El paso a este nuevo concepto de farmacéutico es de vital importancia, y debe ser de prioridad para los profesionales en farmacia brindar una correcta atención farmacéutica y educar a pacientes, así como ya es su prioridad otras funciones como: la revisión de recetas, cálculos de dosis y dispensación de medicamentos. Esto para contribuir a la calidad de vida de los pacientes a partir de sus conocimientos farmacológicos.

### **Patologías Alérgicas**

Antes de describir cuales son las variaciones rítmicas apreciadas en las patologías alérgicas más estudiadas, se va a conceptualizar en que consiste un proceso alérgico y los tipos de alergias más comunes en la población.

Las enfermedades alérgicas son patologías muy frecuentes que afectan a los pacientes en distintas facetas de sus vidas, mostrándose afectadas más intensamente: el área laboral y académica. Interfieren de forma significativa en las actividades cotidianas y frecuentemente perturban el sueño. Las consecuencias socioeconómicas de todos estos aspectos son muy importantes y muy superiores a las que hace solo unas cuantas décadas se les atribuía. (Torrades, 2007, p. 68)

En este aumento significativo las poblaciones jóvenes son las más afectadas, lo que significa que en los próximos años el número de casos puede aumentar considerablemente. El desarrollo de las enfermedades alérgicas depende tanto de factores genéticos como de ambientales. Debido a esto, cada vez parece más importante el papel del sistema inmunológico en la unidad materno-fetal,

así como los estímulos inmunológicos del niño durante sus primeros años de vida. (Torrades, 2007, p. 68)

Las alergias se definen como una hipersensibilidad a una partícula o sustancia, que cuando la persona las inhala, ingiere o toca, desarrolla un conjunto de síntomas conocidos como reacción alérgica. La sustancia a la que un paciente es alérgico se le conoce con el nombre de alérgeno, y este al entrar en contacto con el organismo genera la activación del sistema inmune, el cual reacciona produciendo una gran cantidad de anticuerpos del tipo IgE. Al paciente verse expuesto en repetidas ocasiones al alérgeno se origina la liberación de mediadores químicos característicos de la inflamación, como la histamina, molécula responsable de dar lugar a los síntomas típicos de las reacciones alérgicas. (Torrades, 2007, p. 69)

Según lo mencionan Cuevas & Cuevas (2012) Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos, atribuidas a diferentes tipos de células y mediadores químicos. (pp. 195-197)

- **Hipersensibilidad Tipo I:** son reacciones en las que los antígenos se combinan con las inmunoglobulinas E, que se hallan fijados a los receptores de membrana de los mastocitos y basófilos
- **Hipersensibilidad Tipo II:** son reacciones en las que se da la interacción de las inmunoglobulinas G (IgG) y las inmunoglobulinas M (IgM) que se encuentran presentes en la superficie de las células.
- **Hipersensibilidad Tipo III:** este tipo de reacción se produce debido a la existencia de inmunocomplejos de antígeno-anticuerpo, los cuales se depositan en los tejidos provocando la acción fagocitaria de otras células y daño a nivel tisular.
- **Hipersensibilidad Tipo IV:** corresponden a reacciones e hipersensibilidad tipo celular, causadas por linfocitos T sensibilizados al entrar en contacto con el antígeno específico, pudiendo producir una lesión inmunológica por efecto tóxico directo o a través de la liberación de sustancias solubles (linfocinas)

En la figura 1 se presenta la clasificación de las reacciones de hipersensibilidad, así como ejemplos de patología en cada una de estas categorías. Para efectos de esta investigación las

reacciones de hipersensibilidad de interés son las de tipo I mediadas por IgE: asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis alérgica y reacciones anafilácticas.

**Figura 1. Enfermedades por hipersensibilidad más representativas de cada una de las categorías Gell y Coombs**

Hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Ejemplos
Tipo I	Inmunoglobulina E (IgE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Asma mediada por IgE</li> <li>• Rinitis mediada por IgE</li> <li>• Fiebre del heno</li> <li>• Dermatitis atópica</li> <li>• Urticaria</li> </ul>
Tipo II	Inmunoglobulina M (IgM) Inmunoglobulina G (IgG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica autoinmune</li> <li>• Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria</li> <li>• Eritroblastosis fetal</li> <li>• Síndrome de Goodpasture</li> <li>• Enfermedad de Graves</li> <li>• Miastenia <i>gravis</i></li> </ul>
Tipo III	Inmunocomplejos circulantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Glomerulonefritis postestreptocócica</li> <li>• Panarteritis nudosa</li> <li>• Enfermedad del suero</li> <li>• Reacción de Arthus</li> </ul>
Tipo IV	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> Linfocitos TCD8 <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Reacción de Mantoux</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, CUCI)</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> </ul>

Fuente: Cuevas & Cuevas, 2012, p. 196

Las alergias como tal se incluyen dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, las cuales son las que están mediadas por la participación de las inmunoglobulinas E (IgE). Se les conoce también como reacciones de hipersensibilidad inmediata, ya se producen dentro de aproximadamente los 15 minutos posteriores a la interacción entre el antígeno con la IgE en pacientes previamente sensibilizados. La entrada del antígeno se puede producir ya sea por la piel, mucosas de tracto respiratorio o mucosas de tracto gastrointestinal, este es captado por las células presentadoras de antígenos, que estimulan a los linfocitos Th2, quienes secretan citosinas que a su vez, estimulan a los linfocitos B antígeno específicos para que produzcan IgE. (Romero, Pereira, Atilio, Canteros, 2007, p. 11)

La IgE por su parte se va a fijar en los mastocitos y basófilos, a esto se le conoce como etapa de sensibilización al alérgeno, posteriormente cuando el paciente se encuentre en contacto nuevamente con el alérgeno, la IgE al reconocer la presencia de esta sustancia en el organismo, causa la desgranulación de los basófilos y mastocitos, dándose la liberación de mediadores químicos responsables del proceso inflamatorio y vaso activación como: la histamina, factores quimiotácticos, leucotrienos y factor activador de las plaquetas; provoca así vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción a nivel glandular, espasmos del músculo liso. (Romero et al, 2007, pp. 11-12).

La inflamación característica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I, generalmente es muy localizada, afectándose de esta manera órganos específicos, entre ellos: vías respiratorias, aparato digestivo, piel o bien pueden provocar shock anafiláctico. Dentro de las patologías alérgicas se puede citar: (Romero et al, 2007, p. 12).

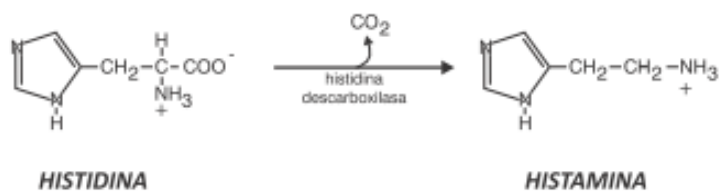
- Rinitis alérgica.
- Conjuntivitis alérgica.
- Asma alérgica.
- Alteraciones cutáneas: Urticaria- Angioedema.
- Dermatitis atópica.
- Alergia física (frío, luz solar, calor, traumatismo leve)
- Alergia a alimentos.
- Alergia a fármacos: la más común es la penicilina, también los AINES, aspirina, sulfas y otros antibióticos de tipo betalactámicos.
- Alergia a las picaduras de insectos,
- Alergia al látex: produce urticaria de contacto ya sea por contacto directo o por inhalación de partículas de látex.
- Anafilaxia

## Histamina

La histamina es una de las sustancias bioquímicas más importantes en las patología alérgicas, esta molécula corresponde a una amina formada por un anillo imidazólico y por un grupo etilamina. La Histamina es sintetizada y almacenada en los mastocitos y basófilos, sin embargo los mastocitos constituyen en el caso de los mamíferos, la principal reserva de esta amina. Esta molécula también puede ser sintetizada por células nerviosas, monocitos, células T, células dendríticas y células del tipo enterocromafín.

El proceso de síntesis de la histamina se da a partir del proceso de descarboxilación de la L-histidina, reacción que resulta ser catalizada por la enzima L-histidina-descarboxilasa. La histamina es una molécula que posee un papel fisiopatológico importante como medidor de los procesos inflamatorios, reacciones alérgicas, en secreción de ácido gástrico y como neurotransmisor en el sistema nervioso central. (Díaz, 2013, p. 44; Velázquez, 2008, p.487)

**Figura 2. Biosíntesis de la histamina**



Fuente: Díaz, 2013, p. 44

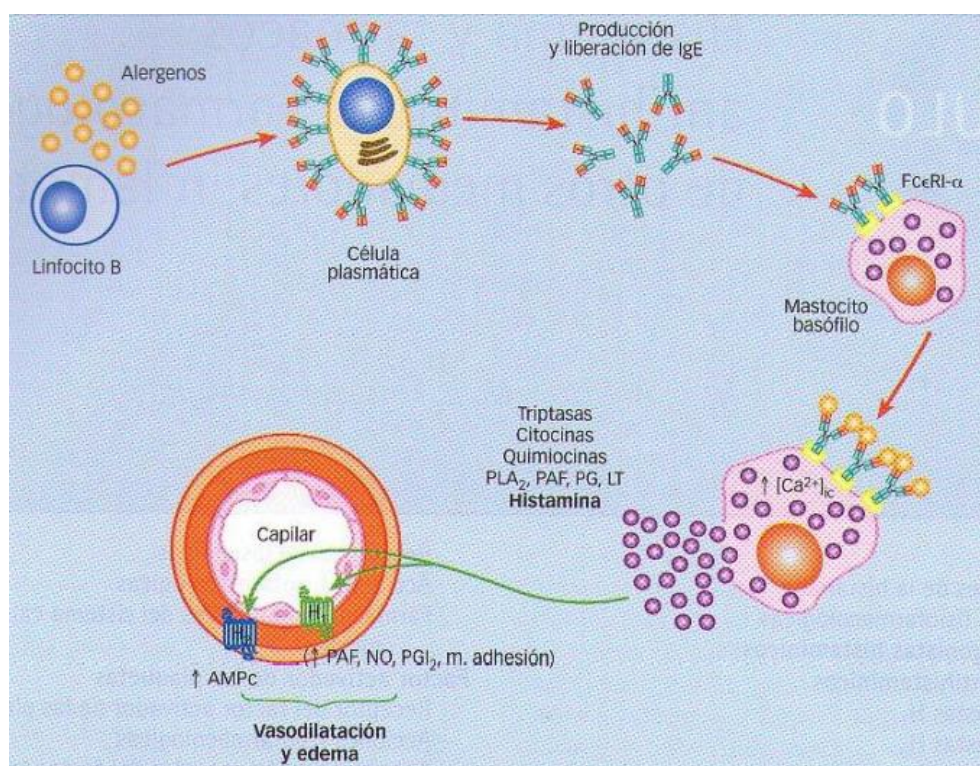
## Descripción del proceso de desgranulación y liberación de histamina

En una reacción alérgica el paciente va a tener un primer contacto con el alérgeno, posteriormente este va a inducir la producción de IgE por parte de los linfocitos B. Esta IgE se va a unir a la superficie de los mastocitos y basófilos. Cuando exista un nuevo contacto, ese alérgeno se va a unir a una molécula de IgE que ya se encuentra previamente unida a la superficie celular de los mastocitos y basófilos. Al formarse el complejo alérgeno-IgE-receptor de superficie del mastocito, esto desencadena la entrada de iones calcio, lo cual lleva a una desgranulación y liberación de los mediadores químicos que contiene.

Durante el proceso de desgranulación se libera la histamina y tripsina, además de otros mediadores químicos como la citocinas y quimiocinas. De manera simultánea se activan las fosfolipasas, causando la liberación del ácido araquidónico que se encuentra en los fosfolípidos de membrana celular, además se da la síntesis de mediadores de tipo lipídico como factor activados de plaquetas, prostaglandinas y leucotrienos. (Velázquez, 2008, p.487)

Estos mediadores químicos son responsables de los proceso de hipersensibilidad tipo I, por lo tanto están íntimamente relacionados con la anafilaxia, sinusitis, urticarias y asma de tipo alérgica. A continuación se presenta en la Figura 3, cómo se desarrolla el proceso de liberación de histamina y otros mediadores químicos.

**Figura 3. Proceso de desgranulación**



Fuente: Velázquez, 2008, p.488

### Receptores de la Histamina

La histamina cuenta con cuatro tipos de receptores: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>; distribuidos por distintas partes del organismo. Todos estos receptores se caracterizan por estar acoplados a una

proteína G. En el caso de los receptores H<sub>1</sub> se ubican especialmente en el músculo liso de las vías respiratorias, vías gastrointestinales, aparato genitourinario, sistema cardiovascular, células endoteliales, médula suprarrenal, linfocitos y cerebro. En el caso de las patologías alérgicas que son de interés para esta investigación, los receptores H<sub>1</sub> son de vital importancia. (Díaz, 2013, p. 44)

Por otra parte los receptores H<sub>2</sub> se encuentran especialmente en las células parietales, en donde se da la producción de ácido gástrico, debido a esto, los fármacos de tipo antiH<sub>2</sub>, son utilizados para disminuir la secreción gástrica en el caso de úlceras y gastritis. Este tipo de receptos también se puede encontrar en mastocitos, basófilos, linfocitos, neuronas, músculo liso y células cardiacas. (Velázquez, 2008, p.488)

Los Receptores tipo H<sub>3</sub> se encuentran de forma predominante en el sistema nervio central, así como en las terminaciones nerviosas periféricas. Estos receptores actúan como un autorreceptor por medio de una retroalimentación negativa, donde la histamina inhibe a través de este receptor su propia liberación. A su vez, actúa como un heterorreceptor presináptico en distintas terminaciones no histaminérgicas, inhibiendo así la liberación de otros neurotransmisores como acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina. (Díaz, 2013, p. 45)

En cuento a los receptores H<sub>4</sub>, estos se encuentran localizados en tejido de tipo linfoide, principalmente en la médula ósea, eosinófilos, neutrófilos, células T, monocitos y células dendríticas. En otros sitios en donde pueden estar presentes los receptores H<sub>4</sub> son los mastocitos, basófilos, fibroblastos, células endoteliales, músculo liso bronquial y en otros órganos como bazo, timo, colon, corazón e intestino delgado. (Velázquez, 2008, p.488)

### **Acciones Fisiofarmacológicas de la Histamina**

Como anteriormente se ha descrito la histamina cuenta con varios tipo de receptores, que se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, y de esta forma la histamina es protagonista en gran número de procesos patológicos de gran interés para la farmacología, a continuación se va a detallar algunas de las acciones que ejerce la histamina en distintos tejidos del organismo.

### **Acción a nivel de vasos sanguíneos.**

A nivel del músculo liso de los vasos sanguíneos, la histamina juega un papel de vasodilatador. Esta dilatación de los vasos sanguíneos, especialmente aquellos que poseen un menor grosor, se da por medio del estímulo de los receptores tipo  $H_1$  y  $H_2$ . Al darse la activación de los receptores  $H_1$ , se da la formación de mediadores vasodilatadores como el óxido nítrico y prostaglandinas  $I_2$ . En el caso de los  $H_2$ , estos causan un aumento en la producción de AMPc y una dilatación más lenta y sostenida que la generada por los receptores  $H_1$ .

El estímulo de los receptores  $H_1$ , genera un aumento en la permeabilidad capilar, esto como resultado de la contracción de las células endoteliales, generando de esta manera la extravasación de líquido plasmático, dando lugar al edema, el cual puede generar hinchazón a nivel de extremidades, o en caso más graves puede causar obstrucción de vías aéreas; provocando peligro para vida del paciente. (Velázquez, 2008, p.489)

### **Acción a nivel de músculo cardiaco.**

En el tejido miocardio, la histamina tiene una acción sobre los receptores  $H_2$ , produciendo un efecto directo sobre el aumento en la fuerza de contracción del músculo cardiaco, así como un aumento en la velocidad de despolarización de nódulo sinoauricular; aumentando así la frecuencia cardiaca. Por otra parte también se presenta un efecto sobre los receptores  $H_1$ , produciendo una disminución en la conducción auriculoventricular. (Velázquez, 2008, p.489)

### **Acción sobre el músculo liso no vascular.**

Uno de los tejidos no vasculares que es más influenciado por la histamina, es el músculo liso de las vías aéreas, en las cuales los receptores  $H_1$  son los responsables de la contracción muscular y los  $H_2$  se encargan de la relajación. A nivel del tejido respiratorio humanos y de otros mamíferos predominan los receptores  $H_1$ , debido a esto la histamina es la principal responsable de producir broncoespasmos, generándole al paciente gran dificultad para respirar. (Velázquez, 2008, p.489)

### **Acción a nivel de procesos inflamatorios e inmunitarios.**

Los procesos inmunitarios e inflamatorios, se dan a nivel alérgico. En el caso de las reacciones alérgicas en fase aguda se caracteriza por un extenso proceso de desgranulación de mastocitos y liberación de histamina. La respuesta inflamatoria esta mediada por los receptores H<sub>1</sub>, debido a que la histamina induce la expresión de la P selectina, por otra parte se establece que los receptores H<sub>4</sub> median también la expresión de moléculas responsables de la adhesión y la respuesta quimiotáctica de los mastocitos y eosinófilos. También se establece que la histamina contribuye a la progresión de la respuesta inflamatoria y alérgica, ya que provoca el aumento de secreción de citocinas y quimiocinas, que en el caso de la mucosa nasal de los seres humanos depende de la acción sobre los receptores H<sub>1</sub>. (Velázquez, 2008, pp. 489-490)

### **Acción a nivel del Sistema Nervioso Central.**

La histamina desempeña funciones de gran importancia a nivel del sistema nervioso, ya que participa en los procesos de vigilia, actividades locomotoras, ingesta de agua y alimentos. En el caso de los receptores H<sub>1</sub>, están ampliamente distribuidos en el cerebro de los mamíferos, y se ha demostrado como interviene en el ritmo circadiano de las actividades locomotoras y el comportamiento exploratorio en roedores. En el caso de los receptores H<sub>3</sub>, que se encuentran presentes en diversas regiones del cerebro, se encargan de regular la liberación de neurotransmisores como: noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina y ácido glutámico. De esta manera es como la histamina participa en diversos procesos fisiológicos como la memoria, la alerta, la regulación de actividades locomotoras, temperatura corporal e ingesta de alimentos. (Velázquez, 2008, p. 490)

### **Descripción de las diferentes patologías alérgicas**

Dentro de las patologías alérgicas clasificadas como reacciones de hipersensibilidad tipo I, se pueden a su vez subdividir en reacciones sistémicas (anafilácticas) o reacciones locales (atópicas), a continuación se describirán algunas de las patologías alérgicas más estudiadas hasta la actualidad.

### **Reacciones atópicas o locales.**

El término atópico se utiliza regularmente para describir un tipo de reacciones de hipersensibilidad, el cual suele presentarse al entrar en contacto un alérgeno con un sitio u órgano en particular, estas reacciones son mediadas por la IgE, liberada al detectarse la presencia del antígeno ambiental. Estos antígenos frecuentemente son polen, alimentos y caspa de animales. Dentro de este grupo de reacciones alérgicas se encuentran la rinitis alérgica, la dermatitis, la urticaria y el asma bronquial. (Grossman & Mattson, 2014, p. 672)

### ***Rinitis alérgica.***

Es una patología frecuente de hipersensibilidad en las vías aéreas superiores, que afecta a gran parte de la población sobre todo la occidental. La respuesta alérgica se da cuando la mucosa nasal entra en contacto directo con algún alérgeno. Entre la sintomatología se incluye: la rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal y epifora (por conjuntivitis). Las crisis graves de rinitis pueden acompañarse de malestar general, fatiga, cefalea y dolor muscular que aparece posterior a los estornudos, por otra parte en esta patología no hay presencia de fiebre. (Grossman & Mattson, 2014, p. 674)

Los pacientes con rinitis alérgica presentan ciertas características, entre ellas se destacan: la mucosa nasal se encuentra pálida y tumefacta; la conjuntiva muestra congestión y edema. Por otra parte la presencia de edema de cornetes y membranas mucosas con obstrucción de los orificios sinusales y las trompas de Eustaquio, desencadena fuertes infecciones secundarias en los senos paranasales y el oído medio, debido a que la acumulación de secreciones genera un ambiente idóneo para la proliferación de microorganismos. (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, 2012, p. 2715)

Al realizar de biopsia de la mucosa nasal en pacientes que presenta rinitis, apunta a que el edema de la submucosa es causado por la infiltración por eosinófilos, junto con algunos basófilos y neutrófilos; células caracterizadas por poseer en su interior gránulo que contiene sustancias químicas que desencadenan el proceso de la inflamación como la histamina, que a su vez aumenta la producción del óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador, responsable de la salida de líquido al espacio tisular durante el proceso inflamatorio. (Longo et al, 2012, p. 2715)

Por lo general los pacientes que presentan rinitis alérgica, eventualmente también presentan otros cuadros de hipersensibilidad atópica como asma bronquial alérgica y urticaria. Las manifestaciones clínicas en la rinitis dependen de dos factores fundamentales: el grado de exposición y el tiempo de exposición al alérgeno, de esta forma se conocen dos tipos de rinitis: la rinitis perenne, la cual se da cuando el paciente presenta una exposición crónica al alérgeno y los síntomas persisten durante todo el año y la rinitis estacional, cuando el paciente solo se expone a concentraciones considerables del alérgeno en ciertas épocas del año, especialmente en otoño y primavera.

El momento en que se desencadenan los síntomas en los pacientes que padecen rinitis alérgica, indican de donde puede provenir la exposición al alérgeno responsable de desencadenar la respuesta de hipersensibilidad. Según las observaciones realizadas a lo largo del tiempo si los síntomas se exacerban en horas de la noche se considera que el alérgeno se encuentra presente en el hogar, pero si estos síntomas desaparecen los fines de semana se ha considerado que la exposición al alérgeno es por causas laborales. (Grossman & Mattson, 2014, p. 674)

### ***Asma Bronquial alérgica.***

Los pacientes que presentan cuadros de asma bronquial por lo general presentan otros cuadros alérgicos, especialmente rinitis. Los alérgenos que causan este tipo de sensibilización sobre todo a nivel bronquial son por lo general proteínas provenientes de los ácaros presentes en las casas, pelos y piel de mascotas, cucarachas, polen y roedores. (Longo et al, 2012, p. 2102)

Los índices elevados de asma en países más desarrollados por lo general se asocia a un aumento en el número de ácaros del polvo doméstico, debido a la presencia de pisos alfombrados, poca ventilación y sobre todo el uso de calefacción que favorece la prevalencia de estos alérgenos. También el mantener las mascotas domésticas, en especial los gatos en sitios reducidos, ha sido vinculado con la sensibilización alérgica asmática.

No solo en el hogar los pacientes se ven expuestos a los alérgenos, sino también las personas adultas que desempeñan algunos trabajos específicos tiene mayor riesgo de ser expuesta a esa sustancia que les desencadena la hipersensibilidad, por ejemplos: las personas que trabajan con animales de laboratorio como hámster y ratones, otra población sensible son las personas que

trabajan en panaderías, ya que se ven expuestas a los hongos que suelen crecer en la harina de trigo. (Longo et al, 2012, p. 2103)

El asma bronquial se caracteriza por una inflamación severa de la mucosa de las vías respiratorias bajas, que abarca desde la tráquea hasta los bronquios terminales; esta se caracteriza por la infiltración de eosinófilos, linfocitos T activados y a su vez se presenta la activación de los mastocitos. Otros de los signos que se pueden observar en las crisis de asma bronquial son el engrosamiento y edema de las paredes de las vías aéreas, así como la obstrucción por la presencia de un tapón de moco compuesto por glucoproteínas. (Longo et al, 2012, pp. 2104-2105)

Entre las diferentes células que se ven involucradas en el proceso inflamatorio de las vías respiratorias están los mastocitos, los cuales son activados por la presencia del alérgeno y por un mecanismo dependiente de la IgE. Al entrar en contacto con el alérgeno los mastocitos liberan mediadores broncoconstrictores como histamina, prostaglandina D<sub>2</sub>, cisteinil-leucotrienos, pero también algunas citocinas y quimiocinas. (Longo et al, 2012, pp. 2104-2105)

Otra de las células que interviene son eosinófilos, estos se infiltran en las vías aéreas y conforman uno de los signos característicos en asmáticos. Los eosinófilos intervienen en la aparición de la hiperreactividad de las vías respiratorias, que se da por medio de la liberación de proteínas básicas y radicales libres provenientes del oxígeno.

Los neutrófilos son otro tipo de célula que se observa en mayor número en el esputo y en vías respiratorias de paciente que presentan un asma grave. Por otra parte los linfocitos T son los que intervienen en la coordinación de la respuesta inflamatoria en el asma bronquial, que se da por medio de la liberación de citocinas específicas, lo que permite el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos, y también permite la conservación de mastocitos en las vías respiratorias. (Longo et al, 2012, p. 2106)

En cuanto a la fisiopatología del asma bronquial, su principal problema, consiste en el limitado flujo de aire producto de la broncoconstricción, pero también contribuyen a esta otros factores como el edema de la pared bronquial, la congestión vascular y la obstrucción de luz por secreción mucosa muy densa. La hiperreactividad de las vías aéreas es la responsable de la respuesta broncoconstrictora, mostrándose excesiva a múltiples elementos inhalados desencadenantes que quizá no tendrían el mismo efecto en las vías respiratorias de una persona que

no padeciera de asma bronquial. La hiperreactividad bronquial surge por la acción de los broncoconstrictores directos: metacolina y especialmente la histamina, sustancias responsables de contraer el músculo liso de las vías aéreas. (Longo et al, 2012, pp. 2108-2109)

En cuanto a la sintomatología que presenta esta patología están: sibilancia, disnea y tos. Las manifestaciones de los síntomas empeoran durante la noche; los pacientes indican que con mayor frecuencia tienen dificultad para llenar de aire sus pulmones y en algunos aumenta la producción de moco, el cual es espeso, pegajoso y difícil de expectorar. Antes de iniciar el ataque asmático surgen algunos síntomas característicos como un prurito debajo de la quijada, algunas molestias interescapulares y sensación de muerte inminente. (Longo et al, 2012, p. 2109)

### ***Conjuntivitis alérgica.***

Consiste en una serie de molestias a nivel de la conjuntiva. La forma más frecuente de presentarse es como rinoconjuntivitis estacional. Esta patología se caracteriza por presentar: lagrimeo, prurito bilateral, así como enrojecimiento de ojos. (Grossman & Mattson, 2014, p. 579)

### ***Alergias alimentarias.***

Las reacciones alérgicas de este tipo pueden ser causadas por cualquier tipo de alimentos, entre ellos se destacan: las nueces, el maní, los mariscos, tomate, frutas cítricas. La alergias alimentarias pueden manifestarse a cualquier edad, pero tienen una tendencia a manifestarse más durante la niñez. La respuesta alérgica se activa cuando un alérgeno alimentarios se encuentra en contacto con las inmunoglobulinas E que se encuentran en la mucosa intestinal, y de manera consecuente estas estimulan la liberación de histamina en forma local y sistémico.

Los lípidos, carbohidratos, proteínas e incluso los aditivos como los preservantes, saborizantes y conservante pueden tener un alto potencial alérgeno. Por lo general es muy común que los pacientes presente una reactividad cruzada contra los alérgenos de grupos de alimentos con estrecha relación, por ejemplo los pacientes que presentan alergia hacia las fresas, por lo general presentan una hipersensibilidad cruzada a cualquier tipo de cítricos como el limón. (Grossman & Mattson, 2014, p.676)

En cuanto a las manifestaciones clínicas que se presentan en un cuadro alérgico por alimentos dependen de varios factores, entre ellos: la calidad del alimento ingerido, si la ingesta se dio con el estómago vacío, el consumo de medicamentos, práctica de ejercicio, entre otros. También la capacidad que tiene un alimento para desencadenar una reacción alérgica puede verse modificada por el proceso de cocción, ya que el calentamiento del alimento puede desnaturalizar la estructura química del alérgeno, de tal manera que ya no será capaz de desencadenar la respuesta humoral.

Los alérgenos de alimentos puede causar reacciones aguda como lo son el prurito, eritema y la anafilaxia, pero también pueden causar reacciones crónicas como el asma bronquial, dermatitis atópica y trastornos gastrointestinales. Las reacciones de anafilaxia producidas por alimentos difieren entre un niño y un adulto, por lo general en los adulto se observan complicaciones graves como colapso cardiovascular, mientras que en los niños presentan dolor abdominal intenso, aparición de ronchas, rinitis y eritema facial. (Grossman & Mattson, 2014, p.676)

#### *Urticaria y angioedema.*

La urticaria y el angioedema son patologías que pueden surgir de forma separada o conjunta. Por su parte la urticaria se localiza sólo la zona superficial de la dermis y asume la forma de ampollas perfectamente circunscritas con bordes eritematosos, serpiginosos y elevados caracterizados por centros pálidos. El angioedema es el edema perfectamente establecido que abarca las capas profundas de la piel, incluido el tejido subcutáneo. (Longo et al, 2012, p. 2711)

**Figura 4. Lesión por urticaria**



**Fuente: Longo et al, 2012, p. 2712**

Longo et al (2012) clasifican la urticaria y angioedema, de acuerdo con el factor que las desencadena. (p. 2711)

1. Modalidad que depende de la IgE.
  - a) Sensibilidad a un antígeno específico (pólenes, alimentos, fármacos, hongos, mohos, veneno de himenópteros, helmintos)
  - b) Elementos físicos: dermatografismo, frío, luz solar.
  - c) Mecanismos autoinmunitarios.
2. Modalidades mediadas por bradisinina.
3. Modalidades mediadas por el complemento.
4. Modalidades no inmunitarias.
5. Modalidades idiopáticas.

| Las que se clasifican en el grupo 1: modalidades dependientes de la IgE, son el tipo de urticaria y angioedema de interés para esta investigación. Estas reacciones se desencadenan en estaciones en donde los pacientes sufren otros tipos de reacciones alérgicas en vías respiratorias, como resultado a exposición al polen, caspa de animales, esporas de moho. Sin embargo los caso de angioedema y urticaria son más comúnmente producidas por la ingesta de algún tipo de alimento al que sea sensible el paciente como: pescado, frutas, mariscos, lácteos, chocolates, maní, nueces o legumbres. Otras causas que pueden causar estos cuadros son los estímulos físicos como el frío, calor, rayos del sol y el ejercicio. (Longo et al, 2012, p. 2711)

En el caso del exantema provocado por urticaria se caracterizan por ser muy pruriginosos, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero aparecen con mayor frecuencia en las extremidades y la cara. Estos exantemas aparecen en forma de brote y por lo general tiene una duración entre las 12 y las 36 horas, en el caso de las lesiones provocadas por factores físicos como el frío suelen durar alrededor de 2 horas.

El angioedema se localiza con mayor frecuencia en la zona periorbitaria y la zona de los labios. Cuando el angioedema alcanza las vías aéreas superiores, aunque su duración suele ser breve, podría resultar letal para el paciente, ya que puede llegar a causar la obstrucción de la laringe. La afectación en el trato digestivo se suele manifestar por cólicos abdominales, náusea y vómito. Lo cual en algunas ocasiones llega a culminar en una intervención quirúrgica innecesaria. (Longo et al, 2012, p. 2712)

### *Dermatitis alérgica.*

Las dermatitis alérgicas se caracterizan por desarrollar una reacción inflamatoria en respuesta a algún agente exógeno, al iniciarse la reacción alérgica es característico que se dé la aparición de edema, urticaria y erupciones cutáneas. En el caso de la dermatitis por contacto esta clasifica en dos tipos diferentes: la dermatitis por contacto alérgica y la dermatitis por contacto irritativa. (Grossman & Mattson, 2014, p.2810)

#### *Dermatitis por contacto alérgica.*

Este tipo de dermatitis se deriva de una reacción de hipersensibilidad tipo IV, la cual como se mencionó anteriormente es medida por acción celular. Estas células han sido sensibilizadas ante un alérgeno, entre los que se destacan: tóxicos naturales de las plantas, aditivos como los colorantes y los presente en perfumes, preservantes como los parabenos, fármacos como la neomicina y las aleaciones de metales presentes en algunas joyerías.

Las lesiones que se pueden desarrollar en una dermatitis por contacto alérgica pueden ir desde un leve eritema con un edema hasta la formación de vesículas; asimismo estas pueden llegar a desarrollar infecciones bacterianas posteriores, debido al rascado del paciente. Muchas veces la causa de la alergia se puede determinar debido a la ubicación de la lesión tópica, por ejemplo si es a nivel del lóbulo de la oreja, estará asociado al uso de joyería. (Grossman & Mattson, 2014, p.2810)

#### *Dermatitis por contacto irritativa*

Este tipo de dermatitis es causada al entrar en contacto la piel con alguna sustancia química como jabones, detergentes o solventes orgánicos. En algunos casos esta reacción va a verse aumentada debido a la participación de medios mecánicos como lo es la frotación. Este caso se diferencia de la dermatitis por contacto alérgica, en que no es tan sencillo encontrar cual es la sustancia alérgica como tal, ya que en el caso de los detergentes cuentan con gran variedad de sustancias en su composición química.

Las lesiones características que se desarrollan son: sequedad, eritema, inflamación y vesículas, además de estas lesiones también puede existir descamación de la piel y fisuras. En algunos casos si la exposición a estas sustancias irritantes es persistente, el paciente puede desarrollar una dermatitis irritativa crónica. (Grossman & Mattson, 2014, p.2811)

### *Dermatitis atópica*

Este tipo de dermatitis se caracteriza por ser un trastorno cutáneo muy pruriginoso, también presenta inflamación que presenta un eritema mal definido, edema y vesículas con presencia de exudación en la fase aguda, desarrollando posteriormente engrosamiento cutáneo en la fase crónica.

Según la categorización realizada por Gell y Coombs mostrada en la figura 1, la dermatitis atópica se clasifica como una hipersensibilidad de tipo I, durante el desarrollo de esta tiene intervención las IgE. En el caso de los niños que presentan cuadros de dermatitis atópicas, más de 50% llega a desarrollar otros tipos de alergias en la etapa adolescente como asma bronquial. (Grossman & Mattson, 2014, p.2812)

**Figura 5. Dermatitis atópica**



**Fuente: Grossman & Mattson, 2014, p. 2812**

### ***Reacciones anafilácticas o sistémicas.***

La anafilaxia consiste en reacciones de hipersensibilidad sistémica que presentan un alto riesgo para la vida del paciente. La respuesta se desencadena una vez que el paciente que se ve expuesto a algún alérgeno al que se encuentra sensibilizado, esta sustancia puede introducirse al organismo a través de la piel, vías respiratorias, mucosa gastrointestinal o vía sanguínea. La reacción anafiláctica es producida por las inmunoglobulinas tipo E, que a su vez se relaciona directamente con la liberación de grandes cantidades de histamina a la circulación sistémica; responsable de provocar vasodilatación, hipotensión, hipoxia arterial y un importante edema a nivel de vías respiratorias. (Grossman & Mattson, 2014, p.672)

Gran variedad de sustancia pueden inducir una reacción anafiláctica, entre las más destacadas se encuentran: hormonas como la insulina, vasopresina y paratiroidea, las enzimas como tripsina, quimotripsina, penicilinas y estreptocinasas, extractos de polen, extractos de alérgenos que forman parte de animales como: ácaros, caspa de gatos, perros, caballos y animales de laboratorio, los alimentos entre los más alérgenos están: el maní, leche, huevos, mariscos, nueces, granos, leguminosas y la gelatina utilizada para la producción de cápsulas, el venenos de avispa y avispones amarillos, abejas melíferas y hormigas del género *Solenopsis*. (Longo et al, 2012, p. 2709)

También las sustancias que se utilizan como excipientes en la producción de medicamentos pueden resultar alérgenos, tal es el caso de los polisacáridos como el dextrano y el tiomerosal que son utilizados como conservantes en vacunas. Por otra parte un número importante de personas presentan sensibilidad a fármacos como los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoína y quinolonas), los antineoplásicos (carboplatino, paclitaxel y doxorubicina), los anestésicos locales (procaína y lidocaína), vitaminas (tiamina y ácido fólico), sustancias para diagnóstico (dehidrocolato sódico y sulfobromoftaleína). (Longo et al, 2012, p. 2709)

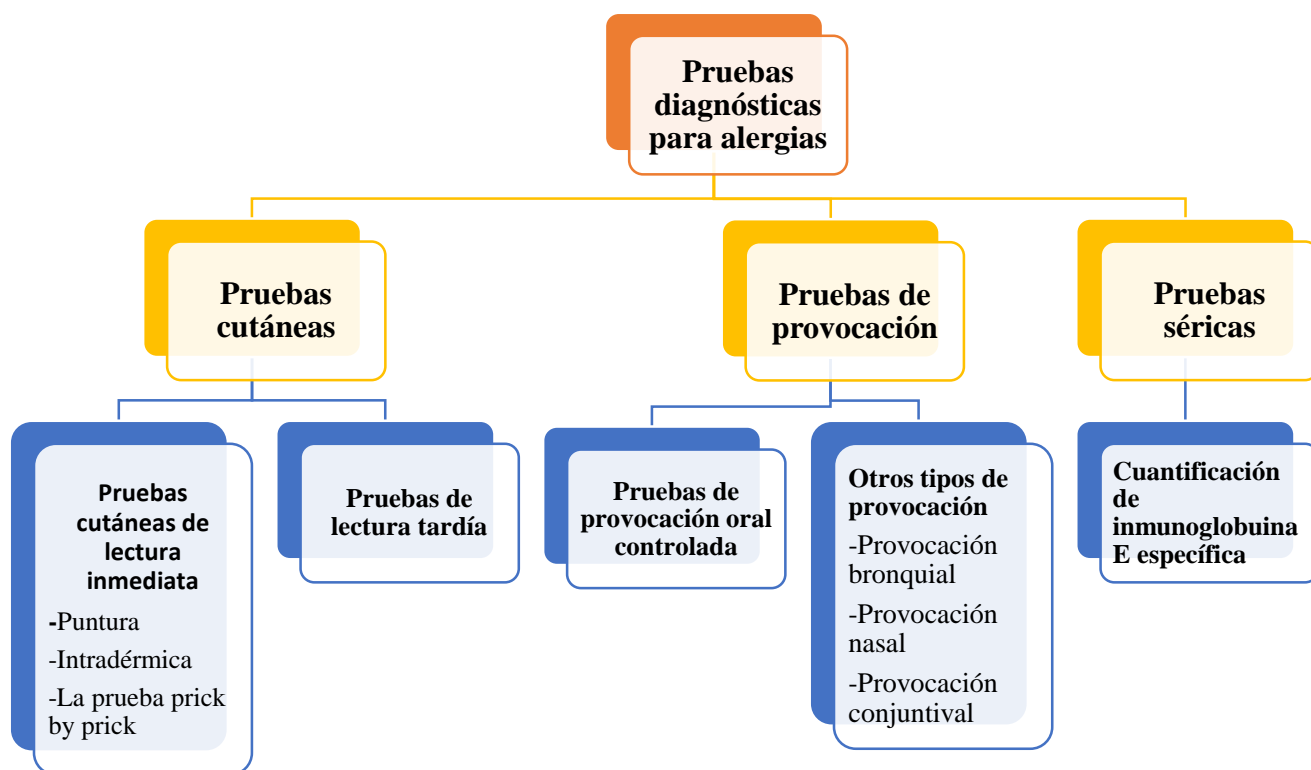
Entre las manifestaciones clínicas que presenta una reacción de hipersensibilidad a este nivel son: obstrucción de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores, aparición de edema laríngeo que muchas veces el paciente lo describe como un “nudo” en la garganta, ronquera o estridor, por otra parte también se presenta obstrucción bronquial que se ve acompañada de una sensación de opresión torácica y sibilancias audibles. A nivel cutáneo surge hiperemia cutánea con

eritema difuso y una sensación de calor, los exantemas son muy pruriginosos y pueden ser circunscritos o en forma diseminada. (Longo et al, 2012, pp. 2709 -2710)

### Diagnóstico de patologías alérgicas.

En cuanto al diagnóstico de patologías alérgicas se pueden utilizar varios tipos de pruebas, entre las que se destacan las pruebas cutáneas, prueba de provocación y pruebas séricas. A continuación se detallará cada una de ellas. (Arruda, 2004, p. 114).

**Figura 6. Distintos tipos de pruebas diagnósticas para patología alérgica**



Fuente: Arruda, 2004, pp. 114-116

### *Pruebas Cutáneas.*

Las pruebas cutáneas tienen una buena aplicación en el proceso de identificación de los posibles alérgenos causantes de desencadenar cuadros de rinoconjuntivitis, cuadros asmáticos, dermatitis atópica, alergias a alimentos y urticaria. Estas pruebas también se utilizan para realizar un diagnóstico diferencial entre cuadros alérgicos y no alérgicos.

Las pruebas cutáneas se pueden clasificar en lectura inmediata y tardía, dependiendo del tiempo que se dure obteniendo los resultados. Las pruebas de lectura inmediata están relacionada con las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, mediadas por la acción de la inmunoglobulina E. Por otra parte las pruebas de lectura tardía se relacionan con reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por las células T. (Arruda, 2004, p. 114)

#### *Pruebas Cutáneas de lectura inmediata.*

Dentro de las pruebas cutáneas de lectura inmediata, están las tipo puntura, éstas consisten en aplicar extractos glicerinados en la epidermis, se realiza mediante una punción con una lanceta de aproximadamente 1 mm de largo en una superficie del cuerpo, las más utilizadas son antebrazo y espalda. El número de extractos que se utilizan dependerá del historial clínico de cada paciente. En este tipo de prueba los resultados son obtenidos entre los 15 a 30 minutos después de haber aplicado el extracto, si la respuesta es positiva se podrá observar una pápula con un halo de hiperemia, donde el diámetro de la pápula debe ser mayor a 3mm. (Arruda, 2004, p. 114)

Para este tipo de prueba es importante indicarles a los pacientes que debe evitar el uso de fármacos antihistamínicos 72 horas antes de la realización de la prueba, y en caso de que sean pacientes que consumen antidepresivos estos deberán suspenderse al menos 7 días antes, pues estos dos grupos de fármacos pueden inducir resultados falsos negativos.

Otra opción de pruebas de lectura inmediata son las pruebas intradérmicas, las cuales son un poco más dolorosas que la anterior y existe un mayor riesgo de efectos sistémicos para el paciente. En esta prueba se procede aplicar extractos acuosos no glicerinados, y la aplicación se hace directamente en la dermis del antebrazo o de la espalda. La lectura es similar a la prueba de

puntura, donde se observa la formación de la pápula acompañada de eritema. (Arruda, 2004, p. 114).

Debido a la alta sensibilidad, la prueba puede arrojar resultados falsos positivos. Además en casos de falta de destreza de la persona que realiza la prueba, una aplicación más profunda del extracto induce a resultados falsos negativos. (Arruda, 2004, p. 115).

La tercera prueba de lectura inmediata se le conoce con el nombre de prick-by-prick, esta es un método alternativo utilizado para el diagnóstico de alergia de tipo alimentaria. En esta prueba se utilizan extractos alergénicos en bruto o frescos, obtenidos al punzar un alimento con una lanceta y luego realizar un prick en la piel del paciente. Se caracteriza por poseer una alta sensibilidad pero también está relacionado con más efectos adversos graves, incluyen el shock anafiláctico en pacientes hipersensibilizados. (Romero et al, 2007, p. 12).

#### *Pruebas cutáneas de lectura tardía.*

En este tipo de prueba se hace uso de parches que contienen el número de extractos a estudiar, estos depende de la historia clínica del paciente. La forma de aplicación es en la espalda del paciente y se dejan ahí por varios días, debido a que la respuesta alérgica es de tipo celular, asociada a linfocitos T. Los resultados se comienzan a observar hasta después de 72 horas de entrar en contacto el alérgeno con la piel. Estas pruebas se utilizan para identificar agentes responsables de causar dermatitis por contacto y casos especiales de urticaria por contacto.

En algunas ocasiones se debe exponer al paciente al sol, debido a que los rayos ultravioleta son el desencadenante del cuadro clínico. Los resultados obtenidos con esta prueba son referidos según el grado de lesión provocada en la piel, las cuales varían desde el eritema sin vesículas hasta un intenso edema con vesículas y ulceración en los casos de máxima positividad. (Arruda, 2004, p. 115).

#### *Pruebas de provocación con alérgenos específicos.*

Este tipo de prueba son consideradas el “Gold estándar” del diagnóstico en las reacciones alérgicas de tipo alimentarias y medicamentosas. Entre estas se encuentran:

### *Pruebas de provocación oral controlada.*

Las pruebas de provocación oral controlada, también llamadas las PPO, son ampliamente utilizadas para determinar la sensibilidad a alimentos y medicamentos. Esta consiste en la administración oral de dosis crecientes de alimentos o medicamentos sospechosos de causar el cuadro alérgico, y posteriormente se procede a observar si se provoca una reacción alérgica similar a las que hace referencia el historial clínico del paciente.

Las PPO deben ser aplicadas a pacientes que sean asintomáticos y está contraindicado para aquellos pacientes que presente un historial médico con reacciones alérgicas graves, pues se corre el riesgo de una reacción de tipo anafiláctica. Debido a esto las PPO son pruebas laboriosas que deben ser realizadas por personal capacitado bajo vigilancia médica, y en un lugar donde se encuentre las condiciones para poder atender una posible emergencia durante el desarrollo de la prueba. (Arruda, 2004, p. 116).

### *Otros tipos de provocación.*

A nivel de alergias también se pueden aplicar otro tipo de provocaciones con alérgenos que no son de tipo oral, como es el caso de la provocación nasal (PPN), la provocación conjuntival (PPC) y la provocación bronquial (PPB). Este tipo de provocaciones son más utilizadas para el diagnóstico de asma bronquial y rinoconjuntivitis alérgica. En estas pruebas se busca desencadenar la reacción alérgica directamente en el órgano blanco, utilizando el alérgeno sospechoso. Al igual que la prueba anterior, todo tipo de prueba de provocación debido a su riesgo, debe realizarse en un lugar con las condiciones adecuadas para responder a cualquier eventualidad.

### *Pruebas séricas (cuantificación de inmunoglobulina E específica).*

En 1967 la técnica de determinación específica de IgE fue desarrollada por primera vez por Wide, y esta continua siendo utilizada como complemento en el diagnóstico de hipersensibilidades de tipo I. La especificidad y sensibilidad de esta prueba varía según el alérgeno analizado. Al obtener una prueba sérica negativa no descarta la sensibilización frente a un alérgeno y para

dar el diagnóstico definitivo se debe considerar el historial médico y las pruebas cutáneas realizadas anteriormente al paciente. (Arruda, 2004, p. 116).

Para la determinación de IgE específica en suero existen varios métodos como: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), el FAST (fluorescent-allergosorbent test), el MAST (múltiple chemiluminescent-allergosorbent test), y el RAST (radioallergosorbent test). Todos estos métodos utilizan el principio de alérgeno ligado a un soporte sólido “allergosorbent”, donde básicamente si el suero del paciente contiene IgE inmunológicamente específico al alérgeno ligado al soporte sólido, este se va a ligar al mismo.

En estas pruebas lo que varía son la forma de reacción que permite revelar el resultado. En el caso del ELISA por ejemplo, es un método enzimático colorimétrico y por otra parte el RAST un método radioactivo. Estudios realizados muestran que el método ELISA reverso (rELISA), donde se utilizan anticuerpos monoclonales alérgeno-específico para medir IgE específica en suero, es más sensible que el ELISA convencional. Este tipo de pruebas séricas están indicadas en pacientes con historial de reacción anafiláctica, donde realizar prueba cutánea está contraindicado. (Arruda, 2004, p. 116).

### **Fármacos Antihistamínicos**

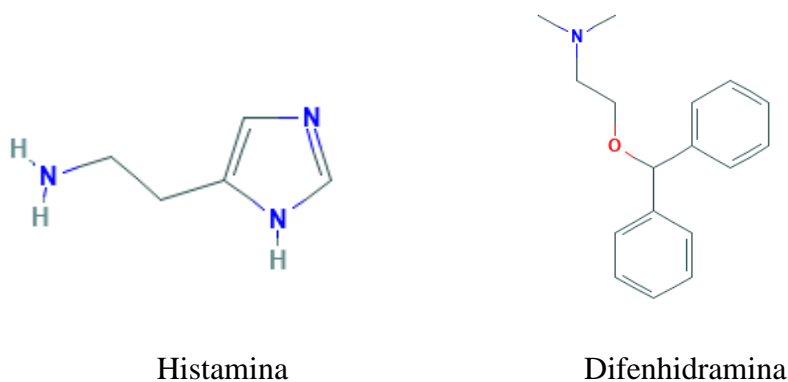
Como ya se mencionó anteriormente la histamina es una de las sustancias que presentan una mayor participación durante el desarrollo de los procesos alérgicos, debido a estos los fármacos antihistamínicos llegan con la función de bloquear la acción de esta amina. De acuerdo al receptor sobre el cual ejercen su acción los antihistamínicos se clasifican en tres grupos:

1. Antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>
2. Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>
3. Antagonistas de los receptores H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>

## Antagonistas de receptores H<sub>1</sub>

Los fármacos que pertenecen a este grupo constituyen el principal tratamiento para las patologías alérgicas, ya que estos centran su acción en antagonizar de forma competitiva la acción que ejerce la histamina sobre los receptores H<sub>1</sub>. Al igual que la histamina los fármacos anti- H<sub>1</sub> cuenta con una estructura de etilamina sustituida, responsable de la relación estructura-actividad entre el receptor y el fármaco. En el caso de la histamina esta cuenta con una amina primaria y un único anillo aromático, mientras que en caso de los antagonistas de receptores H<sub>1</sub> se ha reemplazado la amina primaria por una terciaria y en vez de un anillo aromático, cuenta con dos o más. (Brunton, Chabner, Knollmann, 2012, p. 918)

**Figura 7. Estructuras de la histamina y Difenhidramina**



Fuente: Pubchem Chemistry Data Base, 2017.

### Clasificación de los antagonistas H<sub>1</sub>.

#### *Clásicos o de primera generación.*

Los antihistamínicos de primera generación se caracterizan por atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y así de esta manera, es como estos fármacos producen un efecto sedante. Este efecto se ve atribuido a que sus moléculas están conformadas por anillos aromáticos y

sustituyentes alquilados, los cuales le confieren una alta lipofilidad. A continuación se describirán los grupos en los que se subdividen. (Gómez, 2003, p.11)

#### *Etilendiaminas.*

Estos fármacos se caracterizan por poseer efectos a nivel de sistema nervioso central relativamente débiles, mientras que a nivel gastrointestinal presentan una mayor incidencia de molestias. Ejemplos de este grupo son: (Benedí, 2005, p. 58; Brunton et al, 2012 p. 924; Gómez, 2003, p.12)

- ✓ Pirilamina: además de su efecto a nivel de sistema nerviosos central también poseen un ligero efecto anestésico. Su aplicación se centra en combinaciones para sintomatología de resfriados. A nivel tópico es eficiente para aliviar la urticaria y reacción alérgica producto de la picadura de insectos. (Vademecum. es)
  
- ✓ Antazolina: este antihistamínico se utiliza para aliviar los síntomas alérgicos a nivel de vías aéreas superiores como la congestión nasal. Otro uso importante es a nivel oftálmico, ya que es muy eficaz para contra restar las molestias típicas de la conjuntivitis: lagrimeo y picor ocular. (Vademecum.es)

#### *Etanolaminas.*

Los medicamentos de este grupo poseen una alta actividad antimuscarínica y un importante efecto de sedación. Habitualmente el 50% de los pacientes que consumen la dosis usual recomendada sufren de efectos de somnolencia, sin embargo a diferencia de las etilendiaminas, estos no generan efectos gastrointestinales. (Benedí, 2005, p. 58; Gómez, 2003, p.11)

- ✓ Carbinoxamina: posee escaso efecto antimuscarínico, es sedante del sistema nervioso central y a la vez actúa como antagonista de serotonina. Su uso farmacológico usual es para disminuir los síntomas de la rinitis alérgica. (vademécum.es)

- ✓ Clemastina: antihistamínico de uso sistémico, caracterizado por su alta capacidad para impedir la permeabilidad capilar, propiedad aprovechada para el tratamiento de alergias como rinitis y conjuntivitis. (vademécum.es)
  
- ✓ Doxilamina: por lo general su uso farmacológico se centra en aprovechar su efecto a nivel de sistema nervioso central más que en su efecto antialérgico. Utilizándose de esta manera como tratamiento para el insomnio ocasional; reduciendo el tiempo de inicio del sueño, incrementado la profundidad y duración del mismo. (vademécum.es)
  
- ✓ Dimenhidrinato: evita la propagación de impulsos aferentes a nivel de núcleos vestibulares y anticolinérgico periférico que inhiben la hipersecreción e hipermotilidad gástrica, siendo de esta manera efectivo ante las náuseas por cinetosis. (Flórez, 2014, p.310; Vademecum.es )
  
- ✓ Difenhidramina: eficaz para tratar los síntomas asociados a alergias causadas por agentes como polen, pelo de animales o polvo. A corto plazo también es utilizado como tratamiento del insomnio. Por otra parte puede utilizarse para revertir efectos extrapiramidales asociados a fenotiazidas. Sus efectos anticolinérgicos pueden ser utilizados en pacientes con Parkinson en estadio inicial, sin embargo otros tipos de medicación son más eficaces. (Brunton et al, 2012 pp.923-924; Vademecum.es)

#### *Alquilaminas.*

Dentro de este subgrupo se encuentran los antihistamínicos de mayor potencia, y a diferencia de otros grupos no tienen tanta tendencia a producir somnolencia, convirtiéndose de esta manera, en los antialérgicos idóneos para ser administrados durante el día. Se debe tener especial cuidado en niños, ya que en estos fármacos los efectos a nivel de sistema nervioso central son más frecuentes que en los demás grupos de antihistamínicos de primera generación, en consecuencia podrían llegar a causar efecto paradójico en la población pediátrica. (Brunton et al, 2012 p. 924; Gómez, 2003, p.12)

- ✓ Bromofeniramina: proporciona alivio de congestión nasal presente en resfríos comunes, fiebre del heno y otras manifestaciones alérgicas que involucren vías aéreas superiores. (Quesada, 2015, p.359)
- ✓ Clorfeniramina: es útil en el tratamiento de reacciones alérgicas leves como rinitis, conjuntivitis y alergia a alimentos. En presentación inyectable es usada como tratamiento de emergencia en reacciones anafilácticas en conjunto con la epinefrina (vademecum.es).
- ✓ Feniramina: proporciona vasoconstricción y disminución de la permeabilidad vascular, provocando así la disminución del enrojecimiento y el edema asociado a procesos alérgicos. Ayuda a mejorar síntomas alérgicos como enrojecimiento del tejido ocular y la congestión nasal. (Vademecum.es)

#### *Piperazinas.*

Este grupo se caracteriza por su acción sedante y efecto antiemético moderado. La primera molécula categorizada como piperazina fue la clorciclizina, que se caracterizó por tener una duración de efecto mayor y una incidencia de somnolencia menor que otras moléculas. (Gómez, 2003, p.12)

- ✓ Hidroxicina: posee una larga acción, teniendo una vida media de eliminación entre 14-20 horas. Se caracteriza por acumularse rápidamente en piel, lo cual la hace idónea para el tratamiento de dermatitis, sumado a esto, su importante actividad depresora a nivel de sistema nervioso central contribuye en gran medida a disminuir síntomas como el prurito. (Benedí, 2005, p. 58)
- ✓ Meclizina: se utiliza para la profilaxis y alivio de náuseas y vómito. (Brunton et al, 2012 p. 924)
- ✓ Buclizina: antihistamínico ampliamente utilizado por sus propiedades antieméticas, usualmente produce aumento del apetito; por lo que es utilizado también en niños con bajo peso. (Benedí, 2005, p. 58)

- ✓ Ciclizina: proporciona efecto antiemético, sin embargo otros antihistamínicos como el dimenhidrinato son mejores opciones. (Brunton et al, 2012 p. 924)

### *Fenotiazinas.*

Los fármacos de este grupo se caracterizan por producir efectos anticolinérgico importante, además de su actividad antihistamínica.

- ✓ Prometazina: posee un importante efecto sedante, y los derivados de esta molécula se utilizan como antieméticos. (Brunton *et al*, 2012 p. 924)

### *Piperidinas*

Presentan una duración de acción mayor que los demás grupos de antihistamínicos de primera generación ya mencionados, esto lleva a que la dosificación necesaria para lograr obtener efectos satisfactorios sea menor que en otros grupos, y en consecuencia los efectos secundarios llegan a disminuir. (Benedí, 2005, p. 58)

- ✓ Ciproheptadina: presenta además del efecto antihistamínico un efecto antiserotonérgico, debido a esta acción causa un incremento significativo en el apetito, por lo cual es ampliamente utilizado en preparados para tratar la hiporexia. (Benedí, 2005, p. 58)
- ✓ Azatadina: derivado de la ciproheptadina, capaz de bloquear receptores de histamina a bajas concentraciones, contribuyendo de esta manera a disminuir la permeabilidad vascular, reducir el prurito y relajando el musculo liso bronquial. Sumado a esto, posee otras propiedades que contribuyen a su efecto antialérgico como lo es: impedir la liberación de mediadores de mastocitos, al interferir en el proceso del metabolismo del calcio. (Benedí, 2005, p. 58)
- ✓ Ketotifeno: constituye uno de los tratamientos antiasmáticos no broncodilatadores, que inhibe la liberación de histamina, así como otras sustancias mediadoras del

proceso inflamatorio a nivel bronquial. El ketotifeno no alivia los síntomas de los ataques de asma agudos, su indicación viene siendo más de tipo profiláctica. También es eficiente en el tratamiento de otras alergias a nivel sistémico, entre estas se destacan rinitis alérgica y reacciones cutáneas. Al igual que los otros derivados de piperidinas comparte su efecto estimulante de apetito y sedante. (Benedí, 2005, p. 58)

- ✓ Fenindamina: antagonista serotoninérgico, inductor del apetito. (Benedí, 2005, p. 58)

### *Segunda generación.*

Los antihistamínicos de segunda generación se caracterizan por ser moléculas lipofóbicas con alto peso molecular, debido a esto, no pueden atravesar barrera hematoencefálica con tanta facilidad como los de primera generación. La capacidad sedante o anticolinérgica de estos fármacos es mínima, convirtiéndolos en tratamiento de elección en tratamientos prolongados, sin embargo en dosis altas algunos pacientes pueden llegar a presentar somnolencia. Según su estructura química se pueden diferenciar en cuatro grupos: piperazinas, piperidinas, fenotiazinas y otros (Flórez, 2014, p. 310; Gómez, 2003, p.12)

### *Piperidinas de segunda generación.*

- ✓ Terfenadina: fue el fármaco que dio inicio a los antihistamínicos de segunda generación, puesto que esta molécula no presentó actividad sedante, ya que su estructura química no le permite atravesar barrera hematoencefálica.

El uso de terfenadina se ha asociado con la aparición de alteraciones a nivel cardíaco, sobre todo en pacientes con antecedentes cardiovasculares, estas alteraciones puede ir desde el cambio en la repolarización; el cual se evidencia en el electrocardiograma por la prolongación del segmento QT, hasta arritmias ventriculares. Esto ha hecho que el uso de terfenadina sea restringido en muchos países e incluso en otros como Estados Unidos ha sido sacado completamente del mercado. (Benedí, 2005, p. 59)

- ✓ Astemizol: este al igual que la terfenadina, fue uno de los fármacos pioneros en medicamentos antihistamínicos sin capacidad para generar efectos secundarios a nivel del sistema nervioso. Se caracteriza por una acción prolongada, permitiéndole ser administrado solo una vez al día, empleándose sobre todo en procesos como rinitis y conjuntivitis alérgicas y urticaria. Este medicamento ha sido sacado del mercado y en otros países puesto bajo muchas restricciones, porque presenta los mismos efectos cardiotoxicos descritos en la terfenadina. (Brunton *et al*, 2012 p. 924, Vademecum.es)
  
- ✓ Bilastina: antagonista H<sub>1</sub> de efecto prolongado, lo que permite ser administrada solo una vez al día. Tratamiento en sintomatología de rinitis y conjuntivitis alérgica.(Vademecum.es)
  
- ✓ Ebastina: constituye un profármaco, ya que sufre metabolismo de primer paso a nivel hepático, convirtiéndose en un metabolito carboxilado carebastina, presentado una vida media de 10 horas. Aunque presenta gran semejanza con la estructura de la terfenadina es un bloqueante muy débil de canales de potasio, por lo que no presenta cardiotoxicidad.
  
- ✓ Fexofenadina: corresponde al metabolito activo de la terfenadina, su estructura se caracteriza por mostrar mayor polaridad, lo cual genera menor permeabilidad a nivel de sistema nervioso central y a diferencia de la terfenadina no interacciona con los canales de potasio, lo que conlleva a menos efectos arrítmicos. Se usa ampliamente como tratamiento de rinitis alérgica estacional y en urticarias. (Benedí, 2005, p. 59)
  
- ✓ Loratadina: su estructura es muy similar a la de la azatadina, sin embargo cuenta con mucha menor capacidad para distribuirse a lo largo del sistema nervioso central, convirtiéndola en un antihistamínico desprovisto de actividad sedante y anticolinérgica. (Benedí, 2005, p. 59)

- ✓ Mizolastina: es una molécula análoga de la azelastina, que presenta poca afinidad por otros receptores que no sean H<sub>1</sub>. Tiene un efecto sobre la migración de células que actúan en la inflamación, inhibición de liberación de histamina por parte de los mastocitos, y broncoespasmo asociado a respuesta anafiláctica. Al ser administrada mejora síntomas de rinitis alérgica y urticaria, reduce la obstrucción nasal en pacientes con rinoconjuntivitis. (Benedí, 2005, p. 60)
  
- ✓ Epinastina: fármaco con potente bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>, además a dosis altas presenta propiedades antagonistas de serotonina sin causar modificaciones en nivel central. Por otra parte presenta efectos inhibidores de liberación de histamina, así como de otros mediadores bioquímicos de la inflamación.

Se encuentra indicada para el tratamiento de dermatitis atópica, urticaria tanto aguda como crónica, angioedema, rinitis y conjuntivitis alérgica, así como en reacciones alérgicas alimenticias y medicamentosas. (Vademecum.es)

#### *Piperazinas de segunda generación.*

- ✓ Cetirizina: Constituye el metabolito activo de la hidroxicina, y al igual que esta se concentra de forma rápida a nivel de piel, suprimiendo de esta manera la respuesta cutánea a la acción de la histamina. Sumada a su actividad bloqueadora de receptores H<sub>1</sub>, también inhibe la liberación de histamina durante los procesos de hipersensibilidad.

La Cetirizina posee efectos anticolinérgicos mínimos, ya que apenas logra llegar a encéfalo; manifestando de esta manera, más efecto de sedación que otros antihistamínicos de segunda generación. Entre las ventajas que presenta la cetirizina es que su metabolismo hepático es escaso, garantizando de esta manera menos interacciones con otros medicamentos. (Benedí, 2005, p. 59)

*Fenotiazinas de segunda generación*

- ✓ Mequitazina: antihistamínico indicado en rinitis y conjuntivitis alérgica, contribuye a disminuir: la secreción nasal, el prurito, estornudos y ardor a nivel de la conjuntiva; también es utilizado para afecciones de tipo dermatológicas. (Quesada, 2015, p.232)

*Varios.*

- ✓ Azelastina: antialérgico con acción antagonista H<sub>1</sub>, presenta también inhibición de la liberación de mediadores químicos durante las reacciones alérgicas como lo son: la histamina, leucotrienos y serotonina.

Su presentación en spray nasal se utiliza para tratar los síntomas de rinitis alérgica, mientras que la presentación de gotas oftálmicas se utiliza para aliviar el prurito ocular característico de la conjuntivitis alérgica. (Vademecum.es)

- ✓ Rupatadina: se utiliza como tratamiento en la rinitis alérgica y urticaria. Presenta una acción prolongada. (vademécum.es)

**Figura 8. Principales antagonistas de receptores H<sub>1</sub>**

Grupo químico	AH <sub>1</sub> clásicos	AH <sub>1</sub> segunda generación
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Oxatomida Antazolina	
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimetindeno, doxilamina Triprolidina	
Piperazinas	Clorciclizina, hidroxizina, meclozina, flunarizina	Cetirizina
Fenotiazinas	Dimetotiazina, prometazina, tietilperazina, trimeprazina	Mequitazina
Piperidinas	Ciproheptadina, ketotifeno	Azatidina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina
Varios	Cinarizina, fenindamina, pizotifeno	Azelastina, levocarbastina, mizolastina

**Fuente: Benedí, 2005, p. 55**

### ***Tercera generación.***

Algunos autores hablan de los antihistamínicos de tercera generación, lo cuales corresponden a los metabolitos activos o enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación. Algunos de ellos ya se encuentran en el mercado como la desloratodina y la levocetirizina, mientras otros como el tecastemizol todavía se encuentran en fase de estudio. (Velázquez, 2008, p. 491)

Se habla de que esta nueva generación de antihistamínicos no solo tiene acción sobre los receptores H<sub>1</sub>, sino también sobre los H<sub>2</sub>; además presentan acción antiinflamatoria y efecto sobre los leucotrienos. Con este nuevo grupo se ha tratado de disminuir los efectos adversos más que enfocarse en mejorar eficacia. (Gómez, 2003, p.13)

Los fármacos destacados de este grupo son:

- ✓ Desloratadina: corresponde al metabolito activo de la loratadina. Utilizado para tratar síntomas alérgicos de rinitis alérgica, conjuntivitis y dermatitis alérgica. (Vademecum.es)
- ✓ Levocetirizina: forma activa de la cetirizina, se sugiere que existe una eficacia muy parecida entre la cetirizina y la levocetirizina. Aún no hay estudios que muestren que la levocetirizina es más segura en cuanto a sedación y efecto psicomotor. (Gómez, 2003, p.13)
- ✓ Tecastemizol: en un inicio se le dio el nombre de norastemizol, ya que es el principio activo del astemizol. Esta molécula presenta 10 veces más afinidad por los receptores  $H_1$  que los demás antihistamínicos presentes en el mercado, por esta razón se necesita dosis mucho más pequeñas de tecastemizol para obtener los efectos terapéuticos deseados.

Presenta una ventaja muy importante sobre el astemizol, ya que el tecastemizol según estudios realizados en animales no presenta toxicidad cardiaca en dosis normales, presentando en ratones segmentos QT normales, además los estudios también muestran que no tiene efecto de aumento de peso. (Gómez, 2003, p.13)

### **Acción Farmacológica.**

Mucha de la sintomatología alérgica como lo es el picor, rinorrea, enrojecimiento, obstrucción nasal tiene una gran mejoría gracias a la acción de los fármacos antagonistas de receptores  $H_1$ , Sin embargo se sabe que la acción de estos fármacos, sobre todo los de primera generación, no es del todo selectiva sobre los receptores  $H_1$  periféricos, sino también tienen acción a nivel central; genera así, en menor o mayor grado sedación y somnolencia. En consecuencia en muchas ocasiones esto es una limitante para el uso continuo de estos medicamentos, ya que llegan a alterar la dinámica diurna del paciente.

Debido a este efecto, surgen los antihistamínicos de segunda generación, los cuales al igual que los fármacos de primera generación comparten la misma acción antialérgica, sin embargo

cuentan con la ventaja de que estos ejercen una escasa acción depresora central, ya que cuentan con menos capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, así como su ausencia de efecto anticolinérgico. Proporcionando de esta manera un gran avance con su aparición en la terapéutica de este tipo de patologías. (Flórez, 2014, p. 308).

### ***Acción a nivel de receptores $H_1$ periféricos.***

Su acción a nivel periférico se basa en antagonizar con gran eficacia el aumento de la permeabilidad capilar; lo cual ayuda a disminuir la aparición del edema. Otra acción de gran importancia a nivel de vías respiratorias es ayuda a frenar el desarrollo de la broncoconstricción; característica en asma bronquial y reacciones anafilácticas. Así también ayudan a la disminución del prurito generado a nivel de ojos y piel. Debido a la presencia de receptores a nivel intestinal, estos fármacos ayudan a los procesos de contracciones a nivel de este músculo liso, cuando estas son provocadas por acción estricta de la histamina. (Flórez, 2014, p. 308).

### ***Acción a nivel de sistema nervioso central y autónomo.***

A este nivel las acciones que predominan son la sedante e hipnótica, las cuales van a variar según el grupo farmacológico y así también con cada paciente. Este efecto como se mencionó anteriormente es característico de los fármacos antihistamínicos de primera generación, los cuales poseen una gran capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Aunque los pacientes que consumen estos medicamentos por largos períodos de tiempo, llegan a desarrollar cierta tolerancia a estos efectos, el grado de variación interindividual es muy alto.

Por otra parte se encuentra la acción anticolinérgica, que al igual que la acción sedante e hipnótica varía según algunos grupos farmacológicos, esta acción produce como efectos adversos sequedad a nivel de mucosas y boca, dificultades de micción y otros efectos que van a depender de la dosis administrada.

Algunos antihistamínicos de primera generación se caracterizan por ser utilizados para prevenir los mareos por movimiento o por cinetosis, debido a que alteran la transmisión de impulsos en algún punto del sistema vestibular. Ejemplo de este es el dimenhidrinato, el cual se

utiliza en el mercado principalmente aprovechando esta acción, para así aplacar el cuadro vertiginoso. (Brunton et al, 2012, p. 919; Flórez, 2014, p. 308)

#### ***Acción a nivel de inhibición de liberación de la histamina.***

En la actualidad se conoce que ciertos antihistamínicos tales como: la cetirizina, ketotifeno y la azatadina, poseen la propiedad de inhibir parcialmente la actividad histaminopéxica de algunos agentes liberadores de histamina. Se ha indagado que su mecanismo de acción está basado en capacidad para proteger la membrana de las células ante un estímulo desencadenante de liberación histamínica. Por esta razón, estos fármacos son muy útiles en el tratamiento del asma bronquial, así como la rinitis alérgica. (Flórez, 2014, p. 309).

#### ***Acción antiinflamatoria.***

A lo largo de los años se ha conocido que la acción antiinflamatoria de este grupo de medicamentos, se atribuye directamente a la supresión de efectos de la histamina liberada. Sin embargo actualmente se habla de que algunos antihistamínicos de segunda generación podrían ejercer efectos relacionados con la inhibición directa de la inflamación, esto debido al bloqueo de la acción quimiotáxica dependiente del factor activador de plaquetas, una reducción en los niveles de leucotrienos y la inhibición de liberación del factor de necrosis tumoral alfa. (Flórez, 2014, p. 309).

#### **Farmacocinética de fármacos antihistamínicos.**

Estos fármacos se caracterizan por buena absorción al ser administrados por vía oral, sin embargo presentan un elevado metabolismo de primer paso, generando de esta manera que su biodisponibilidad promedio sea de un 50%. Llegan a alcanzar su concentración plasmática máxima alrededor de las 2 a 3 horas después de ser administrados.

Asimismo el metabolismo es protagonizado por el citocromo CPY3A4, generando de este modo numerosos metabolitos activos desde el punto de vista farmacológico, los cuales a su vez tiene poco metabolismo hepático; manifestándose como un aumento en la duración del efecto

farmacológico especialmente en antihistamínicos de segunda generación. Por otra parte su excreción es mayoritariamente se da a nivel de orina. (Flórez, 2014, p. 310).

### **Reacciones Adversas.**

Las reacciones adversas o efectos secundarios de los fármacos antihistamínicos dependen del grupo químico al que pertenezcan, así como las características de los pacientes que los consumen. Entre las más destacadas para los fármacos antihistamínicos de primera generación están: las presentes a nivel del sistema nervio central (sedación e hipnosis), la sedación puede ser un complemento deseado durante el tratamiento de algunos pacientes, sin embargo llega a dificultar el desarrollo de las labores de trabajo; otro efecto muy común es el bloqueo colinérgico. Estas acciones a nivel central se ven grandemente disminuidos y casi nulas en los antihistamínicos de segunda generación. A continuación se detallan según sistemas del organismo, las reacciones más frecuentes. (Gómez, 2003, p.28)

**Sistema nervioso:** somnolencia, debilidad, cansancio, ataxia, hiporreflexia, conducta delirante, acufeno, vértigo, diplopía, visión borrosa, dilatación de pupilas, cefalea, nerviosismo, temblor. En caso particular de niños, estos pueden llegar a presentar síntomas de excitabilidad que pueden terminar en convulsiones. (Gómez, 2003, p. 28)

**Nivel colinérgico:** muchos de los antihistamínicos de primera generación tiene la capacidad de bloquear la respuesta de la acetilcolina a nivel de los receptores muscarínicos, efecto que no se presenta en el caso de los de segunda generación. Entre los efectos anticolinérgico más importantes están: la sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, retención urinaria, efectos gastrointestinales como náuseas y estreñimiento. (Gómez, 2003, p. 39)

**Aparato digestivo:** molestias a nivel del epigastrio, nauseas, vómito, estreñimiento o diarrea. Los antagonistas H<sub>1</sub> con actividad antiserotoninérgica como lo es la ciproheptadina, incrementan el apetito lo que eventualmente podría llegar a desarrollar sobrepeso. (Gómez, 2003, p. 30)

**Sistema cardiovascular:** puede presentarse hipotensión o hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipotensión postural, palpitaciones, así como cambios a nivel de electrocardiograma. (Gómez, 2003, pp. 29-30)

Otros efectos adversos no tan frecuentes son: la aparición de leucocitopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. En ocasiones al ser aplicados a nivel tópico podrían llegar a causar hipersensibilidad y fotosensibilidad dérmica. (Flórez, 2014, p. 311).

Es importante recalcar que los antihistamínicos de tipo anti-H<sub>1</sub>, pueden atravesar tanto barrera hematoencefálica como placenta, por lo cual se debe tener mucha precaución con mujeres en condición de embarazo, ya que estudios en animales ha mostrado que medicamentos como: azelastina, hidroxicina y fexofenadina presentan efectos teratogénicos. (Brunton *et al*, 2012, p.924)

### **Interacciones con otros medicamentos.**

Entre los efectos adversos que se mencionaron a nivel cardiovascular se encuentran las arritmias cardiacas, entre ellas incluidas las arritmias ventriculares potencialmente peligrosas. Debido a esto se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes que están consumiendo algún agente de segunda generación de terfenadina o astemizol en forma concomitante con ketoconazol, itraconazol o antibióticos de tipo macrólidos como lo es la eritromicina. Ya que estos fármacos antimicrobianos generan una inhibición del metabolismo de muchos fármacos a nivel de CYP3A4, generando de esta manera un aumento importante en la concentración sanguínea de los antihistamínicos. (Katzung, 2015, p. 278)

Los antihistamínicos de primera generación potencian la acción del alcohol u otros fármacos depresores del sistema nervioso como: benzodiazepinas, barbitúricos, analgésico de tipo opioide, hipnóticos, ansiolíticos y antipsicóticos.

El uso de medicamentos como: atropina, escopolamina, ipratropio; lo cuales cuentan con actividad anticolinérgica, pueden causar problemas gastrointestinales como íleon paralítico al administrarse conjuntamente con antihistamínicos de primera generación. (Gómez, 2003, p.27)

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de antihistamínicos con otros grupos de fármacos que tengan como efecto secundario la prolongación del segmento QT, ya que entre sí

potencian la aparición de arritmias. Entre ellos están: antidepresivos, inhibidores de canales de calcio, fenotiazidas, procainamidas, quinina, quinidina, pimozide, entre otros.

Debido a sus efectos secundarios los antihistamínicos pueden enmascarar signos de ototoxicidad como: tinnitus y vértigo; producto del uso de otros fármacos. (Gómez, 2003, p.27)

### **Toxicidad de antihistamínicos tipo anti- H<sub>1</sub>.**

Entre los efectos tóxicos menos comunes que presentan este grupo farmacológico, se incluyen la excitabilidad y convulsiones en niños, hipotensión ortostática y respuesta anafiláctica. Sobredosis con fármacos como astemizol llegaron a producir arritmias cardíacas, el mecanismo de toxicidad a este nivel incluye el bloqueo de canales de potasio; responsables de la repolarización del potencial de acción del tejido del corazón, dando como resultado la prolongación del potencial de acción.

Debido a esta cardiotoxicidad, fármacos como la terfenadina y el astemizol fueron retirados del mercado estadounidense, y en aquellos países en donde aún se comercializan estos fármacos se encuentran contraindicados en aquellos pacientes que poseen tratamiento con algún antifúngico o antibiótico macrólido; debido a que estos al interactuar con los antihistamínicos, aumentan su concentración en sangre y por ende se exacerban este tipo de complicaciones. (Katzung, 2015, p. 278)

### **Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>**

Este grupo de antihistamínicos actúa a nivel de los receptores H<sub>2</sub>, especialmente concentrados a nivel gástrico. El primer fármaco de este grupo fue la cimetidina, posteriormente surgieron la ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina. Fueron los primeros medicamentos utilizados como anti secretores de ácido gástrico, utilizados para el tratamiento de reflujo gastroesofágico y úlceras gástricas. (Flórez, 2014, p. 312)

### **Acción farmacológica.**

Todos ellos compiten con la histamina de una forma específica y reversible a nivel de los receptores H<sub>2</sub>, disminuyendo de esta manera la secreción gástrica. Muestran una eficacia muy buena, sin embargo la ranitidina y nizatidina presentan una acción de 4 a 10 más potente que la cimetidina, mientras que la famotidina presenta una acción de 7,5 veces más que la ranitidina. Estos fármacos reducen la producción de ácido gástrico en una relación estricta con la dosis administrada, siendo más efectiva al administrarse en horas de la noche. (Flórez, 2014, p. 712)

### **Antagonistas de receptores H<sub>3</sub>**

Los receptores histaminérgicos H<sub>3</sub> fueron localizados en diversas células, sobre todo en neuronas histaminérgicas cerebrales. A raíz de este hallazgo se han venido realizando estudios y desarrollando fármacos con capacidad antagonista en los receptores H<sub>3</sub>; el primero de ellos fue un derivado imidazólico: la tioperamida, posteriormente se obtuvieron otras moléculas imidazólicas como clobenpropita, ciproxifano y proxifano.

Al avanzar los estudios se observó cómo estas moléculas no solo tenían acción sobre los receptores H<sub>3</sub>, sino que también podían ligarse a receptores H<sub>4</sub>, debido a esto se buscaron moléculas no imidazólicas como la del tripolisant, en busca de una mayor selectividad por los receptores H<sub>3</sub>.

Todos estos fármacos al tener la capacidad de modular la actividad de las neuronas histaminérgicas, se han estudiado en busca de su aplicación en el tratamiento de enfermedades como: Alzheimer y epilepsia. Además se ha comentado sobre su aplicación para el mejoramiento de función cognitivas en niños con hiperactividad y usos para tratar la obesidad. (Brunton et al, 2012, pp. 924-925; Flórez, 2014, p. 312; Velázquez, 2008, p. 494)

### **Antagonistas de receptores H<sub>4</sub>**

Los receptores de tipo H<sub>4</sub>, se ha expresado a nivel de células de origen hematopoyético, con mayor predominancia en células cebadas, eosinófilos y basófilos. Debido al protagonismo de este

tipo de células en procesos inflamatorios, los estudios de este tipo de fármacos se han orientado a analizar su acción como tratamiento en procesos inflamatorios y alérgicos.

Su alta homología estructural con los receptores H<sub>3</sub>, ha dificultado el desarrollo de moléculas totalmente específicas para receptores H<sub>4</sub>. Actualmente ningún fármaco de este tipo se encuentra en el mercado, el único antagonista selectivo que se ha obtenido hasta el momento y que se encuentra en fase de estudio, es el derivado benzoimidazólico JNJ7777120. Sin embargo aunque esta molécula ha presentado un alto potencial terapéutico en la modulación de receptores H<sub>4</sub>, su farmacocinética limita su aplicación a nivel clínico. (Brunton et al, 2012, p. 925; Flórez, 2014, p. 312; Velázquez, 2008, p. 494)

### **Cronobiología**

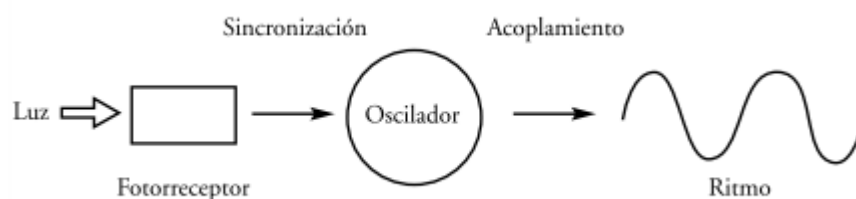
Como se describió en el capítulo uno, el estudio de la ritmicidad biológica de los seres vivos se ha estudiado desde hace mucho, sin embargo es hasta las últimas décadas, que los científicos han tenido un creciente interés por comprender la organización temporal de las funciones y de la conducta de los seres humanos, para su aplicación en la comprensión de los procesos patológicos y terapéuticos. La cronobiología según Castellanos et al (2007) es definida como “la ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización” (p.238)

Durante siglos se consideró que los cambios rítmicos se debían únicamente a factores ambientales, pero a mediados del siglo XX comenzaron a estudiarse los mecanismos intrínsecos y se demostró el carácter endógeno que presentan los ritmos biológicos, además de incursionarse en el concepto de cronobiología como tal. Aun así, la cronobiología no comienza a ser reconocida como un legítimo campo de estudio científico, hasta alrededor de los años sesenta, con el trabajo de científicos como Franz Halberg en la Universidad de Minnesota, quien acuñó el término "circadiano" (período de 24 horas) y Colin Pittendrigh en Princeton y Stanford, quien organizó el primer simposio científico que trataba temas sobre relojes biológicos en 1960. (Wolverton, 2013, p.18).

Al existir una gran variedad de factores que pueden influir en la periodicidad de los ritmos biológicos, es necesario que exista una sincronización y orden para que el organismo trabaje de la forma más armoniosa posible. La estructura que internamente es responsable de dar esta armonía, se le conoce como reloj biológico, el cual genera una oscilación biológica, en un período sincronizado con el de algún ciclo ambiental externo, el que le va a proporcionar los indicios del tiempo. A nivel ambiental existen relojes externos, llamados zeitgebers o dispensadores de tiempo, cuya función radica en sincronizar los ritmos endógenos con el medio ambiente. (García, Sánchez, Martínez y Llanes, 2011, p. 109)

La cronobiología visto desde una perspectiva lineal se componen por tres componentes: el zeitgeber, el cual constituye el estímulo exógeno, el reloj biológico o componente endógeno y ritmos biológicos. También existe una relación de conexión entre los componentes: la sincronización, que se da entre el componente exógeno y el endógeno; y el acoplamiento, que surge entre el reloj y los ritmos. (Golombeck, 2007, p.28)

**Figura 9. Mecanismos generales de los ritmos biológicos**



**Fuente: Golombeck, 2007, p. 28**

La cronobiología aplicada al área de salud se le conoce como cronobiología médica, encargada de analizar la variación de los ritmos biológicos en personas sanas y en aquellas que presentan alguna patología. Su estudio se basa en realizar mediciones de diversas sustancias en distintas horas del día e incluso en distintas estaciones en el año, entre las mediciones que se realizan están: concentraciones plasmáticas de determinadas hormonas, metabolitos, replicación celular, presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura.

La cronobiología médica ha tenido avances significativos en el área de cardiología, oncología, psiquiatría, enfermedades del sueño, trastornos a nivel respiratorio (asma bronquial) y trastornos psiquiátricos. En donde se ha tenido un impacto en la comprensión cronopatológica y cronoterapéutica de estas patologías. (Toledo, 2013, p. 24)

### **Conceptos básicos sobre cronobiología**

Para entender mejor, el papel que juega la cronobiología en las diferentes actividades de los seres humanos, así como los ritmos biológicos que se conceptualizarán más adelante, es importante definir algunos conceptos en los que se apoya la cronobiología; definiciones que al mismo tiempo, permite explicar con mayor claridad la cronofarmacología.

Estos conceptos son definidos tanto por Tamosiunas y Toledo (2010) e Ibarra (2014)

**Ciclo:** patrón que se repite a sí mismo continuamente.

**Fotoperiodicidad:** Respuesta de los organismos a la duración relativa del día y la noche.

**Frecuencia:** Número de ciclos que se presentan en un tiempo determinado.

**Periodo:** duración de un ciclo rítmico completo. Tiempo que requiere una onda para completar un ciclo y volver al punto de partida.

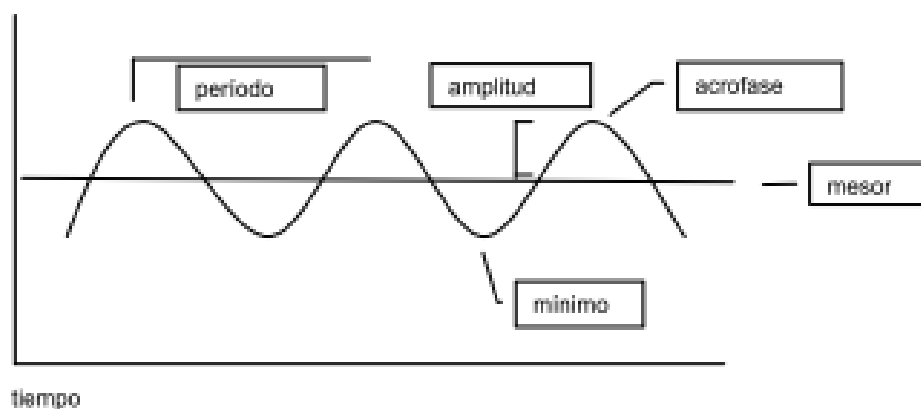
**Acrofase:** es la distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el valor máximo o “pico” del ritmo.

**Nadir:** hace referencia a la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo

**Amplitud:** es la media de la variabilidad total del periodo considerado.

**Mesor:** es el valor medio de la función rítmica. Normalmente, es el punto medio entre los valles y picos de la curva.

**Figura 10. Parámetros de estudio en la cronobiología**



Fuente: Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 66

### **Primeras investigaciones cronobiológicas realizadas en seres humanos**

En el siglo XVIII, el médico británico Richard Mead escribió sobre las relaciones entre la enfermedad y los movimientos lunares y solares. Entre las anotaciones del doctor se podía apreciar observaciones como “el paciente mostró una completa recuperación, hasta que en la siguiente luna llena tuvo nuevamente una recaída”. Posteriormente en 1842, Gierse describió por primera vez, que la temperatura corporal normal alcanza un mínimo de 36.5 °C durante las primeras horas de la mañana y un máximo 37.5 °C por la noche. A finales del siglo XIX Graffenberg, estudió la influencia de la luz y la oscuridad en el número de eritrocitos en la sangre

Más tarde en el siglo XX la cronobiología continuó tomando fuerza, y más investigadores se vieron interesados por este campo de estudio enfocado en la medicina. En 1927, el médico sueco Forsgreen describió la formación periódica de bilis y glucógeno en el hígado humano, en donde observó que las cantidades que se formaban de cada una de estas sustancias variaban según la hora, y con una relación inversa entre ambas. En 1938 Kleitman y Richardson desarrollaron una investigación en ellos mismos, para lo cual permanecieron por 32 días en la cueva Mammoth de Kentucky observando los cambios fisiológicos en sus organismos, al vivir totalmente en la oscuridad. (Ibarra, 2014, pp. 132-133)

Después de la segunda mitad del siglo XX, se dio la prueba definitiva del carácter endógeno que poseen los ritmos biológicos en los seres humanos, esto se dio a conocer mediante una serie

de experimentos realizados por Aschoff y Rütger Wever en la década de 1960. Estos estudios registraron ritmos de temperatura y actividad/reposo en humanos, bajo condiciones de aislamiento absoluto; encontrándose que los ciclos endógenos responden a un período de aproximadamente 25 horas en la mayoría de los casos analizados. (Golombek, 2007, p.25)

Otras investigaciones también han relacionado los ritmos anuales con brotes psicóticos y en los cambios de peso de pacientes maniaco depresivos. Todas estas investigaciones muestran las diferentes tendencias o ciclos, que siguen los distintos componentes del organismo, y como estos son influenciados por los estímulos externos como el periodo de luz/oscuridad, así también como el movimiento de la luna.

### **Ritmos biológicos**

Desde el inicio de la vida, los diferentes niveles de organización celular se han visto sometidos a los ritmos del cosmos, como lo es el ritmo climático; llegado a impregnarse en el sistema nervioso central de especies de animales, indicándoles periodos de hibernación. Los ciclos gobiernan la actividad de la vida en la tierra, desde el ritmo solar (365 días), el ritmo lunar (30 días) y el ritmo de rotación de la tierra (24h). En especial este último es el encargado de marcar los ritmos circadianos, y es de gran importancia, ya que marca la presencia o ausencia de luz, influyendo de esta manera en la vigilia/sueño, variabilidad en la concentración de hormonas, presión arterial, temperatura corporal y péptidos implicados en el proceso de metabolismo energético. (Martínez & Corominas, 2004, p. 230).

Un ritmo biológico es definido por Saavedra, Zúñiga, Navia y Vásquez (2013) “como la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo” (p.17). Y es de acuerdo con estas variaciones biológicas del tiempo, como se clasifican los ritmos biológicos en tres grupos: circadianos, infradianos y ultradianos.

**Ritmos circadianos:** son aquellos que tienen una duración entre 20 y 28 horas, entre ellos se destacan la temperatura corporal, sueño-vigilia y ciclos hormonales.

**Ritmos ultradianos:** también llamados ritmos de alta frecuencia, ya que estos tienen una duración de menos de 20 horas. Son ejemplos de estos la actividad cardíaca y respiratoria que duran

segundos o minutos, la secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p.66)

**Ritmos infradianos:** conocidos como ritmos de baja frecuencia, debido a que estos duran tiempos mayores a 28 horas. Ejemplos de esta clase de ritmos son: los ritmos circaseptanos (alrededor de 7 días) como la rutina laboral, los ritmos circamensuales (de alrededor 30 días) como el ciclo menstrual, los ritmos circanuales o estacionales. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p.66)

En la tabla 1, se puede observar algunos ejemplos de ritmos biológicos, así como su periodo de duración y en la tabla 2, se establecen algunos ejemplos de patologías que se asocian a los distintos tipos de reloj biológico y que ritmos se ven afectados con la instauración de las distintas patologías.

**Tabla 1. Ejemplos y frecuencia de ritmos biológicos**

<i>Tipo de ritmo</i>	<i>Periodo</i>	<i>Ejemplo</i>
Ultradiano	0.1 seg	Electroencefalograma
	1 seg	Ritmo cardíaco
	6 seg	Ritmo respiratorio
	60 min	Secreciones hormonales
	90 min	Alternancia de estados de sueño
Circadiano	24 h	Actividad/ reposo Temperatura corporal
Infradiano	28 días	Ciclo menstrual
	365 días	Hibernación

**Fuente: Golombeck, 2007, p. 20.**

**Tabla 2. Patología y fisiología en relación a los ritmos biológicos**

Ritmos Biológicos	Fisiología	Patología
<b>Circadianos</b>	Ciclo sueño-vigilia. Temperatura corporal con acrofase en la tarde. <i>Acrofase (pico máximo) matinal:</i> Catecolaminas, cortisol, agregabilidad plaquetaria, Sistema renina –angiotensina– aldosterona, viscosidad sanguínea actividad plaquetaria y presión arterial. <i>Acrofase (pico máximo) nocturno</i> Secreción de ácido clorhídrico, hormona crecimiento, melatonina. Reactividad bronquial,	Trastornos del sueño, Síndrome de cambio de huso horario ( <b>“Jetlag”</b> ). Alteraciones por trabajo en turnos rotativos. Mayor incidencia de infarto agudo de miocardio y <b>“Stroke”</b> isquémico-hemorrágico con mayor incidencia en la mañana. Mayor incidencia de úlcera gastroduodenal en la noche. Mayor cantidad de crisis de broncoespasmo en la noche. Edema agudo pulmón
<b>Ultradianos</b>	La frecuencia cardiaca, respiratoria y la secreción hormonal pulsátil.	Arritmias cardiacas, polipnea, bradipnea.
<b>Infradianos</b>	El ciclo menstrual	Síndrome disfórico premenstrual.

Fuente: Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 66

### Bases biológicas de los ritmos circadianos

El sistema circadiano en los seres humanos, consiste en un conjunto de estructuras cuyo objetivo principal consiste en organizar los ritmos de determinados procesos fisiológicos. A continuación se describen cada una de ellas:

1. **Núcleo supraquiasmático:** es el principal oscilador circadiano en los mamíferos, consta de una estructura bilateral localizada en el hipotálamo ventral anterior. Este reloj biológico tiene intervenciones en etapas de sueño o en procesos del estar despierto; mostrando a lo largo de los años una interacción evolutiva en el control de los ritmos circadiano, los cuales establecen conexión mediante microfibras con otras estructuras como: telencéfalo basal, núcleo paraventricular, núcleo supraventricular del hipotálamo, área pre óptica, tálamo medial, área hipotalámica dorsal. (Saavedra et al, 2013, p.18)
2. **Vías aferentes:** consisten en conexiones que conducen la información de las señales externas al organismo, u otras zonas del sistema nervioso al núcleo supraquiasmático. Consta tanto de vías fóticas como no fóticas; la vía fótica lo constituye el tracto retinohipotalámico (RHT), responsable de transmitir la información luminosa desde la retina hacia el núcleo supraquiasmático, para mantener una congruencia entre el reloj

interno y el medio ambiente. Por otra parte las vías no fóticas, van desde el haz geniculohipotalámico (GHT) y lamina intergeniculada lateral (IGL) al núcleo supraquiasmático. (Castellanos et al, 2007. p 239; Tamosiunas & Toledo, 2010, p.67)

3. **Vías eferentes:** consisten en el sistema de acoplamiento del marcapasos con los sistemas efectores que producen los ritmos. Estas estructuras se encuentran íntimamente relacionadas con sistemas como los ejes hipotálamo-hipofisarios-suprarrenal, cardiovasculares, inmunitarios, sistema hematopoyético, coagulación, ciclo celular, glándula pineal y funciones superiores cerebrales. Esta comunicación se da gracias a sustancias como hormonas y neurotransmisores. (Muñoz et al, 2004, p. 18)

### **Bases moleculares de los ritmos biológicos**

Al ir finalizando el siglo XX, se afirmó que los ritmos circadianos se sustentan en un sustrato genético, esto quiere decir, que existe un grupo de genes encargados de coordinar y controlar la actividad circadiana de todos los seres vivos. A este grupo de genes se les dio el nombre de genes reloj, los cuales generan productos proteicos necesarios para generar y regular los ritmos circadianos. Los primeros estudios de los genes reloj comenzaron en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), lográndose identificar que existían genes involucrados en el desarrollo de los ritmos circadianos, en *Drosophila* se logró determinar que estos contribuían en acciones como iniciar y crear ritmos biológicos controlados y mantener sus sistema de sueño vigilia. (Saavedra et al, 2013, p. 24)

Posteriormente se comenzaron estudios en mamíferos, mediante mutaciones inducidas en ratones, esta mutación fue semidominante y recibió el nombre de Clock. Con el descubrimiento de las funciones circadianas de Clock, se procedió al clonado de otro gen reloj en mamíferos hPer1, en humanos y en ratones mPer1. En ambos casos se demostró que la expresión de Per1 presenta una oscilación circadiana en el núcleo supraquiasmático. Los estudios de clonación continuaron con mPer2 y mPer3, al igual que mPer1, los niveles de estos dos genes oscilan de forma circadiana en el núcleo supraquiasmático. Todos estos genes presentaron un pico durante la fase lumínica de un ciclo de luz/oscuridad o durante el día subjetivo bajo luz constante. (Golombeck, 2007, p. 65)

Después de los estudios realizados en los genes de la familia *Per*, se procedió a continuar los estudios en otros genes homólogos del gen *timeless* de *Drosophila* (*Tim*), en ratones se les denominó *mTim* y en seres humano *hTIM*. Según los resultados obtenidos de estos tres estudios, *mTim* se expresa en el núcleo supraquiasmático, pero los niveles reportados de ARN no oscilan u oscilan con baja amplitud. Estos resultados apuntaron a que el papel que juega *timeless* en el reloj circadiano en el caso de los mamíferos, es diferente al papel que juega este mismo gen en *Drosophila*. Los años siguientes se continuó investigando acerca de esta incongruencia, y se descubrió que *mTim* no es un homólogo verdadero del gen *Tim* de *Drosophila*. (Golombeck, 2007, p. 66)

Con el clonado del gen *Clock* y con el descubrimiento de que este codifica para una proteína bHLH-PAS, llevó a los científicos a la búsqueda de posibles compañeros de dimerización de *Clock*, donde encontraron que el mejor candidato parecía ser *BMAL1*, conocido también como *MOP3*, y que constituía otra proteína bHLH-PAS. La función que desempeñaba *BMA1* era desconocida hasta ese momento, pues se logró comprobar su capacidad de dimerización con *Clock*. Al igual que los otros genes reloj analizados *Per*, *BMAL1* también posee una expresión en el núcleo supraquiasmático, pero a diferencia de los *Per* estos presentan un pico nocturno, por lo cual se consideró que presentaban una antifase a la oscilación de *Per*.

Antes de desarrollar los estudios en los genes de la familia *Per* y *Tim*, fueron descritos los criptocromos en mamíferos, sin embargo fue hasta varios años después, que se logró comprender cuál era el papel que jugaban en los ciclos circadianos. Se lograron identificar dos genes de la familia de criptocromos tanto en ratones como en seres humanos *mCry1* y *mCry2*, ambos genes se expresan en el núcleo supraquiasmático; sin embargo solo *Cry1* presentó una oscilación circadiana. (Golombeck, 2007, p. 67)

Con lo expuesto anteriormente se explica las bases genéticas de los ciclos circadianos que se han descubierto a lo largo de los años, identificándose que tanto los genes *Clock*, *Per*, *mTim* y los criptocromos, presenta genes homólogos no solo en otros vertebrados sino también en *Drosophila*. Esta homología es sorprendente debido a que los insectos y los mamíferos tuvieron un ancestro en común que vivió hace más de 550 millones de años, por lo cual los científicos no están muy convencidos de que estas similitudes moleculares podrían estar asociadas a un reloj circadiano ancestral, o si más bien, estas se podrían deber a la convergencia evolutiva, la cual establece el

desarrollo independiente de similitudes funcionales o estructurales en linajes diferentes, que no comparten un ancestro en común, lo que quiere decir que dos especies respondieron de la misma manera a una necesidad impuesta por el ambiente, sin contar con una base genética en común. (Golombeck, 2007, p.68)

### **Neurotransmisores cronobiológicos**

Los ritmos biológicos cuentan con neuromoduladores y neurotransmisores en sus distintos conjuntos estructurales, que se encargan de la comunicación entre las diferentes componente y el núcleo supraquiasmático o reloj biológico. Entre los neurotransmisores más destacados se encuentran el ácido gamma-amino-butírico (GABA), que se encarga principalmente de la comunicación del haz geniculohipotalámico (GHT). Por otra parte el glutamato está asociado de la comunicación del tracto retinohipotalámico (RHT) y la serotonina se encarga de la comunicación del rafe medio.

Estos neurotransmisores constituyen la diana de muchos de los agentes psicotrópicos y neuroprotectores, por los cual estos sitios de acción a nivel del sistema circadiano, podrían llegar a incidir en la eficacia y seguridad de este tipo de medicamentos. A su vez, estos medicamentos podrían estar obstaculizando o interfiriendo en el desarrollo de los ritmos biológicos normales. Ahora bien, si se toman en consideración las variantes de los niveles máximos y mínimos de los sistemas biológicos, permitiría obtener diagnósticos y respuestas terapéuticas más acertadas. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 67).

### **Cronofarmacología**

Como se ha expuesto anteriormente, la cronofarmacología es una rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos. Estos ritmos biológicos marcan periodicidades específicas para funciones bioquímicas, fisiológica, metabólicas e incluso hasta conductuales, por consiguiente al ver el organismos desde un punto de vista cuantitativo este se comporta de diferente manera, en cada una de las etapas por las que pasa el ciclo.

Debido a estas razones no es de sorprenderse que también la respuesta a fármacos se vea influenciada por estas variaciones rítmicas. Por lo cual, pueden apreciarse distintas respuestas a la terapéutica, al exponer al paciente a un mismo fármaco, a una misma dosis, pero en momentos del día distintos e incluso en otra época del año. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p.70)

Los patrones endógenos de los rítmicos biológicos en las funciones hormonales, fisiológicas regulares o patológicas llegan a generar cambios en el desarrollo del proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos, ya sea que se dé por vía hepática o por vía renal, explicando de esta manera la variabilidad de la respuesta farmacológica que se puede obtener al administrar un medicamento en distintas horas del día. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p.72)

Debido a esto el objetivo de la cronofarmacología consiste en aplicar los conocimientos de los cambios periódicos (ciclos circadianos), tanto en optimizar los efectos deseables, como en minimizar los efectos no deseados de los tratamientos. Los cambios dependientes del tiempo en función del momento de la administración, también incluyen la cuantificación de los parámetros que caracterizan los ritmos circadianos endógenos en términos del efecto farmacológico.

### **Conceptos relacionados a la cronofarmacología**

Como se ha expuesto anteriormente, la cronofarmacología es una rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos. De este término se destacan algunos conceptos importantes como lo son; la cronofarmacocinética, cronoestesia, cronoergia, cronotoxicidad, entre otros, además de estos se desprende otro concepto de gran importancia para esta investigación; la cronoterapia en enfermedades alérgicas, la cual se desarrollará más adelante.

#### **Cronofarmacocinética.**

La cronofarmacocinética es una rama de la cronofarmacología que se dedica a estudiar la a variación temporal de los parámetros farmacocinéticos. Ha demostrado como el tiempo de administración es un factor de variación en la farmacocinética de los medicamento. Por otra parte,

tales cambios cinéticos pueden ser causados por el sexo, edad o relacionados al fenotipo. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

Estudia cómo se ven influencias todas las distintas etapas del proceso ADME, desde como se ve modificada la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de los medicamentos. Analiza las fluctuaciones que se dan en los procesos de manera aislada o como un conjunto como tal, entre las variaciones que se analizan están: la concentración máxima, el tiempo que tarda el fármaco en alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ), el área bajo la curva; la cual es indicativo de la biodisponibilidad, el volumen de distribución, el tiempo de vida media de eliminación, la constante de eliminación y el aclaramiento total del fármaco; tomando en cuenta todas las vías que utilice para excretarse.

Con base en los estudios en cinética se sabe que existe una relación estrecha entre la concentración plasmática y el efecto generado por el medicamento. La cronofarmacocinética se plantea que las concentraciones plasmáticas, a nivel tisular o la velocidad de excreción de un fármaco, serán diferentes dependiendo de la hora del día en que este se administre y que estas variantes van a determinar qué tan eficaz será el efecto que tendrá el fármaco en el paciente. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

### ***Ritmos circadianos del proceso de absorción.***

Al administrar un fármaco por vía oral, la absorción es uno de los procesos más importantes para lograr que este llegue a sangre. Se ha demostrado que el proceso de absorción puede ser afectado por el ritmo circadiano de la secreción gástrica de ácido y el pH gástrico, la motilidad gástrica, tiempo de vaciado gástrico, así como la irrigación gastrointestinal varían de acuerdo con la hora del día. Estos cambios tienen un impacto tiempo-dependiente que diferencia el proceso de absorción del fármaco. Por ejemplo, cambios circadianos en el pH pueden afectar la ionización del fármaco de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas.

En el caso de los fármacos liposolubles tiene una mejor absorción en horas de la mañana en comparación al administrarlos en la noche. Los mecanismos subyacentes a la cronofarmacocinética de fármacos lipófilos implican un vaciado gástrico más rápido y una perfusión gastrointestinal mayor en horas de la mañana. Sin embargo estos estudios solo se han

realizado a nivel de fármacos liposoles y no se ha demostrado aún en fármaco hidrofílicos. Por otra parte, también se ha documentado la existencia de variaciones circadianas en la permeabilidad de las membranas celulares, como lo indican estudios in vitro en glóbulos rojos aislados, en capilares cerebrales o in vivo sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p.72; Erkekoglu & Baydar, 2012, p. 4)

### ***Ritmos circadianos del proceso de distribución.***

En los fluidos y tejidos biológicos, cambios circadianos están relacionados con la distribución que muestran los fármacos según la hora del día. Se han detectado ritmos circadianos en la producción hepática de albúmina, de glucoproteínas  $\alpha$ -1 y de otras proteínas plasmáticas que son responsables de fijar gran cantidad de medicamentos, así como de otras proteínas que participan en el transporte de hormonas, como la transcortina, que transporta el cortisol. En la mayoría de los seres humanos, las concentraciones plasmáticas de proteínas alcanzan su concentración máxima en la mañana y su concentración mínima durante la noche. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p.72)

### ***Ritmo circadiano del proceso de metabolismo.***

La función metabólica del hígado también presenta una serie de ritmos circadianos. Éstos se han estudiado en la actividad de enzimas que participan en los procesos metabólicos de fase I, en la que se demostró una variación circadiana significativa en los citocromos P450 específicamente en la isoenzima CYP3A4 y en la N-acetiltransferasa que actúa en la fase II del hígado. Como resultado de esta variación, puede verse aumentado o disminuido el efecto del primer paso hepático, lo cual generaría cambios importantes sobre todo en la administración de profármacos, los cuales necesitan especialmente de este proceso para transformarse a la molécula activa.

En consecuencia las variaciones circadianas en la biodisponibilidad de los medicamentos pueden ser consecuencia de la vía metabólica, dependiendo de las fluctuaciones temporales de los sistemas enzimáticos biotransformadores y no solo del proceso de absorción. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, pp. 72-73; Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

### ***Ritmo circadiano del proceso de excreción.***

Por último también diversas variables renales presentan ritmos circadianos, tal es el caso de la filtración glomerular, la secreción tubular, la circulación renal, el pH urinario y la reabsorción tubular proximal y distal. De esta manera se puede afirmar que la mayoría de las sustancias que se eliminan con la orina presentan un ritmo diario de concentración urinaria. El conocimiento de los ritmos de concentración urinaria de un medicamento y/o sus metabolitos es de importancia práctica en terapéutica, para lograr sobre todo la disminución de efectos secundarios no deseados, por ejemplo: si un medicamento tuviera como efecto no deseado el daño renal debe administrarse en horas cercanas al medio día, momento en que el flujo de orina es mayor y la concentración esperada del fármaco a nivel renal será menor.

Así mismo, la acidez de la orina es otro factor que presenta variación circadiana, siendo mayor durante la noche. Gran cantidad de fármacos de utilidad en la terapéutica son de naturaleza ácida o básica, y se excretan de manera diferente dependiendo de la hora del día; tomando en cuenta los cambios en la acidez que presenta la orina, los medicamentos ácidos predominantemente se excretan durante el día, esto debido a que el pH urinario va a ser de carácter más básico, lo cual no va a favorecer el proceso de reabsorción a nivel renal, y en el caso de los fármacos de carácter básicos su excreción se verá favorecida predominantemente durante la noche. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p. 73)

### **Cronofarmacodinamia**

No siempre las variaciones temporales en los niveles plasmáticos, así como las variaciones en los diferentes parámetros farmacocinéticos son suficientes para llegar a explicar los cambios temporales en la respuesta farmacológica de un paciente, debido a esto se hace necesario analizar esta respuesta temporal basándose también en la cronofarmacodinamia, dedicada a analizar las variaciones temporales en función a la susceptibilidad del organismo, esto ligado al número o afinidad de receptores, canales, transportadores o enzimas en la estructura efectora.

Otra posible razón está en las variaciones rítmicas temporales en las concentraciones de sustancias endógenas, que conforman ligandos con los que el fármaco que interactúa, entre ellos se encuentran: hormonas, neurotransmisores, moduladores, segundos mensajeros. Estas

fluctuaciones rítmicas en las concentraciones de estas sustancias endógenas, también son un factor a considerar en la variabilidad de la respuesta farmacológica, de manera que se puede deber a una variación temporal en el contenido de enzimas sintetizadoras de los distintos compuestos, o la variación temporal de la liberación o inactivación metabólica de dichas moléculas. (Campos, Moreno y Mendoza, 2008, p. 73)

### **Cronoestesia**

La farmacodinamia básicamente se ha focalizado en el estudio de la interacción fármaco-receptor, y la cronoestesia por otra parte estudia también la interacción fármaco-receptor pero además toma en cuenta los ritmos de fracción libre de fármaco y ritmos en el número de receptores en las distintas horas del día en donde se administra el medicamento. (Smolensky & Haus, 2001, p.285)

### **Cronoergia**

Rama de la cronofarmacología que estudia la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando la variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas.

Por ejemplo, se tiene una mejor respuesta por parte del organismo al administrarse un corticoide en horas de la mañana, debido a las características cronofarmacocinéticas (una mejor absorción matinal) y cronoestésicas (mayor síntesis y mayor secreción matinal del cortisol) del fármaco, permitiendo que el sistema sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes, minimizando los efectos en la supresión adrenal u otros efectos neuroendocrinos. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

### **Cronotoxicidad**

La cronotoxicología estudia la influencia de los ritmos biológicos sobre la toxicidad de las sustancias, estudia la vulnerabilidad que presenta un individuo a los efectos tóxicos de los

medicamentos en función de los ritmos biológicos. Este aspecto es de vital importancia cuando se utilizan fármacos muy tóxicos como los agentes antitumorales, donde se debe de optimizar la efectividad del medicamento minimizando el peligro de toxicidad que por naturaleza presentan esta clase de fármacos. Se han realizado estudios con diferentes citostáticos como por ejemplo el cisplatino, modificándose el patrón de administración, en estos estudios al seguir algunas pautas cronofarmacológicas en seres humanos, demostraron un mejor perfil de seguridad de cisplatino al final del día. (Odho, 2007, pp 9-10; Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

En el 2004, Caeiro y colaboradores llevaron a cabo un estudio en ratones en donde evidenció el alto índice terapéutico en la mezcla de Doxorubicina-Cisplatino, mostrando que el máximo beneficio terapéutico y la mínima toxicidad se vieron al administrarlo en horas de oscuridad, el cisplatino es óptimo administrarlo entre las 16-20 horas del día. (Caeiro, Mojón, Calderón, Alonso, Rodríguez, Fernández, (...) y Hermida, 2004, p.21)

### **Cronotolerancia**

La cronotolerancia es el nivel al que se administra un fármaco y se empieza a experimentar efectos indeseados en la respuesta al fármaco. Es un término muy ligado o similar a la cronotoxicología. (Montero, 2005, p.48)

### **Cronofarmacoterapia**

El concepto de cronofarmacoterapia es relativamente nuevo en el área de medicina. Los objetivos que se plantea básicamente la cronofarmacoterapia es mejorar los efectos deseados por el fármaco, y a la vez minimizar o controlar los efectos adversos. Estos objetivos se pueden lograr al manipular de una forma prudente los horarios en que se administran los fármacos convencionales o por medio de la aplicación de la tecnología en los medicamentos, en donde se sincroniza su liberación conforme a los ritmos circadianos de la actividad patológica. Actualmente se han diseñado sistemas de liberación cronofarmacológicos, como lo es el caso del clorhidrato de verapamil (COER-24) que se ha convertido en el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA, su diseño permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación de 4 a 6 horas,

esto proporciona mayores concentraciones del fármaco en sangre durante las primeras horas de la mañana; momento del día que se incrementan los niveles de presión arterial.

La cronoterapia está indicada para el uso médico en condiciones en que la patología muestra una variación en los síntomas predecible en el tiempo. También es relevante cuando los efectos adversos de la terapia son conocidos y presentan dependencia del tiempo biológico, como en el caso de los AINE, corticosteroides sintéticos, y medicamentos contra el cáncer. (Smolensky & Haus, 2001, p.286; Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 68)

El manejo de pacientes por medio de la cronofarmacoterapia presenta diversos problemas logísticos y metodológicos, sobre todo debido a que no se cuenta con unidades como los dispositivos adecuados para el monitoreo continuo de las variables fisiológicas; sumado a esto la atención cronobiológica de pacientes implica un seguimiento continuo y en muchos casos ambulatorio acompañado de altos costos.

Debido a estos problemas logísticos y a la falta de educación de los profesionales de la salud en el tema de cronofarmacoterapia, hace que los resultados de esta no se muestren tan rápido. Una forma de lograr un mejor avance de la cronobiología médica y la cronofarmacoterapia será incluir un cambio en la enseñanza y formación de los futuros médicos, dando más énfasis en conceptos de ritmos biológicos y cronoterapia, que sin duda repercutirá en un mejor conocimiento de la fisiología y en mayor eficacia para la prevención de enfermedades y tratamiento de patologías. (Castellanos et al, 2007, p. 241)

### **Cronopatología**

Como ya se ha comentado a lo largo del capítulo existen variaciones fisiológicas rítmicas, las cuales a nivel patológico van a provocar una mayor sensibilidad o por lo contrario una mayor resistencia por parte del paciente a la manifestación de los síntomas. Desde la antigüedad se tiene cierto conocimiento de que las enfermedades y la aparición de sus síntomas tiene un asociación temporal, por ejemplo se conoce que el dolor de la gota aparece “con el canto del gallo”, o que el asma es “un cruel enemigo, que espera la noche para atacar”. (Montero, 2005, p.47)

Estudios epidemiológicos ha permitido determinar cuándo es más probable que se den las manifestaciones de los síntomas de ciertas enfermedades, entre algunas de las patologías que se conoce claramente la influencia de los ritmos biológicos están: los síntomas de úlcera péptica, como lo es el dolor en el epigástrico; son mucho más intenso en horas de la noche, esto se debe a que la secreción ácida del estómago sigue patrones circadianos, presentando un máximo al final de la tarde y un mínimo durante horas de la mañana.

En el caso de los síntomas típicos de la artritis reumatoide como: rigidez e hinchazón de articulaciones y dolor, empeoran en horas de la mañana con el inicio de la actividad física del paciente. Otro caso claro donde se observa la influencia de los ritmos biológicos es a nivel cardiovascular, los cuales se manifiestan sobre la presión arterial. Esta se caracteriza por un descenso nocturno, pero a partir de las 6 am se observan incrementos bruscos que llegan a una razón de 3mmHg/hora, extendiéndose hasta las 12 md. Variables como la frecuencia cardiaca y el aumento de la demanda de oxígeno a nivel de tejido cardiaco, también aumenta significativamente durante las mañanas. (Montero, 2005, p.47)

Otras patologías a nivel cardiovascular como la angina de pecho por esfuerzo, con episodios isquémicos caracterizados por dolor precordial; son mucho más frecuentes en las horas de mañana. La mortalidad por infarto de miocardio es tres veces mayor durante las primeras horas del día que en la noche, esto debido a que en horas siguientes al despertar aumenta la actividad simpática, entre ella los niveles de renina y angiotensina II, generando de esta manera mayor resistencia vascular periférica y coronaria.

Por otra parte las migrañas y otras enfermedades de tipo neurológico generalmente comienzas a empeorar al despertar o a las horas siguientes. En el caso de las crisis epilépticas esas suelen predominar en horas de la noche. A continuación se describirá la cronopatología de enfermedades de tipo alérgico más estudiadas como lo es el asma bronquial, rinitis y dermatitis. (Montero, 2005, p.47)

### **Asma bronquial alérgica**

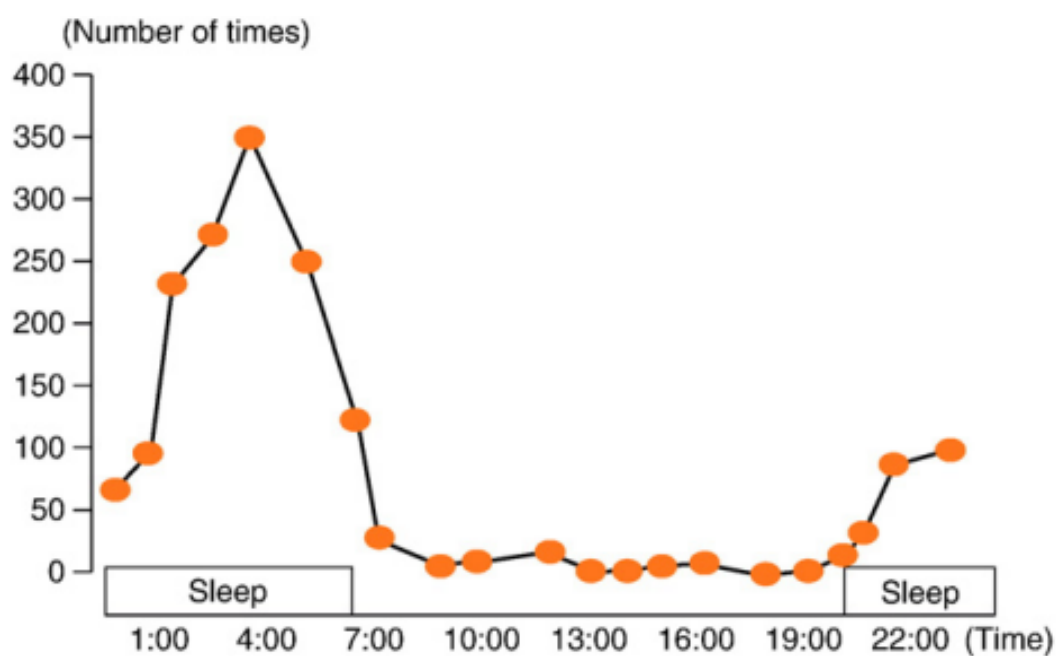
Como se mencionó anteriormente el asma bronquial alérgica es una patología que se caracteriza por comprometer las vías aéreas inferiores, debido a la hipersensibilidad que estas

presentan a diversos estímulos de tipo ambiental. Uno de los síntomas más significativos del asma bronquial es la dificultad respiratoria causada por la disminución del calibre, broncoespasmos y secreción excesiva de moco por parte de las vías aéreas.

En los últimos años se ha estudiado la dinámica biológica que posee esta patología, en donde varios autores coinciden en que los síntomas del asma bronquial alérgica incluyendo la disnea paroxística, opresión en el pecho, sibilancias, tos y la hipoxia muestran una exacerbación en las primeras hora de la madrugada, sumado a esto afirman que síntomas nocturnos de asma están asociados con una mayor morbilidad y una menor calidad de vida para los pacientes. (Burioka et al, 2010, pp. 979-980)

Otros autores como Durrington et al, (2015) coinciden en que el asma bronquial es una patología que cuenta con un ciclo circadiano, y que además los síntomas del asma con frecuencia muestran exacerbación en las primeras horas de la mañana; alrededor de las 04:00 am. Por otra parte la muerte súbita por causa de esta patología también tiende a ocurrir a esta hora. A continuación en la figura 11, se presenta una gráfica del comportamiento de la sintomatología del asma bronquial alérgica de acuerdo a la hora del día. (p. 90)

**Figura 11. Exacerbación de síntomas en pacientes asmáticos**



Fuente: Burioka et al, 2010, p 947

## **Rinitis alérgica**

Nicholson y Bogie en 1973 fueron de los primeros en examinar la variación día y noche en los síntomas de la rinitis alérgica, para esto trabajaron con 246 pacientes británicos, los cuales presentaron como síntomas más común los estornudos en un 82%, mientras que el síntoma de nariz tapada obtuvo un 56% y picazón de ojos un 46%. Tras las observaciones realizadas por Nicholson y Bogie describieron que estos síntomas prevalecen con mayor frecuencia antes del desayuno en las primeras horas de la mañana y con una menor frecuencia al medio día. (Smolensky *et al*, 2007, p. 854)

Smolensky *et al* (2007) citando a Binder, Holopainen, Malmberg, (1982) quienes también fueron pioneros en el estudio de la distribución día-noche de los síntomas en la rinitis alérgica, realizaron un estudio en una población de pacientes finlandeses que no contaban con ningún tratamiento para esta patología. Los sujetos de estudio eran diurnamente activos y todos tenían entre 1 a 5 años de padecer de rinitis alérgica. Su investigación se basó en determinar cuáles eran los síntomas riníticos dominantes y a qué hora del día aparecían.

Al igual que en el estudio realizado por Nicholson y Bogie, el síntoma de estornudos fue el más común entre los pacientes en un 55%, mientras que la congestión nasal y la rinorrea obtuvieron un 16% y un 26% en forma respectiva. En estos pacientes los síntomas se agravaron por la mañana y solo una pequeña porción de los pacientes tuvo empeoramiento de síntomas durante la noche. (p. 854)

A través de las publicaciones realizadas por estos autores se pudo llegar a conocer como es la dinámica del comportamiento de la fisiopatología en la rinitis alérgica en el transcurso del día, denotándose una clara exacerbación de los síntomas en horas de la mañana, generando así las molestias típicas que sufren los pacientes riníticos.

## **Dermatitis alérgica**

Con respecto a la cronopatología de la dermatitis alérgica, se ha comentado que existe una relación importante con la dinámica que presenta el ciclo circadiano del cortisol, ya que esta hormona presenta niveles altos durante la mañana y va disminuyendo gradualmente conforme avanza el día, hasta llegar a niveles mínimos durante la noche. Los autores Chang & Chiang (2016)

sugieren que este patrón diurno del cortisol contribuye de gran manera al aumento del prurito en horas de la noche en las dermatitis alérgicas, debido a que el efecto antiinflamatorio que posee el cortisol está en el mínimo durante este periodo de tiempo nocturno y el nivel de histamina está en aumento. (p. 3)

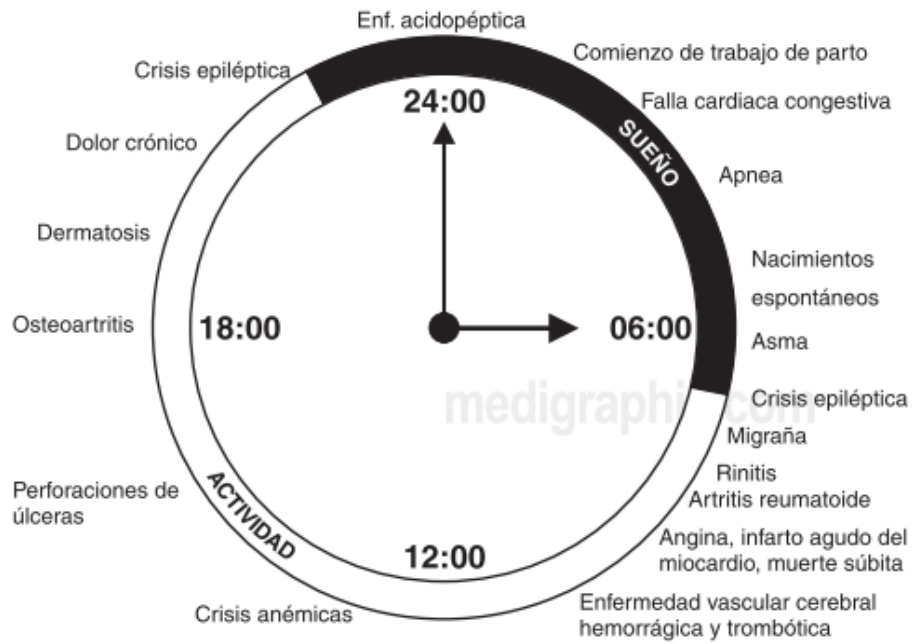
Los mismos autores afirman que diversos estudios han informado que diferentes variables fisiológicas de la piel, entre ellas: la pérdida de agua transepidermial, la permeabilidad de la piel, los niveles de pH superficial, tasa de flujo sanguíneo, así como la temperatura presentan ritmicidad circadiana. En el caso de la tasa de flujo sanguíneo esta es más baja en la mañana y más alta durante la tarde, presentando un segundo pico en horas avanzadas de la noche. (Chang & Chiang, 2016, p. 4; Mehling & Fluhr, 2006, p. 184)

Por otra parte también la melatonina presente en la piel posee efectos inmunomoduladores, antioxidantes y antiinflamatorios. Esta hormona secretada por la glándula pineal presenta un aumento en la concentración de manera circadiana, que se da poco después del anochecer, lo cual podría mejorar la inflamación a nivel epitelial. Sumado a esto se comenta que estudios realizados en ratones ha demostrado que la melatonina suprime el desarrollo de la dermatitis atópica, mediante la reducción sérica de IgE y la producción de interleuquinas. (Chang & Chiang, 2016, pp. 4-5)

Con base en lo anteriormente descrito se puede decir que a manera general las dermatitis alérgicas presentan una exacerbación de sus síntomas inflamatorios y pruriginosos en las primeras horas de la noche, que son el resultado de diversos cambios fisiológicos circadianos como los son el aumento de los niveles de histamina y la disminución de la acción antiinflamatoria por parte del cortisol en horas de la noche.

En la siguiente figura se puede observar la relación que existe entre las horas del día y la manifestación de ciertas enfermedades, de acuerdo a su cronopatología y los ritmos biológicos relacionados con estas. Mostrando así, de una forma más simple lo antes mencionado en la sección de cronopatología, siendo de mayor interés los horarios señalados para las patologías alérgicas descritas.

**Figura 12. Diagrama de Cronopatología**



Fuente: Castellanos et al, 2007, p. 240

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque**

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo, ya que cuenta con las características descritas por Hernández, Fernández y Baptista (2014) “el enfoque cuantitativo utiliza la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico, con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías” (p.4)

Esta investigación utilizó el enfoque cuantitativo, y se hizo uso de este, para realizar una evaluación numérica y estadística de la determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos, consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017.

Según lo comentado por Hernández *et al* (2014), la investigación cuantitativa se basa en la recolección de datos, que a su vez se justifica en la medición de variables. La recolección de estos datos se debe realizar mediante el uso de instrumentos estandarizados y aceptados por una comunidad científica. (p.5)

Con base en lo anterior, para este análisis numérico, se procedió a cuantificar las respuestas que dieron los pacientes y regentes farmacéuticos a las preguntas que se les hizo mediante los instrumentos, las cuales obedecen a las distintas variables de interés para esta investigación. Al finalizar el análisis estadístico, este arrojó los resultados de cómo son abarcados los aspectos cronofarmacológicos de los antialérgicos por parte de los regentes farmacéuticos para con sus pacientes, y como a su vez los pacientes cumplen o no la cronofarmacoterapia.

### **Diseño**

Para el desarrollo de una investigación es de vital importancia describir detalladamente el diseño que se implementó para llegar a abarcar los objetivos propuestos. La definición de diseño de una investigación según Hernández *et al* (2014) es “Plan o estrategia que se desarrolla para obtener la información que se requiere en una investigación.” (p.128)

Dentro del marco de una investigación de carácter cuantitativo, se pueden encontrar la investigación experimental y la no experimental. La investigación cuantitativa no experimental va a observar fenómenos tal y como sucedan en forma natural; en cuanto a las variables, el diseño no experimental, va a estudiarlas sin modificar o influir en ninguna de ellas, ya que las variables independientes ya sucedieron al igual que los efectos que estas están causando o causaron. (Hernández *et al*, 2014, pp 129 y 152)

En las investigaciones no experimentales los investigadores no va a ser los responsables de generar cualquier tipo de situación, sino más bien el investigador se limita a observar un fenómeno que se está dando, y sobre el cual él no tienen ninguna influencia. Según lo descrito anteriormente la presente investigación se realizó bajo la descripción de una investigación cuantitativa no experimental, ya que las variables no fueron manipuladas durante su desarrollo. (Hernández *et al*, 2014, p. 152)

A su vez Hernández *et al* (2014), establecen que una investigación de tipo no experimental puede subdividirse en transversal y longitudinal, básicamente dependiendo de tiempo que abarque la recolección de datos en la investigación. En el caso de esta investigación, se desarrolló bajo el eje transversal, ya que la recopilación de datos se realizará en un periodo breve de tiempo aproximadamente dos meses, en donde se analizarán las variables y su repercusión en un tiempo determinado. (p.154)

Por otra parte el diseño transversal se subdivide en tres categorías: exploratorios, descriptivos y correlacionales-causales. Según lo describe Hernández *et al* (2004), el objetivo de un diseño descriptivo es “indagar la incidencia de las modalidades o niveles de una o más variables en una población. (p 155) Y con respecto a sus procedimiento indican que “consiste en ubicar en una o diversas variables a un grupo de personas u otros seres vivos, objetos, situaciones, contextos, fenómenos, comunidades, etc., y proporcionar su descripción” (p. 155)

La presente investigación también posee un diseño descriptivo, en la cual se analizó, cómo es la distribución de las variables dentro de un sector de la población nacional. Por otra parte, la muestra abarca dos grupos de la población, uno de ellos correspondería a los pacientes que consumen fármacos antialérgicos en la zona este de la Gran Área Metropolitana, y el segundo grupo está conformado por los regentes farmacéuticos, que laboran en esta misma zona. Los cuales se analizaron en busca de la respuesta a la necesidad que se planteó en la presente investigación.

## **Muestra de investigación**

Este estudio se realizó en la parte este de la Gran Área Metropolitana (GAM). La GAM es la gran región metropolitana de Costa Rica que alberga a poco más de la mitad de la población, esta región se ubica en la parte central del país, y en ella se desarrolla la mayor cantidad de actividades económicas del país, parte de esa dominación, se debe a la presencia del gobierno central y sus múltiples instituciones. (Observatorio urbano UCR, 2016)

La GAM fue creada como un instrumento legal, para tratar de regular el desarrollo urbano que se venía dando en el Vale Central. Su extensión territorial abarca las 196 700 Ha, lo cual equivale al 3,83% de todo el territorio nacional, actualmente cuenta con 31 cantones y 164 distritos, ubicados en las provincias de San José, Heredia, Alajuela y Cartago. (Observatorio urbano UCR, 2016)

En el 3,8% del territorio nacional, la GAM concentra el 52,7% de la población total del país, según datos reportados por el Censo de Población y Vivienda del INEC, la GAM alberga a 2.268.248 persona para el 2011. El 45% de la población de la GAM se concentra en los cantones de San José (13%), Alajuela (11,4%), Desamparados (8,9%), Cartago (6,2%) y Heredia (5,6%).

La muestra a estudiar se ubica en la provincia de San José, la cual conforma la parte este de la GAM, dentro de los cantones de San José que forman parte de la GAM se encuentran: los cantones de San José, Escazú, Desamparados (parcialmente), Aserri (parcialmente), Mora (parcialmente), Goicoechea, Santa Ana, Alajuelita, Vázquez de Coronado (parcialmente), Tibás, Moravia, Montes de Oca y Curridabat. (Observatorio urbano UCR, 2016)

Por cuestiones de comodidad para la investigadora, la muestra se ubicó en los cantones de montes de Oca (distrito de San Pedro) y el cantón de Curridabat (distrito Curridabat). Según datos reportados por el INEC el Cantón de Montes de Oca reporta una población de 61661 personas y el Cantón de Curridabat 77028 personas en total para el 2016. (INEC, 2016)

Durante el desarrollo de esta investigación se analizaron dos muestras; una constituye los pacientes que acuden a farmacia de comunidad de San Pedro y Curridabat, en busca de fármacos antialérgicos en el periodo comprendido entre 5/12/2016 al 5/01/2017. Por otra parte la segunda muestra estuvo conformada por los regentes farmacéuticos que laboran en farmacias de comunidad de estos mismos lugares, la cual se calculará de forma probabilística mediante el del software

“STATS® 2.0”, herramienta recomendada en el libro Metodología de la Investigación de Roberto Hernández Sampieri.

Para esta determinación, una vez instalado el software se utilizó la opción Sample Size Determination, posteriormente se anotó el tamaño de la población de farmacias suministrado por el COLFAR; el cual fue de 42 farmacias en total, la desviación estándar máxima con la que desea trabajar (5%), el nivel de porcentaje estimado (50%) y finalmente el nivel de confianza requerido (95%). Una vez colocados los datos en el software este arrojó que el tamaño de la muestra con la que se debía trabajar era de 38 farmacias, número de farmacias a las que se acudió y donde se aplicó el instrumento elaborado (Ver Apéndice B) a 38 regentes farmacéuticos

## Variables

Una variable se define como aquellas propiedades que puede fluctuar y cuya variación es susceptible a observarse o medirse. El concepto de variable aplica para personas, objetos, fenómenos, datos de laboratorio, los cuales llegan a adquirir diversos valores respecto de la variable referida. La definición de variables es de gran importancia para poder evaluar los resultados de un proceso de investigación, a continuación se presentan el cuadro de las variables que se analizarán, y que se usarán como herramienta para abarcar cada uno de los objetivos específicos planteados, también se presenta la definición conceptual de cada una de las variables, la instrumentalización y la operacionalización de dichas unidades de análisis. (Hernández *et al*, 2014, p. 93)

**Tabla 3. Definición de variables utilizadas para la investigación**

<b>Objetivo 1</b>	Identificar las patologías alérgicas más comunes, así como los fármacos antialérgicos más consumidos por los pacientes.		
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Instrumentación</b>	<b>Operacionalización</b>
Sexo	División del género humano en dos grupos: hombre o mujer.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Item 1	Se determina la frecuencia absoluta y relativa del sexo, según las siguientes categorías:

			<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Femenino</li> <li>b) Masculino</li> </ul>
Edad	Cantidad de años reportados en el documento de identificación.	Encuesta número 1 Item 2	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la edad, según las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 18-30 años</li> <li>b) 31-40 años</li> <li>c) 41 -55 años</li> <li>d) Más de 56 años</li> </ul>
Factores que desencadenan reacciones alérgicas	Situaciones en las cuales aumenta la probabilidad de que se desencadene una reacción alérgica.	Encuesta número 1 Item 4	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de los factores que desencadenan reacciones alérgicas, según las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Humo</li> <li>b) Polvo</li> <li>c) Animales</li> <li>d) Alimentos</li> <li>e) Medicamentos</li> <li>f) Insectos</li> <li>g) Humedad</li> <li>h) Exposición al sol</li> <li>i) Al presentarse temperaturas altas o bajas</li> <li>j) Otros: _____</li> </ul>
Sintomatología alérgica más frecuentes	Señal o indicio referido de manera subjetiva por el enfermo cuando percibe algo anómalo en su organismo.	Encuesta número 1 Item 5	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la sintomatología alérgica más frecuente, según las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Estornudos</li> <li>b) Tos frecuente</li> <li>c) Secreción nasal</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>d) Obstrucción nasal</li> <li>e) Dificultad para respirar</li> <li>f) Lagrimeo</li> <li>g) Picazón de piel</li> <li>h) Irritación de ojos</li> <li>i) Enrojecimiento de la piel</li> </ul>
Época del año donde aumentan las alergias	Meses de año en donde las alergias son más frecuentes en la población.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Item 7	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de las épocas del año en donde aumentan las alergias, según las siguientes categorías: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Entre diciembre y abril.</li> <li>b) Entre mayo y agosto.</li> <li>c) Entre setiembre y noviembre.</li> <li>d) Persiste durante todo el año.</li> </ul>
Antialérgicos más consumidos	Nombre de las patentes de fármacos antialérgicos más consumidos por los pacientes.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Item 10 y 11	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de nombres de patentes de antialérgico utilizados, según las siguientes categorías: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Clorotrimetón</li> <li>b) Benadryl</li> <li>c) Bilaxten</li> <li>d) Loratadina</li> <li>e) Allegra</li> <li>f) Desloratadina</li> <li>g) Rupax</li> <li>h) Blaxitec</li> <li>i) Mailen</li> <li>j) Alerno</li> <li>k) Allegra D</li> <li>l) Talerdin</li> <li>m) Talerdín D</li> <li>n) Clarityne</li> </ul>

			<p>o) Xuzal p) Aerius q) Clarityne Cort r) Otros</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la razón por la cual los pacientes consumen un antialérgico específico, según las siguientes categorías:</p> <p>a) Publicidad. b) Prescripción médica. c) Se lo recomendó un amigo o conocido. d) Se lo recomendó alguien de su familia. e) Recomendación por parte del personal de la farmacia. f) Recomendación del farmacéutico.</p>
<b>Objetivo 2</b>	Conocer el momento del día en que han sido indicados los fármacos antialérgicos al paciente por parte del médico o farmacéutico		
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Instrumentación</b>	<b>Operacionalización</b>
Consulta médica	Corresponde a la atención brindada por el médico a un paciente, sea este ambulatorio u hospitalizado. Esta atención incluye desde diagnóstico, alternativas de tratamiento e inquietudes que presente	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Items 14 y 15	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de sobre la consulta a médicos acerca del horario en que el paciente debe tomar su tratamiento antialérgico, según las siguientes categorías:

	el paciente. (Guzmán, Vázquez y Alveano, 2004, p. 24)		<p>a) Si b) No</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa, acerca las razones por las cuales los pacientes no llegan a consultar con el médico, el horario en el que debe tomarse su tratamiento antialérgico, según las siguientes categorías:</p> <p>a) Le da pena preguntar. b) Se le olvidó preguntar durante la consulta. c) Otra persona que no sea profesional en salud, se la ha dicho anteriormente. d) Es la primera vez que lo va a consumir, pero usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)</p>
Atención farmacéutica	Función inherente al fármaco con propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Items 16, 19 y 20	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la indicación del horario para tomarse el tratamiento por parte del fármaco, según las siguientes categorías:

			<p>a) Nunca b) A veces c) Siempre</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de cantidad de dosis y horario que ha recomendado el farmacéutico, según las siguientes categorías:</p> <p>a) Una vez al día, en la mañana b) Una vez al día, en la noche. c) Dos veces al día, en la mañana y en la noche d) Una vez al día, cuando usted se sienta con síntomas</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa referente la educación brindada por el farmacéutico sobre la importancia del horario recomendado para la administración de fármacos antialérgicos, según las siguientes categorías:</p> <p>a) Si b) No</p>
Factores por los que el paciente no solicita educación sobre su tratamiento	Situaciones por las cuales los pacientes no le piden al farmacéutico información sobre cómo tomar su tratamiento	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.  Items 17 y 18	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de consulta por parte del paciente sobre el horario en el

			<p>que se debe tomar el tratamiento , según las siguientes categorías:</p> <p>a) Si b) No</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de las razones por las cuales, el paciente no pide información sobre el horario en que debe tomar su tratamiento, según las siguientes categorías:</p> <p>a) Le da pena preguntar. b) Otra persona que no sea profesional en salud, se la ha dicho anteriormente c) Usted sabe el horario en que debe tomárselo, pues lo consume frecuentemente d) Es la primera vez que lo va a consumir, pero usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)</p>
<b>Objetivo 3</b>	Establecer la relación entre el momento del día que consumen los pacientes los fármacos antialérgicos y la mejoría de los síntomas que presentan.		
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Instrumentación</b>	<b>Operacionalización</b>
Profesión	Actividad habitual de una persona, generalmente para la que	Encuesta número 1 aplicada a pacientes.	No aplica

	se ha preparado, que al ejercerla, tiene derecho a recibir una remuneración o salario.	Item 3	
Ritmo circadiano de la histamina	Corresponde a aquellas oscilaciones de la actividad de la histamina en un intervalo temporal regular de 24 horas.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes. Item 6	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de los momentos del día en donde la sintomatología alérgica del paciente empeora, según las siguientes categorías: a) 6 am - 11 am b) 11 am - 4 pm c) 4 pm - 8 pm d) 8 pm - 6 am
Adherencia al tratamiento	Corresponde al cumplimiento del tratamiento; lo cual incluye tomar la medicación de acuerdo con la dosificación y el régimen establecido, así como la persistencia al tomar la medicación a lo largo del tiempo.	Encuesta número 1 aplicada a pacientes. Items 8, 12 y 13	Se determina la frecuencia absoluta y relativa del momento en que el paciente toma su tratamiento, según las siguientes categorías:  a) Lo tomo únicamente cuando manifiesto los síntomas b) Lo tomo diariamente aunque no presente síntomas  Se determina la frecuencia absoluta y relativa de las razones por las que incumple el tratamiento el paciente, según las siguientes categorías:  a) Se le olvidó

			<p>b) Su horario de trabajo se lo dificulta</p> <p>c) El tratamiento le resulta muy costoso</p> <p>d) Le produce muchas reacciones adversas</p> <p>e) Ya con las dosis anteriores sintió una mejoría</p> <p>f) No obtuvo la mejoría que esperaba al tomar el tratamiento.</p> <p>g) Otros: _____</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la eficacia del tratamiento, según las siguientes categorías</p> <p>a) Mal (se continua sintiendo igual que antes de tomas el medicamento)</p> <p>b) Regular (le hace efecto, pero la mejoría se va rápido)</p> <p>c) Bien (le hace el efecto durante un tiempo largo del día)</p> <p>d) Excelente (su mejoría es significativa y de larga duración, cumple con sus expectativas y necesidades)</p>
Cronofarmacología de los antialérgicos	Aplicación de tratamiento antialérgico a los pacientes en función de su ritmo	Encuesta número 1 aplicada a pacientes. Items 9, 21 y 22	Se determina la frecuencia absoluta y relativa del momento del día en que el paciente toma su

	<p>biológico de la histamina.</p>	<p>tratamiento, según las siguientes categorías</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) En el transcurso de la mañana</li> <li>b) En el transcurso de la tarde</li> <li>c) En el transcurso de la noche</li> </ul> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de las razones de incumplimiento del horario recomendado por el farmacéutico, según las siguientes categorías</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Se le olvidó el horario</li> <li>b) Su horario de trabajo se lo impide</li> <li>c) El horario no lo considera relevante, mientras usted cumpla con la dosis, todo estará bien</li> <li>d) Si sabe el horario, pero usualmente toma el medicamento cuando se agrava sus síntomas</li> </ul> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la opinión sobre la relación que existe entre el horario del tratamiento y la mejoría de los síntomas, según las siguientes categorías</p>
--	-----------------------------------	---

			a) Si b) No
<b>Objetivo 4</b>	Identificar el conocimiento que poseen los regentes farmacéuticos de la zona este del Gran Área Metropolitana sobre la ritmos biológicos y cronofarmacología de los fármacos antialérgicos.		
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Instrumentación</b>	<b>Operacionalización</b>
Características del regente farmacéutico	Corresponde a todas aquellas variables específicas de cada uno de los regentes farmacéuticos	Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.  Items 1, 2, 3 y 4	Se determina la frecuencia absoluta y relativa de edad de los regentes farmacéuticos, según las siguientes categorías  a) 18-30 años b) 31-40 años c) 41-55 años d) Más de 56 años  Se determina la frecuencia absoluta y relativa del sexo, según las siguientes categorías  a) Femenino b) Masculino  Se determina la frecuencia absoluta y relativa de los años de graduado, según las siguientes categorías  a) Menos de 1 año b) 1-5 años c) 6-10 años d) 11-15 años e) 16-20 años f) Más de 20 años

			<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la cantidad de años como regentes farmacéuticos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Menos de 1 año  b) 1-5 años  c) 6-10 años  d) 11-15 años  e) 16-20 años  f) Más de 20 años</p>
Conocimiento sobre cronobiología	<p>Estudio de la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos. (Tamosiunas &amp; Toledo, 2010, p. 65)</p> <p>“Corresponde a la ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización”  Castellanos et al, 2007, p.238)</p>	<p>Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.</p> <p>Item 5</p>	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa del concepto de cronobiología, según las siguientes categorías</p> <p>a) Variaciones temporales de un organismo ligadas al número o afinidad de receptores, de canales, transportadores o enzimas en la o las estructuras efectoras, o inclusive a variaciones temporales rítmicas en las concentraciones de las sustancias endógenas</p> <p>b) Es el estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo</p>

			<p>biológico del individuo</p> <p>c) Estudia la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos</p>
<p>Conocimiento sobre ritmos biológicos</p>	<p>“El ritmo biológico es una variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones.” (Raimberg (1999), citado por Tamosiunas y Toledo. 2010)</p> <p>Los ritmos biológicos se dividen en tres tipo de acuerdo a su duración:</p> <p>Ultradianos: menos de 24 horas, como el funcionamiento celular, latido cardiaco, o las ondas cerebrales.</p> <p>Circadianos: 24 horas de duración, ejemplos de estos son: sueño / vigilia, cambios en los componentes sanguíneos, en las hormonas o en la temperatura corporal.</p>	<p>Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.</p> <p>Items 6, 7, 8, 9, 10 y 11</p>	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa del concepto de ciclo infradiano, según las siguientes categorías</p> <p>a) Presenta una duración mayor a 24 horas</p> <p>b) Presenta una duración inferior a 24 horas</p> <p>c) Presenta una duración igual a 24 horas</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de ejemplos de ciclos infradianos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Ciclo de vigilia-sueño</p> <p>b) Liberación de cortisol</p> <p>c) Sistema de renina-angiotensina-aldosterona.</p> <p>d) Ciclo menstrual</p>

	<p>Infradianos: Más de 24 horas. Incluyen los Circaseptianos ( 7 días ), Circamensuales (30 días)</p> <p>(Ibarra, 2014, p.133)</p>		<p>e) Regulación frecuencia cardiaca</p> <p>f) Liberación de catecolaminas</p> <p>g) Regulación de la frecuencia cardiaca</p> <p>h) Liberación de histamina</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa del concepto de ciclos ultradianos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Presenta una duración mayor a 24 horas</p> <p>b) Presenta una duración inferior a 24 horas</p> <p>c) Presenta una duración igual a 24 horas</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de ejemplos de ciclos ultradianos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Ciclo de vigilia-sueño</p> <p>b) Liberación de cortisol</p> <p>c) Sistema de renina-angiotensina-aldosterona.</p> <p>d) Ciclo menstrual</p> <p>e) Regulación frecuencia cardiaca</p>
--	--	--	---

		<p>f) Liberación de catecolaminas</p> <p>g) Regulación de la frecuencia cardiaca</p> <p>h) Liberación de histamina</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa del concepto de ciclos circadianos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Presenta una duración mayor a 24 horas</p> <p>b) Presenta una duración inferior a 24 horas</p> <p>c) Presenta una duración igual a 24 horas</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de ejemplos de ciclos circadianos, según las siguientes categorías</p> <p>a) Ciclo de vigilia-sueño</p> <p>b) Liberación de cortisol</p> <p>c) Sistema de renina-angiotensina-aldosterona.</p> <p>d) Ciclo menstrual</p> <p>e) Regulación frecuencia cardiaca</p> <p>f) Liberación de catecolaminas</p>
--	--	--

			<p>g) Regulación de la frecuencia cardiaca</p> <p>h) Liberación de histamina</p>
Conocimiento sobre cronofarmacología	<p>“Corresponde al tratamiento de un paciente de acuerdo al reloj biológico mensual, estacional o anual de una persona, con el fin de maximizar los beneficios para la salud y reducir al mínimo efectos adversos” (Bairy, 2013, p. 545)</p>	<p>Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.</p> <p>Items 12 y 17</p>	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa del concepto de cronofarmacología, según las siguientes categorías</p> <p>a) Ciencia que desarrolla y aplica métodos estadísticos y matemáticos para caracterizar, comprender y predecir la farmacocinética y farmacodinámica</p> <p>b) Es el estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo biológico del individuo</p> <p>c) Estudia la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de la relación hora de administración</p>

			<p>y resultado terapéutico, según las siguientes categorías</p> <p>a) Si b) No</p>
<p>Aplicación de la cronofarmacología de fármacos antialérgicos.</p>	<p>Tomando con referencia los ciclos biológicos de las patología alérgicas, y aplicación de estos, a la hora de indicar el horario más óptimo para administrar el tratamiento antialérgico.</p>	<p>Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.</p> <p>Items 14 y 15</p>	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de recomendación de dosis y horario de fármacos antihistamínicos de primera generación, según las siguientes categorías</p> <p>a) Una vez al día, en la primeras horas de la mañana b) Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm aproximadamente) c) Dos veces al día, en la mañana y en la noche d) Una vez al día, cuando se sienta con síntomas e) Tres veces al día</p> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de recomendación de dosis y horario de fármacos antihistamínicos de segunda y tercera generación, según las siguientes categorías</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Una vez al día, en la primeras horas de la mañana</li> <li>b) Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm aproximadamente)</li> <li>c) Dos veces al día, en la mañana y en la noche</li> <li>d) Una vez al día, cuando se sienta con síntomas</li> <li>e) Tres veces al día</li> </ul>
<p>Conocimiento sobre el ritmo circadiano de las patologías alérgicas.</p>	<p>El ritmo circadiano de la histamina presenta mayor acción durante horas de la noche (11 pm) (Martínez &amp; Corominas, 2005, p. 234)</p>	<p>Encuesta número 2 aplicada a regentes farmacéuticos de San Pedro de Montes de Oca y Curridabat.  Items 13 y 16</p>	<p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de ciclo circadiano de patologías alérgicas, según las siguientes categorías</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 6 am --11 am</li> <li>b) 11 am – 4 pm</li> <li>c) 4 pm – 8 pm</li> <li>d) 8 pm – 6 am</li> </ul> <p>Se determina la frecuencia absoluta y relativa de sintomatología de patologías alérgicas, según las siguientes categorías</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>e) 6 am --11 am</li> <li>f) 11 am – 4 pm</li> <li>g) 4 pm – 8 pm</li> <li>h) 8 pm – 6 am</li> </ul>

## **Instrumentos**

Durante el desarrollo de una investigación se debió recopilar datos, obtenidos a partir de un instrumento y este a su vez debió cumplir con tres características básicas: confiabilidad, validez y objetividad. La confiabilidad el instrumento se refiere, a que este puede ser aplicado varias veces a un mismo individuo y se va a obtener siempre el mismo resultado. (Hernández *et al*, 2014, p. 206)

Los instrumentos escogidos son cuestionarios, ya que estos al ser contestados directamente por los individuos que constituyen la muestra, va a dar mayor objetividad a la investigación, puesto que de esta forma, se le proporciona al instrumento permeabilidad a la posible influencia de los sesgos o tendencias del investigador. (Hernández *et al*, 2014, p. 207)

En el caso del cuestionario 1, dirigido a pacientes, cuenta con preguntas cerradas y abiertas, en el caso del cuestionario 2, aplicado a regentes de farmacias de comunidad está diseñado únicamente con preguntas cerradas. Las preguntas cerradas le proporcionan más facilidad a la hora de contestar a la muestra, pero por otra parte las preguntas abiertas suelen ser de gran importancia para el investigador, ya que le proporciona información muy valiosa y útil. (Hernández *et al*, 2014, p.221)

La validez de un instrumento consiste, en que este sea capaz de medir en realidad, las variables que se quieren medir por parte del investigador. Para la validación de los instrumentos, en el caso del cuestionario 1, se aplicó a 10 pacientes que consuman antialérgicos, los cuales son parte de la población de interés pero no constituyen parte de la muestra. Por otra parte el cuestionario número 2, se les aplicó tres regentes farmacéuticos de farmacias de comunidad, que al igual que en el caso del cuestionario 1, no forman parte de la muestra de interés. (Hernández *et al*, 2014, p. 201)

En el proceso de validación también se contó con el criterio de los jueces expertos del área de fisiología y atención farmacéutica: Dr Honorio Pérez y la Dra Karen Viquez, quienes revisaron los instrumentos con el fin de determinar si era necesario la incorporación de otras preguntas o la eliminación de alguna de ellas.

## **Proceso de recolección de datos**

La base teórica de esta investigación se sustentó mediante bibliografía electrónica de libros, artículos de revistas reconocidas con salud, así como bases de datos. La búsqueda se realizó de forma continua a lo largo de todo el período de la investigación, con el fin de obtener un sustento teórico sólido con la información más reciente sobre la temática a investigar.

Una vez planeados los objetivos de la investigación se procedió a determinar las variables de interés, así como su definición, instrumentación y operacionalización, para esto se elaboraron dos cuestionarios, uno dirigido a pacientes y otro a regentes de farmacéuticos que laboran en farmacia de comunidad. Una vez confeccionados se someterán a la revisión por parte de dos expertos en materia de fisiología y atención farmacéutica.

En segunda instancia se procedió a validar los instrumentos, por parte de 10 pacientes que consumen antialérgico en el caso del cuestionario 1 y por tres regentes farmacéuticos de farmacias de comunidad en el caso del cuestionario número 2. Una vez validados los instrumentos se procederá a aplicarlos a las muestras de interés.

## **Método de análisis**

Se realizó un análisis estadístico de frecuencia relativa y absoluta para cada una de las variables planteadas, se dispuso del programa Excel para realizar la distribución de variables en tablas, y desarrollar el análisis estadístico; y a partir de este, se presentaron los resultados por medio de gráficas e histogramas.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

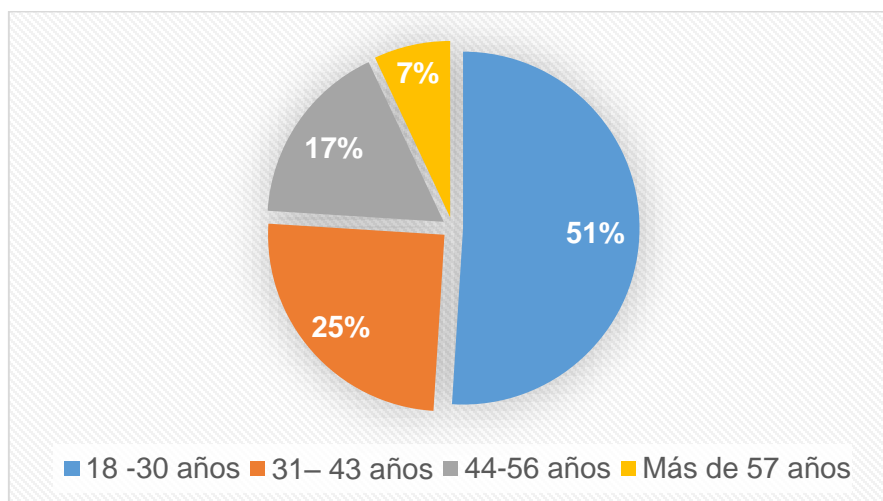
A partir de la información recolectada, con la ayuda de los instrumentos aplicados a pacientes que acudieron a comprar medicamentos para sus alergias en farmacias de comunidad y a regentes farmacéuticos de los cantones de Curridabat y San Pedro de la zona este de Gran Área Metropolitana, se muestran los resultados obtenidos.

**Tabla 4. Edad de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
<b>18- 30 años</b>	51	51%
<b>31- 43 años</b>	25	25%
<b>44- 56 años</b>	17	17%
<b>Más de 57 años</b>	7	7%
<b>Total</b>	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 13. Edad de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**



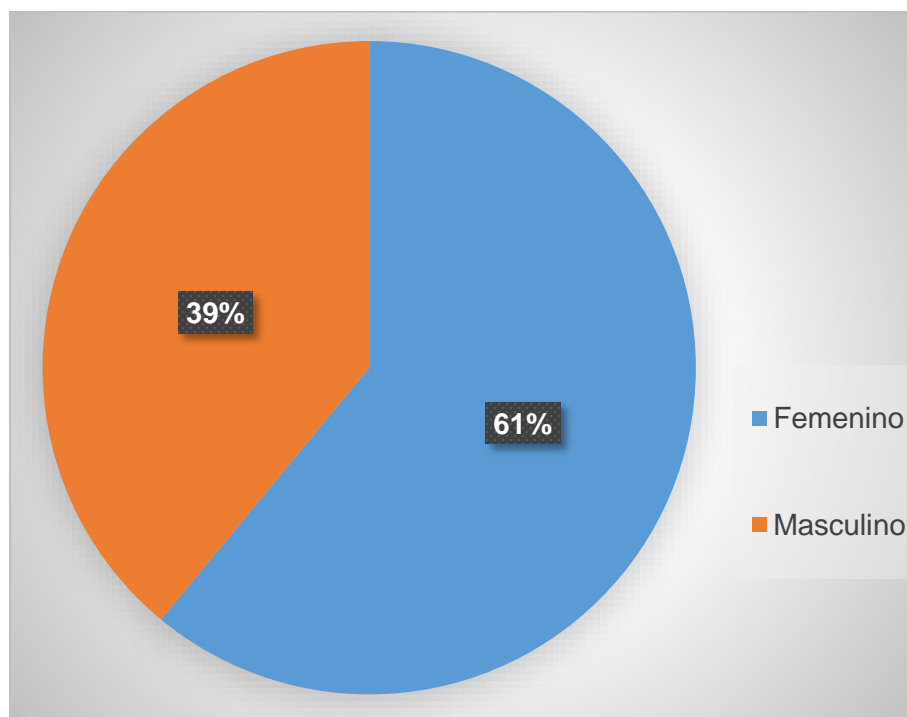
Fuente: Tabla 4 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Tabla 5. Sexo de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Femenino	61	61%
Masculino	39	39%
Total	100	100%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 14. Sexo de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**



Fuente: Tabla 5 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Según los resultados mostrados en la tabla 4, se puede observar como el grupo etario más numeroso de pacientes en el área de Curridabat y San Pedro que acuden a farmacias de comunidad para adquirir su tratamiento antialérgico, fue la población entre 18 a 30 años con un 51% del total de los encuestados. Otro porcentaje importante fue el que presentó el grupo etario entre 31 a 43 años con un 26%, por otra parte los pacientes con una edad mayor a 57 años corresponde al grupo minoritario con un 7%.

Como se puede apreciar la población que se ve más afectada por las patologías alérgicas de esta zona, lo constituyen en su mayoría pacientes jóvenes, Según lo menciona Angulo, Partida, Romero, Martínez, Díaz y Bautista (2015) las enfermedades alérgicas se han convertido en un padecimiento de carácter crónico, que cada día es mucho más frecuente y que pueden manifestarse desde edades tempranas a partir de la infancia (p.41).

Las poblaciones que se ubican entre este rango de edad desde los 18 hasta las 43 años, corresponden al grupo más económicamente productivo para un país. Se debe considerar que en muchas ocasiones la complicación de un cuadro alérgico puede llevar a la incapacitación de la persona, los cuadros alérgicos desde la perspectiva económica, son una patología que genera pérdidas a nivel nacional, debido al eventual ausentismo laboral.

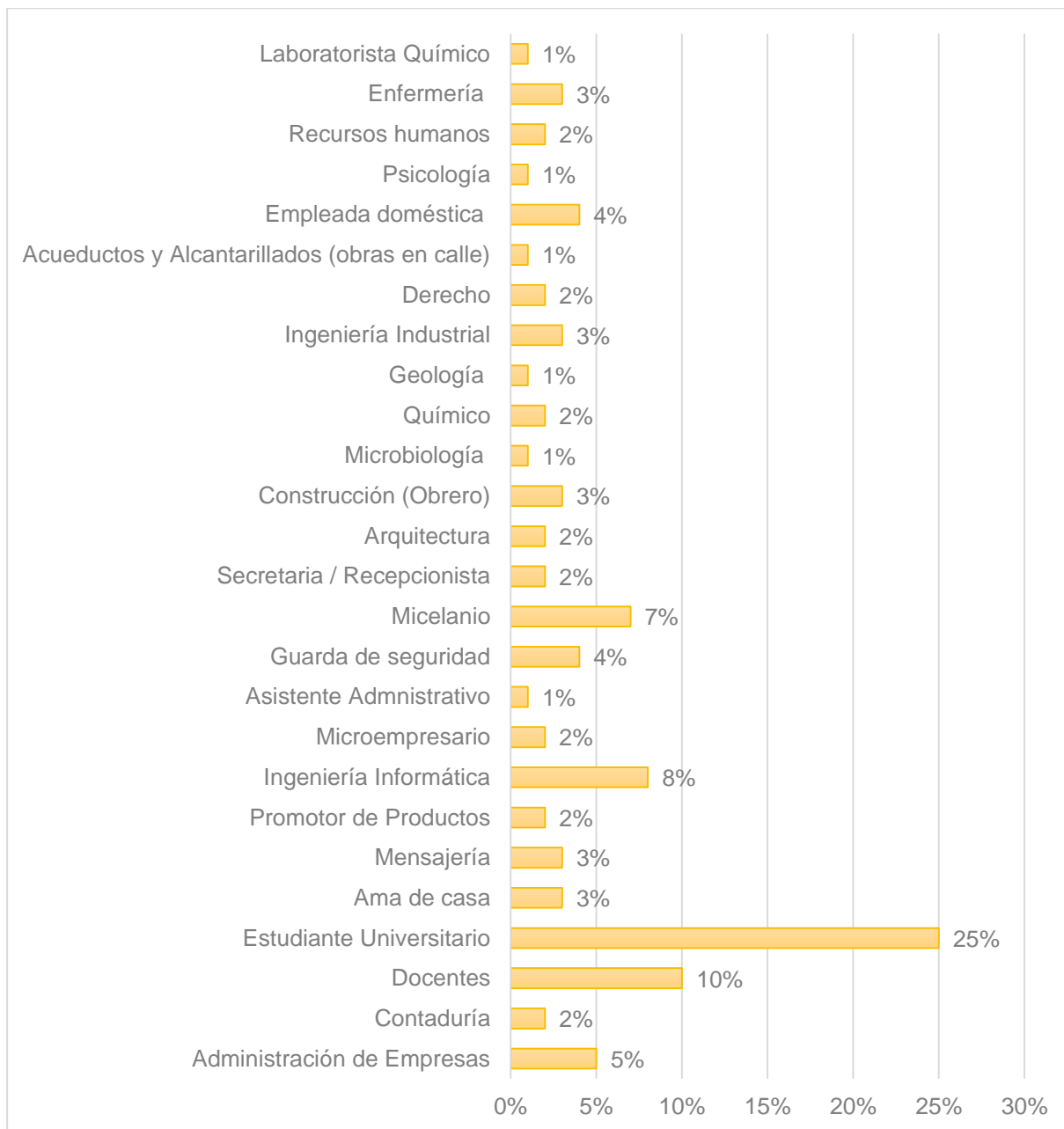
Con respecto al sexo, en la figura 14 se puede apreciar cómo la población femenina posee el mayor porcentaje con un 61%, sin embargo no existe una diferencia tan marcada respecto al porcentaje de hombre (39%). Con esto se puede decir que las patologías alérgicas afectan significativamente tanto a hombre como mujeres. Por otra parte, debido a un rasgo cultural las mujeres tienden a estar más pendientes de su salud que en el caso de los hombres, este constituye un factor importante a considerar en la diferencia entre los porcentajes.

**Tabla 6. Profesión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**

<b>Categorías</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
Administración de Empresas	5	5%
Contaduría	2	2%
Docentes	10	10%
Estudiante Universitario	25	25%
Ama de casa	3	3%
Mensajería	3	3%
Promotor de Productos	2	2%
Ingeniería Informática	8	8%
Microempresario	2	2%
Asistente Administrativo	1	1%
Guarda de seguridad	4	4%
Misceláneo	7	7%
Secretaria / Recepcionista	2	2%
Arquitectura	2	2%
Construcción (Obrero)	3	3%
Microbiología	1	1%
Químico	2	2%
Geología	1	1%
Ingeniería Industrial	3	3%
Derecho	2	2%
Acueductos y Alcantarillados (obras en calle)	1	1%
Empleada doméstica	4	4%
Psicología	1	1%
Recursos humanos	2	2%
Enfermería	3	3%
Laboratorista Químico	1	1%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,00%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 15. Profesión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**



**Fuente: Tabla 6 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017**

De acuerdo con los pacientes encuestados como lo muestra la tabla 6, el mayor porcentaje de pacientes son estudiantes universitarios con un 25%, el 10% corresponde a docentes, y las otras dos ocupaciones con mayor porcentaje fueron: los ingenieros informáticos y los misceláneos con un 8% y 7% respectivamente. En las demás profesiones se observa un comportamiento muy homogéneo, pero como se puede apreciar en la figura 15, existe una gran variedad de profesiones dentro de los pacientes alérgicos de la zona de Curridabat y San Pedro.

El alto porcentaje de estudiantes universitarios, se ve atribuido a que en la zona de San Pedro se encuentran varios centros de educación superior entre ellos: universidad de Costa Rica, universidad Latina, universidad Fidélitas y universidad Americana (UAM). Esto hace que mucha de la población de este sector sea joven; ya sea que viven cerca de las universidades o que vienen desde otros lugares, pero debido a que pasan la mayor parte del día en la universidad, hace que este tipo de población visiten las farmacias de comunidad cercanas al centro educativo.

Al igual en el caso de los docentes, estos muestran un porcentaje alto ya que en estos cantones se cuenta con gran cantidad de centros educativos públicos y privados de educación primaria y secundaria. En el caso de los ingenieros informáticos, gran cantidad de bancos o empresas que requieren de este tipo de servicios se encuentra en esta zona. Es importante mencionar, que este tipo de personas pasan todas sus horas laborales bajo aires acondicionados, debido a que las computadoras y servidores deben estar a temperaturas bajas.

Los aires acondicionado generan un tipo de reciclaje del aire, lo cual provoca que el ambiente en donde la persona alérgica esta la mayor parte del día, se encuentra recirculando polvo y demás alérgenos presentes en el ambiente. Esto en muchos casos lleva a alergias asociadas al lugar de trabajo del paciente.

Carazo, Fernández, Gonzáles y Rodríguez (2013) comentan que la ventilación en un edificio puede ser inadecuada, debido a que en muchos casos proporcionan un volumen insuficiente de aire, recirculación y deja sectores con muy poca ventilación a causa de una incorrecta ubicación. Así también mencionan sobre un estudio realizado en 97 edificios en Estados Unidos, en el cual se observó que los sistemas de ventilación mostraban un mantenimiento deficiente, y que esto llevaba a un aumento en los síntomas a nivel respiratorio, ocular y cutáneo. (p.23)

Los mismos autores afirman, que la contaminación presente en los aires acondicionados, tiene una relación con múltiples enfermedades de tipo respiratorio, entre ellas: asma, EPOC, infecciones respiratorias y rinitis. (Carazo et al, 2013, p. 25)

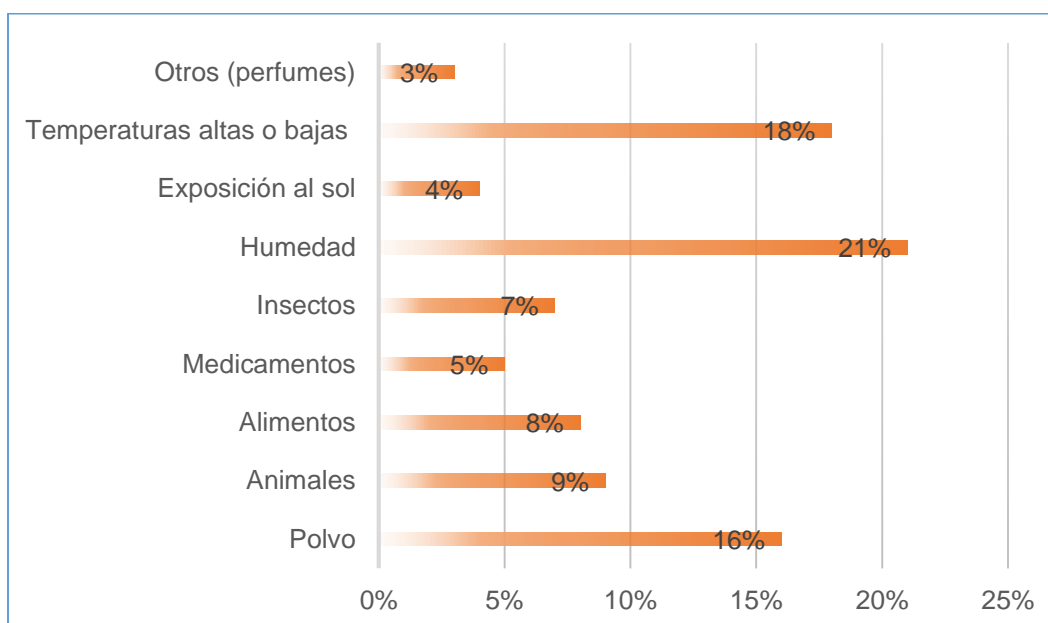
En el caso de las personas que se dedican a labores de limpieza como amas de casa, empleadas domésticas y misceláneos, también tienen factores de riesgo debido al oficio que desempeñan; ya que este tipo de personas siempre están en contacto con polvo, ácaros, animales debido a sus labores diarias. Por otra parte, aquellos pacientes que desempeñan trabajos como construcción, mensajería y guarda de seguridad también presentan factores de riesgo, ya que su trabajo demanda que estén todo el día en contacto con la contaminación del aire, polvo, polen y humo; mostrándose de esta manera propensos ante tantos alérgenos.

**Tabla 7. Alérgenos a los que presentan susceptibilidad los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Humo	31	9%
Polvo	57	16%
Animales	32	9%
Alimentos	29	8%
Medicamentos	20	5%
Insectos	26	7%
Humedad	75	21%
Exposición al sol	15	4%
temperaturas altas o bajas	63	18%
Otros (perfumes)	10	3%
<b>Total</b>	<b>358</b>	<b>100%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 16. Alérgenos a los que presentan susceptibilidad los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**



Fuente: Tabla 7 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Con respecto a los alérgenos que presentan sensibilidad los pacientes encuestados, al ser una pregunta con opción de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa, en base en el total de respuestas las cuales fueron de 358. Como lo muestra la tabla 7 la causa de alergias con mayor prevalencia entre la población fue la humedad con un 21%, en un segundo lugar se encuentran los cambios de temperaturas altas y bajas con un 18%, y un tercer lugar para el polvo con un 16%. Por otra parte los animales, alimentos, insectos, medicamentos, exposición al sol y los perfumes presentaron los porcentajes más bajos con 9%, 8%, 7%, 5%, 4% y 3% respectivamente.

La sensibilización a agentes alérgicos por parte de los individuos, dependen de dos factores: el factor genético o hereditario transmitido por sus padres y por otro lado se habla de la interacción que tiene el individuo con el medio ambiente inmediatamente cercano a él. (Angulo et al, 2015, p. 41)

En los últimos años se ha visto un aumento considerable en la incidencia de las alergias debido a una mayor carga alérgica en el ambiente, entre otras causas se cree que está implicado el aumento de la contaminación. Según lo menciona la Organización Mundial de las Alergias (WAO) en su libro blanco sobre alergias; los estudios epidemiológicos reportados en distintos países muestran que la contaminación intramuros y extramuros afecta la salud respiratoria, causando un aumento en la prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas en general. (Pawankar et al, 2013, p.14)

Tomando en cuenta el factor de contaminación del medio, en que se desarrolla esta población de pacientes va a traer consigo mayor carga de alérgenos, considerando que en el GAM se encuentra la mayor concentración de actividades económicas y desarrollo industrial del país; debido a esto el nivel de contaminación es bastante elevado, en comparación a pacientes alérgicos que vivan en zonas rurales o menos industrializadas.

En Polonia se realizó un estudio sobre la epidemiología de patologías alérgicas en zonas rurales en comparación con las zonas urbanas. Y a raíz de este estudio los resultados mostraron como hay mayor incidencia de condiciones alérgicas en la población urbana de esa nación. Además se encontró que la rinitis alérgica afecta (más de 1,5 veces) a la proporción de la población urbana en comparación con las regiones rurales evaluadas. (Krzych-Fatta et al, 2016, p. 361)

En el caso de los resultados reportados, la humedad se presenta como el agente alérgeno más importante entre la población encuestada; en el caso de la humedad esta trae consigo la contribución de las condiciones para la proliferación de otros agentes como los hongos y ácaros en las viviendas. Por otra parte el segundo agente más importante entre esta población se encuentra los cambios de temperatura altos y bajos; en cuanto a los cambios climáticos que se están viviendo a nivel mundial, se puede ver como este factor ha tomado protagonismo en las causas de alergias sobre todo a nivel respiratorio. Con respecto al clima de nuestro país, se va visto como en la provincia de San José a nivel central se presentan días calurosos y noches frías y ventosas.

También este factor es de importante consideración en aquellas personas alérgicas que trabajan con aire acondicionado todo el día, y que al entrar y salir de la oficina genera un cambio de temperatura importante que puede detonar el inicio de los síntomas alérgicos. Con respecto al tercer agente alérgeno más importante se encuentra el polvo, tomando en cuenta el grado de contaminación de esta zona, así como condiciones ventosas que facilitan el transporte de este agente en el sector de San José, lo convierte en un agente alérgico de alta prevalencia entre este segmento de la población.

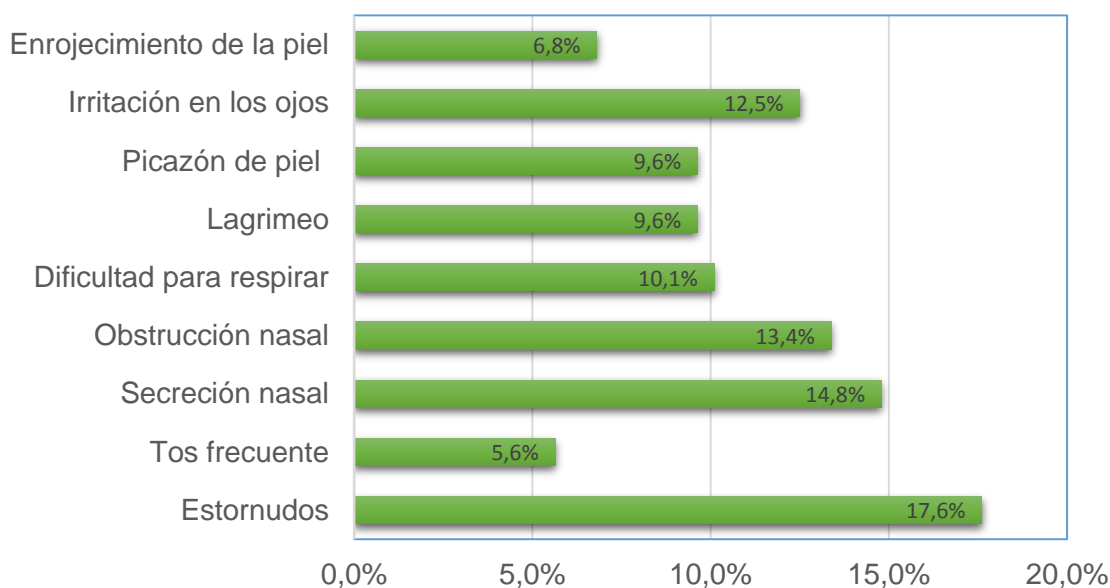
Así también haciendo referencia a la tabla 6, se puede apreciar cómo entre las entre los oficios de los pacientes encuestados se encuentra: misceláneos, amas de casa, guardas de seguridad, empleadas domésticas y obreros en construcción. Los cuales son oficios en donde la persona se encuentra en contacto constante con el polvo y contacto directo con el medio ambiente.

**Tabla 8. Síntomas alérgicos de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Estornudos	75	17,6%
Tos frecuente	24	5,6%
Secreción nasal	63	14,8%
Obstrucción nasal	57	13,4%
Dificultad para respirar	43	10,1%
Lagrimo	41	9,6%
Picazón de piel	41	9,6%
Irritación en los ojos	53	12,5%
Enrojecimiento de la piel	29	6,8%
Total	426	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 17. Síntomas alérgicos de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**



Fuente: Tabla 8 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La tabla 8 muestra los síntomas alérgicos reportados por los pacientes, al ser una pregunta con opción de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa, en base en el total de respuestas las cuales fueron de 426. Entre ellas se puede apreciar como el síntoma con mayor porcentaje fueron los estornudos con un 17,6%, seguido por la secreción nasal con un 14,8%, la obstrucción nasal con un 13,4% y la irritación de ojos con un 12,5%.

Estos síntomas obedecen a la rinitis alérgica o rinoconjuntivitis alérgica, que es cuando la rinitis se acompaña con irritación tanto de la mucosa nasal como ocular. La rinitis es una de las patologías alérgicas más común, y afecta entre un 10% y 30% de toda la población a nivel mundial, y su prevalencia sigue creciendo. A la rinitis alérgica se le atribuye gran cantidad de incapacidad tanto laboral como académica en el caso de niños y adolescentes; afectado la calidad de vida de las personas que la padecen. (Varona et al, 2014, p. 331)

Los síntomas de irritación de ojos y lagrimeo están presentes en un 12,5 % y un 9,6% de los pacientes, estos síntomas son asociados a la conjuntivitis alérgica o también a la rinoconjuntivitis, la cual se presenta cuando el mismo alérgeno genera una irritación tanto a nivel de la mucosa nasal como a nivel de la conjuntiva. Varona et al (2014) mencionan como síntomas de la rinoconjuntivitis: los estornudos, secreción nasal, picazón en la nariz acompañada de lagrimeo y picazón en los ojos. (p. 331)

En el caso de los síntomas de la tos y dificultad para respirar (disnea), presentaron un 5,6% y un 10,1%, Descritos en el marco teórico como síntomas característicos del asma bronquial. Según Longo et al (2012) la sintomatología del asma bronquial corresponde a: tos, así como sibilancias y dificultad respiratoria. Estos dos últimos son consecuencia de la broncoconstricción de vías aéreas, producto del edema de la pared bronquial (p. 2108)

Por otra parte Longo también hace referencia a algunos alérgenos característicos para el asma bronquial, entre ellos los ácaros presentes en el polvo doméstico y los sistemas de ventilación, así como la caspa de los animales. Este tipo de alérgenos se puede apreciar en la figura 16, donde el polvo presento un 16% de los pacientes y los animales un 9%. (Longo et al, 2012, p. 2103)

Otra tipo de alergia presente en la población de Curridabat y San Pedro es la dermatitis, ya que los síntomas de prurito y enrojecimiento de la piel tuvieron un 9,6% y 6,8% respectivamente. Concordando con la descripción de los síntomas que indican Grossman & Mattson (2014), en los

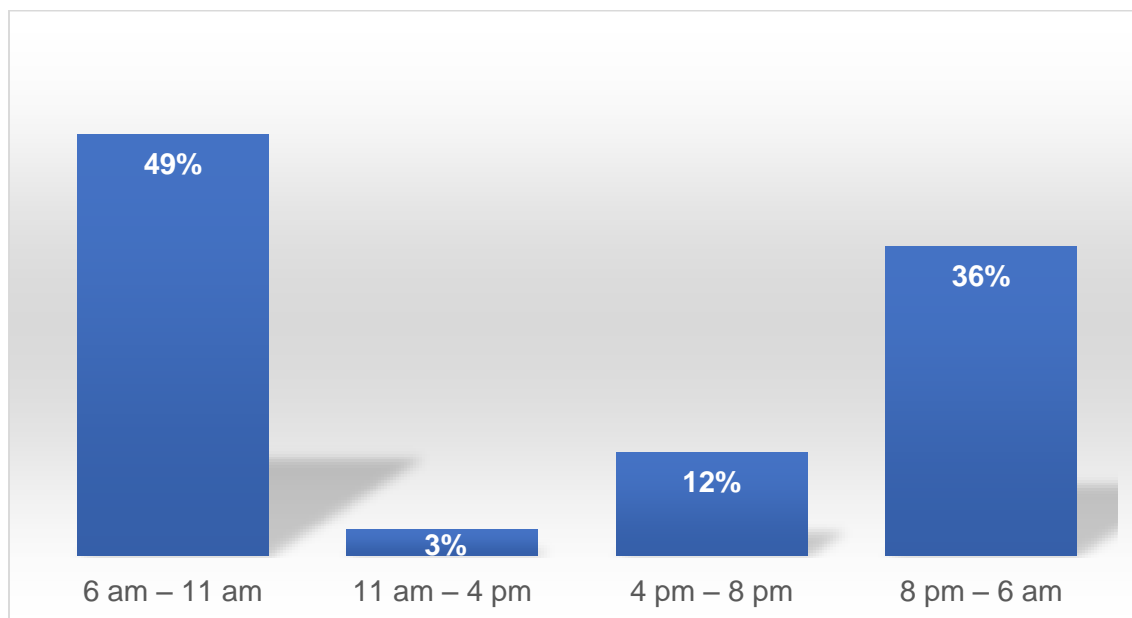
cuales se menciona: sequedad, eritema, inflamación, prurito. Además de estas lesiones algunos casos más severos podrían presentar también descamación de la piel y fisuras. (p.2811)

**Tabla 9. Momento del día en que se Exacerban los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
6 am – 11 am	64	49%
11 am – 4 pm	4	3%
4 pm – 8 pm	16	12%
8 pm – 6 am	48	36%
Total	132	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 18. Momento del día en que se Exacerban los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**



Fuente: Tabla 9 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La tabla 9 presenta los resultados referentes al momento del día en que se exacerbaban los síntomas alérgicos en los pacientes, al tratarse de una pregunta con opción de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa, con base en el total de respuestas estas son 132. Mostrando que un 49% de los pacientes reportó que sus síntomas se exacerbaban entre las 6.00 am y las 11.00 am, en segundo lugar, se tiene que un 36% presenta exacerbación de síntomas entre las 8.00 pm y las 6.00 am.

En el caso de los pacientes que presentan un aumento en la gravedad de los síntomas, entre las primeras horas del día (6.00 am -11.00 am), según lo muestran dos estudios mencionados en el marco teórico; corresponden a pacientes con rinitis alérgica. Nicholson y Bogie en 1973, en estudio realizado en pacientes británicos concluyen que los síntomas de rinitis alérgica prevalecen con mayor importancia antes del desayuno y en las primeras horas de la mañana. Años después en 1982 Binder, Holopainen y Malmberg realizan otro estudio con pacientes riníticos finlandeses, y en ellos también se mostró que los síntomas se agravaron por las mañanas. (Smolensky et al, 2007, p. 854)

Con base en los resultados de los pacientes, que presentaron exacerbación de síntomas entre las 8.00 pm y las 6.00 am, se puede decir que son pacientes asmáticos. Esto tomando como referencia los estudios realizados en la dinámica del proceso cronopatológico del asma bronquial, en los cuales se ha mostrado que la disnea, opresión de pecho, sibilancias y la tos se exacerbaban en horas de la madrugada. (Burioka et al, 2010, pp. 979-980). Durrington et al (2015) hacen referencia a que el asma bronquial cuenta con un ciclo circadiano y según lo observado, la sintomatología del asma se exagera en las primeras horas de la madrugada, alrededor de las 4.00 a.m. (p. 90)

Por otra parte, el 12% de los pacientes presentan aumento de síntomas alérgicos entre las 4.00 pm y las 8.00 pm, se pueden considerar como pacientes que presentan alergias a nivel de la piel (dermatitis). Con respecto a la cronopatología de la dermatitis alérgica, se ha visto como está influenciada por varios cambios fisiológicos como: el pH, nivel de circulación sanguínea, así también, se ha descrito la estrecha relación de la aparición de los síntomas con los ciclos circadianos del cortisol y la histamina.

En el caso de la ritmicidad del cortisol, se caracteriza por presentar mayores concentraciones en plasma en horas de la mañana, y llegar a concentraciones mínimas en horas avanzadas del día, contribuyendo a la aparición de prurito en la dermatitis alérgica; debido a que el efecto antiinflamatorio que posee el cortisol, está en el mínimo durante este periodo, debido a la

disminución de la concentración plasmática. Sumado a esto las concentraciones de histamina comienza a incrementar durante la noche, mostrando de esta manera que la cronopatología de la dermatitis alérgica se caracteriza por un aumento en los síntomas en las últimas horas de la tarde y las primeras horas de la noche. (Chang & Chiang, 2016, p.3)

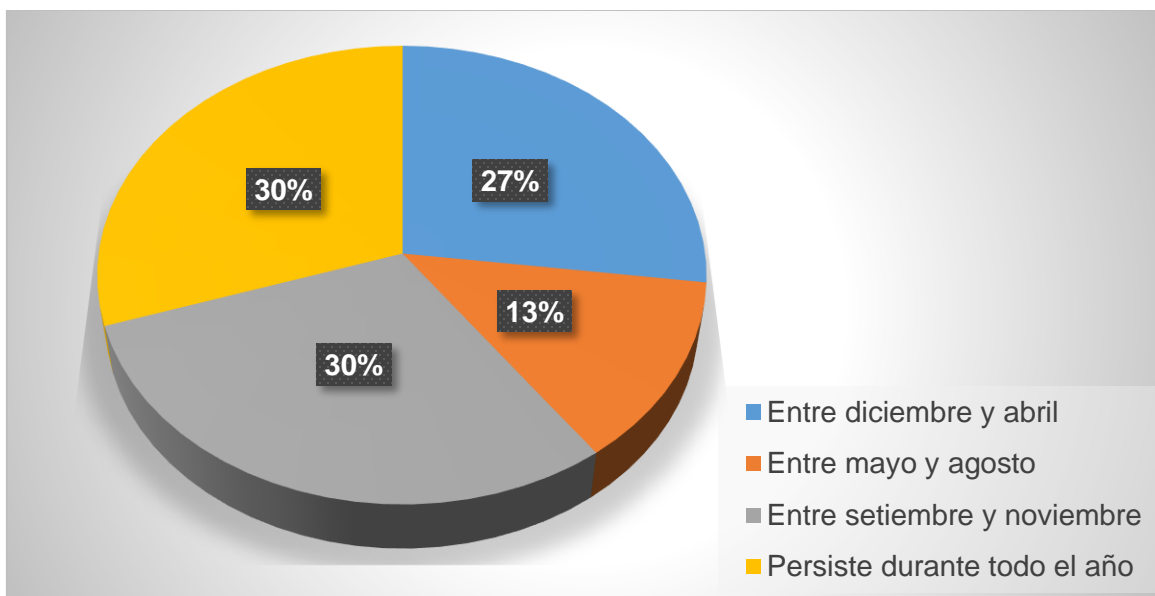
Con respecto al 3% de los pacientes que presentaron exacerbación de síntomas entre las 11.00 am y 4.00 pm, según la bibliografía consultada no se ha descrito aún la relación de este intervalo de tiempo, con algún cuadro alérgico en específico. Debido a esto se podría decir que los pacientes que corresponden a ese 3% son paciente que presentan alergias a las picaduras de insectos, perfumes, exposición al sol y medicamentos.

**Tabla 10. Periodos del Año en donde se Presentan con Mayor Frecuencia los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Entre diciembre y abril	27	27%
Entre mayo y agosto	13	13%
Entre setiembre y noviembre	30	30%
Persiste durante todo el año	30	30%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 19. Periodos del año en donde se Presentan con Mayor Frecuencia los Síntomas Alérgicos en los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico**



Fuente: Tabla 10 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Con respecto a los períodos del año que identificaron los pacientes que sus síntomas alérgicos empeoran, según lo muestra la figura 19 se presentó una distribución bastante homogénea, donde el 30% de los pacientes indica que sus síntomas persisten durante todo el año, otro 30% hace referencia al período entre los meses de setiembre y noviembre, un 27% a los meses entre diciembre y abril y un 13% a los meses entre mayo y agosto.

Tomando en cuenta que existen pacientes que de acuerdo a los síntomas que presenta sufren de asma bronquial, esta patología está asociada a varios tipos de alérgenos como: mascotas, polvo y ácaros, los cuales están presentes siempre; aunque se trate de minimizar en el hogar elementos como: peluches, alfombras o aires acondicionados. Debido a esto, es común que el paciente asmático presente crisis eventuales durante todo el año y no solo en un periodo característico.

Según un estudio realizado con pacientes asmáticos en Cuba, se buscó determinar la época del año en donde había más picos de pacientes asmáticos en las consultas de servicios de salud. Y como resultado se obtuvo que el comportamiento de los picos máximos de ocurrencia de asma es similar tanto en verano como invierno. Aunque también se manifestó que en este último hubo una cantidad de días ligeramente superior de picos máximos de ocurrencia, los cuales coincidieron con algunos cambios meteorológicos eventuales que se presentaron en ese año. Sin embargo, desde el punto de vista cualitativo, los investigadores concluyeron que tanto en invierno como en verano, es posible encontrar dicha coincidencia en la ocurrencia de pacientes asmáticos en los centros de salud. (De la Vega, Pérez, Alerm, Lecha, 2010, p. 669)

Los pacientes que afirmaron que sus síntomas empeoran en los meses de setiembre hasta noviembre, se debe tomar en cuenta que estos meses representan la época del año más lluviosa en el país. Por lo que es de esperarse que las temperaturas bajen sustancialmente en esta época del año. Generando de esta manera complicación en los pacientes alérgicos que presenta sensibilidad antes estas condiciones ambientales.

Factores como la humedad y cambios de temperatura en el grupo de pacientes estudiados, presentaron una alta prevalencia, según lo mostró la tabla 7 un 21% de los pacientes reportó sensibilidad ante la humedad, mientras que un 18% presentó sensibilidad ante temperaturas altas y bajas. Ante estas condiciones ambientales son susceptibles aquellos pacientes que presentan patologías alérgicas a nivel respiratorio como asma bronquial y rinitis alérgica, ya que condiciones

de humedad y temperaturas bajas generan condiciones favorables para que se den la proliferación de ácaros y hongos.

El 27% de los pacientes que presentaron prevalencia de sus alergias entre los meses de diciembre y abril, son pacientes que presentan sensibilidad a alérgenos característicos de la temporada seca del país, ya que los meses de diciembre y abril se encuentra dentro de esta estación. Ejemplos de estos son el polvo, que se manifestó como un agente alérgeno en el 17% de la población, o también sería el caso de los insectos; ya que estos meses de año se da la polinización de las plantas, en donde los insectos tienen un papel protagónico, por lo cual su presencia es aún más notoria.

En este 27% se puede incluir los pacientes que sufren de dermatitis, ya que los meses de diciembre a abril se caracterizan por poseer altas temperaturas acompañados de humedades relativas altas, lo cual genera mayor sudoración en los pacientes; provocando así un aumento en la intensidad de sus síntomas pruriginosos. A continuación se presentan los datos de humedad relativa suministrados por el Instituto Meteorológico Nacional desde enero del 2016 hasta enero del 2017. Estos datos corresponden tanto a la estación del CIGEFI; ubicado en la ciudad de la investigación de la UCR y la estación de Zapote

**Tabla 11. Datos de Humedad Relativa referente a los cantones de San Pedro Y Curridabat**

Humedad Relativa Promedio (%)			
Periodo	Meses	Estación CIGEFI 84 139	Estación Zapote 84203
Año 2016	Enero	72	68
	Febrero	71	67
	Marzo	70	66
	Abril	69	65
	Mayo	75	72
	Junio	79	76
	Julio	76	73
	Agosto	77	74
	Septiembre	77	74
	Octubre	81	78
	Noviembre	79	77
	Diciembre	77	74
Año 2017	Enero	71	68

Fuente: Instituto Meteorológico Nacional [INM], 2017

Como se puede apreciar los meses de enero a abril en el año 2016, no posee las humedades relativas más altas del año. Sin embargo, las altas temperaturas durante la estación seca en conjunto con humedades relativas altas, generan una especie de bochorno; produciendo mucho mayor sudoración en los pacientes que en la estación lluviosa, en donde las humedades relativas son más altas pero las temperaturas descienden, mostrando así menos sudoración en los pacientes. Martín (2011) menciona que los factores climáticos como la temperatura y la humedad, pueden influir en gran medida en el curso clínicos de las dermatitis alérgicas (p. 22)

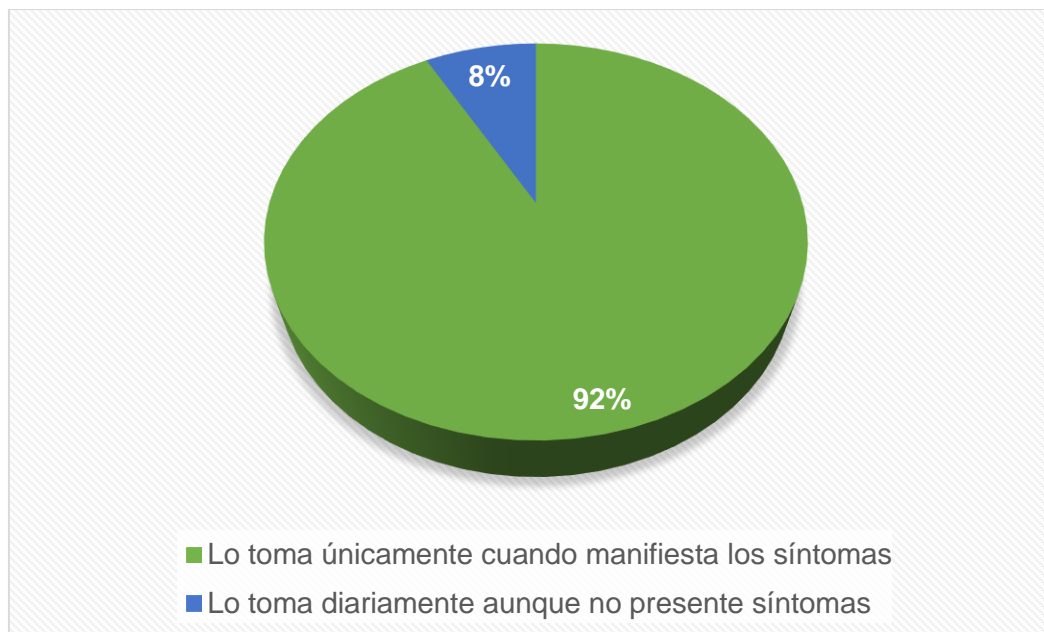
El intervalo de los meses de mayo a agosto, presentaron el porcentaje más bajo (13%) entre los pacientes, durante estos meses se encuentra la transición de la estación seca a la lluviosa, por lo cual hay cambios de temperatura. No obstante, todavía la estación seca tiene su protagonismo, presentándose hasta el mes de agosto las primeras precipitaciones. En este intervalo de tiempo se podría incluir todavía a los pacientes que son sensibles a agentes como el polvo o los insectos, así también a los que son susceptibles a los cambios de temperatura.

**Tabla 12. Ocasiones en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman Fármacos Antialérgicos**

Categorías	Frecuencia	Frecuencia
	Absoluta	Relativa
Lo toma únicamente cuando manifiesta los síntomas	92	92%
Lo toma diariamente aunque no presente síntomas	8	8%
Total	100	100%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 20. Ocasiones en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman Fármacos Antialérgicos**



Fuente: Tabla 12 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La tabla 12 muestra la forma en que los pacientes toman su tratamiento antialérgico, de los cuales un 92% toma su medicación únicamente cuando manifiesta los síntomas, mientras que solo un 8% toma su tratamiento de forma preventiva diariamente, aunque no hayan manifestado síntomas.

Debido a que los pacientes alérgicos poseen una predisposición genética importante a desarrollar estas patologías, una vez que el paciente entra en contacto con algún estímulo ambiental determinado, se da la presentación del alérgeno; ante el cual desarrolla susceptibilidad. Desde ese momento ese paciente va a presentar una reacción alérgica cada vez que esté en contacto con ese estímulo, debido a esto las patologías alérgicas se consideran como enfermedades crónicas, ya que el paciente va a tener que lidiar con estas durante toda su vida.

Debido a esta razón el tratamiento antihistamínico va tener que ser consumido siempre por este tipo de paciente, al menos en las épocas del año en donde el paciente ya ha reconocido que presenta una mayor susceptibilidad; debido a que constantemente se encuentra en contacto con el alérgeno. Con base en lo anterior se puede observar como un porcentaje muy alto del 92% de los pacientes no toman su tratamiento en la forma adecuada, ya que solo lo toma cuando los síntomas están presentes.

Tomando en cuenta que los medicamentos antihistamínicos, tiene su acción a nivel de los receptores  $H_1$  para bloquear la unión entre la histamina y el receptor. El paciente que es alérgico deberá tomar su tratamiento en forma preventiva, para evitar que al entrar en contacto con el alérgeno se dé la unión de la histamina con el receptor, y se detoné la reacción alérgica.

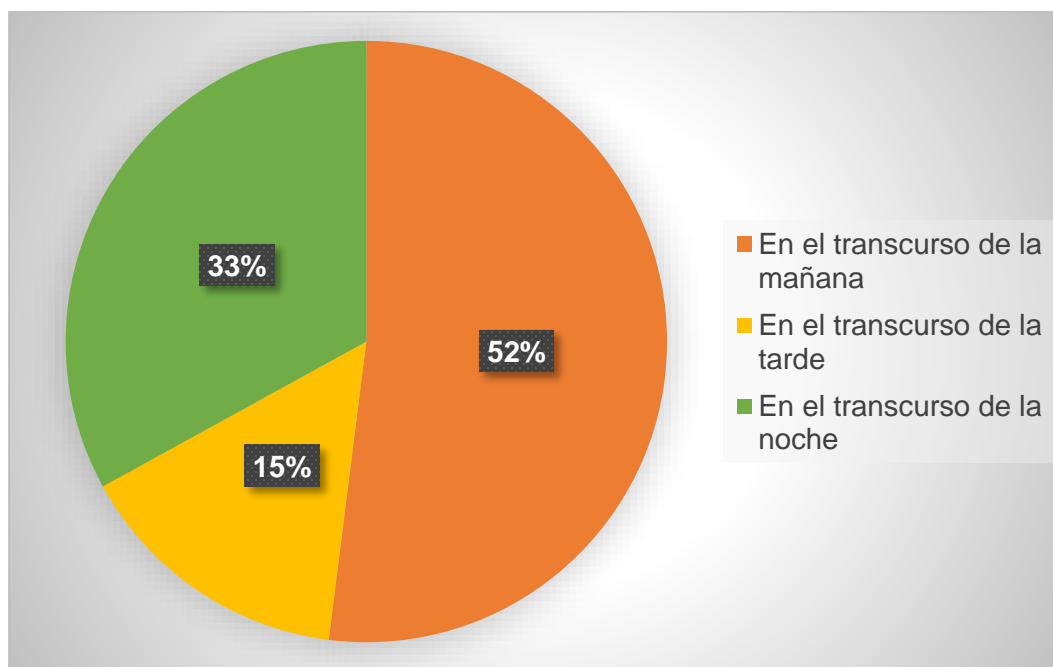
Muchas de las fallas terapéuticas se dan debido a que el paciente no es consciente, o no se le ha dado la educación necesaria sobre la enfermedad que padece. En consecuencia el paciente no da una adecuada administración del medicamento. De ahí la importancia que juega el farmacéutico con la atención que brinda a la comunidad, sobre la educación no solo de los medicamentos sino también de la fisiopatología de las enfermedades que padecen, para de esta forma lograr una mejor adherencia al tratamiento, así como un correcto uso de los medicamentos.

**Tabla 13. Momento del día en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman sus Fármacos Antialérgicos**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
En el transcurso de la mañana	52	52%
En el transcurso de la tarde	15	15%
En el transcurso de la noche	33	33%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 21. Momento del día en las que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Toman sus Fármacos Antialérgicos**



Fuente: Tabla 13 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Con respecto al momento del día en que los pacientes alérgicos se administran su medicación, la tabla 13 muestra como un 52% de los pacientes toman su medicamento en horas de la mañana, un 33% en horas de la noche, mientras que el restante 15% lo realiza en el transcurso de la tarde.

Parte del nacimiento de la cronofarmacología, es estudiar los ritmos biológicos presentes en el cuerpo del ser humano, para tomarlos como referencia en la administración de los medicamentos, generando de esta manera la relación fármaco-tiempo. Debido a esto, el momento del día en que se administra un tratamiento, se considera como un factor determinante en lo que respecta maximizar los beneficios terapéuticos que pueda tener el paciente, así como una exposición a menos dosis, y en consecuencia menos efectos adversos. (Smolensky et al, 2007, p.856)

Todas las patologías alérgicas tienen como común denominador la histamina, sustancia responsable de desencadenar la respuesta exagerada ante la exposición del alérgeno. Debido a esto, el ciclo circadiano de la histamina es de vital importancia a la hora de determinar la cronofarmacología para este tipo de enfermedades. Según lo menciona Martínez & Corominas, (2005) el ciclo circadiano de la histamina se caracteriza por presentar un pico de concentración alrededor de las 23 horas, llegando a concentraciones bajas durante la mañana. (p.234)

Sin embargo, a pesar de que la histamina está presente en todas las reacciones alérgicas, se debe de tomar en cuenta ciertas singularidades presentes en cada una de las cronopatologías descritas para las enfermedades alérgicas más estudiadas: rinitis alérgicas, asma bronquial alérgica y dermatitis alérgica.

En el caso de los pacientes que padecen de rinitis alérgica, según lo descrito por los estudios realizados por Nicholson y Bogie en 1973 y posteriormente en 1982 por Binder, Holopainen, Malmberg, de determinó que la exacerbación de síntomas riníticos como: congestión nasal, estornudos y rinorrea se manifestaban con mayor frecuencia durante horas de la mañana cercanas al desayuno. (Smolensky et al, 2007, p.854)

En Francia se realizó un gran estudio en donde participaron 1053 pacientes franceses que padecían de rinitis alérgica. En el estudio se procedió a administrar diferentes dosis de mequitazina en horarios de mañana y noche. A los pacientes se les realizó evaluaciones de los síntomas riníticos,

así como efectos adversos presentados por la administración del medicamento, al menos 4 veces durante el día. Con los resultados del estudio se puede apreciar como el efecto terapéutico de la mequitazina se optimizó cuando se administró 7,5 mg o 10 mg completos como dosis diaria, cuando esta era administrada alrededor de la hora de la cena. Mostrando así por el contrario, menos efectividad al ser administrada por la mañana. (Smolensky et al, 2007, p. 858)

De esta forma se puede apreciar como en el caso de la rinitis alérgica la administración de fármacos antihistamínicos, muestra una mejor efectividad al administrarlo en las primeras horas de la noche, podría decirse que entre las 6.00 pm o 8.00 pm, ya que considerando que los fármacos antihistamínicos llegan a alcanzar concentraciones plasmáticas máximas entre las 2 a 3 horas después de ser administrados; si su administración se da entre las 6.00 pm a 8.00 pm, se va a garantizar que el fármaco se encuentre en concentraciones máximas cuando el nivel de la histamina también se encuentra aumentado, por lo cual el fármaco va a inhibir la unión de la histamina con el receptor, cuando las concentraciones de esta se encuentran al máximo; generando de esta manera una mayor eficacia del medicamento. (Flórez, 2014, p. 310)

En el caso de los pacientes que presentan rinitis alérgica, es hasta la hora de despertar que van a sentir la exacerbación de sus síntomas, y es en este momento que usualmente un 52% de los pacientes se está tomando su medicación. Lo cual no es correcto según lo descrito anteriormente, ya que al administrar el fármaco a esta hora no va a ser tan provechoso para el paciente, debido a que al aplicarlos en horas de la mañana, cuando llegue la noche; que es el momento en que se da el pico máximo de la histamina, ya el fármaco no se encontrará en sus concentraciones máximas; por lo que el bloqueo de receptores no será tan eficaz.

Con respecto a la cronopatología del asma bronquial; Durrington et al (2015) afirman que el asma bronquial es una patología que cuenta con un ciclo circadiano, mostrando mayor incidencia de síntomas característicos como: sibilancias, tos, dificultad para respirar y opresión de pecho en horas de la madrugada; alrededor de las 04:00 am. (p. 90)

A nivel de la cronofarmacología del asma bronquial, es de vital importancia que además del ritmo biológico de la histamina se considere el ritmo circadiano que presenta la fisiología pulmonar, caracterizado por una clara tendencia en la reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), en las últimas horas de la noche y

las primeras de la mañana; por otra parte el ciclo muestra su acrofase alrededor de las 16.00 horas (Durrington et al, 2015, p. 90; Guzmán, 2015, p. 280)

Para un paciente asmático el uso de fármacos antihistamínicos corresponde a una terapia de prevención, ya que el tratamiento base para disminuir la broncoconstricción en el momento sería los glucocorticoides inhalados. En los cuales también se han desarrollado estudios de cronofarmacología, que coinciden con la cronofarmacología de antihistamínicos presentados en rinitis alérgica. Burioka et al (2010) menciona que en un estudio se evaluó la eficacia del dipropionato de beclometasona inhalado en pacientes asmáticos, para hacer dicha medición se procedió a administrar el fármaco una solo vez al día entre las 17.00 h y las 22.00 h, mientras que a otros pacientes se le administró el fármaco dos veces al día, a las 8.00 am y a las 22.00 h.

Al finalizar el estudio los resultados revelan, que la administración una vez al día del fármaco a la hora indicada, fue muy eficaz para controlar el asma en los pacientes. Mostrando de esta forma, que al administrar el fármaco en ese rango de tiempo, se expone al paciente a menos dosis y menos efecto adversos, en comparación con la administración dos veces al día. (Burioka et al, 2010, p 948)

En consecuencia, al igual que en los pacientes con rinitis alérgica, se recomienda que los pacientes asmáticos; especialmente aquellos que tiene episodios nocturnos, administren su medicamento antihistamínicos en horas de la noche entre 6.00 pm y 8.00 pm, para que el pico máximo de concentración del fármaco sea alrededor de las 11.00 pm, hora en donde el ciclo de histamina presenta su acrofase. Al administrar el antihistamínico se está previniendo que se detonen las reacciones inflamatorias a nivel de vía aéreas inferiores, y que no se de los síntomas de ahogo o sibilancias durante la madrugada. Ya que por sí solas las funciones pulmonares presentan menor capacidad para el manejo del flujo del aire en esas horas, según lo describe el ciclo circadiano de la fisiología pulmonar.

La cronoterapia del asma bronquial, al administrar el fármaco antihistamínicos una vez al día en horas de la noche, se realiza con el objetivo de prevenir inflamación de las vías aéreas o la aparición de limitación flujo de aire, posología que solo están cumpliendo un 33% de los pacientes. Una dosis única por la noche, contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y una mejor calidad de vida.

Para los pacientes que sufren de dermatitis, ya se comentó anteriormente como la cronopatología de la dermatitis no solo está vinculada al ciclo circadiano de la histamina, sino también con el de otras sustancias. Se ha mostrado como la acción antiinflamatoria del cortisol tiene relación con la aparición de prurito nocturno, ya que el ciclo circadiano del cortisol se caracteriza por presentar una caída en las concentraciones plasmáticas en horas de la noche. Sumado a esto, en las primeras horas de noche comienzan a subir los niveles de histamina, hasta llegar al pico máximo de concentración alrededor de las 23.00 horas. (Chang & Chiang, 2016, pp. 3-5)

La suma del aumento de los niveles de histamina, así como la disminución de los niveles de cortisol; da como resultado que la dermatitis alérgica muestre una exacerbación de sus síntomas inflamatorios y pruriginosos en las primeras horas de la noche, a partir de las 18.00 horas.

Chang & Chiang (2016) comentan sobre un estudio realizado en niños que sufrían trastornos del sueño producto de sus dermatitis alérgicas. En este estudio se determinó que los niños presentaban altos niveles de IgE ante ácaros del polvo doméstico. Todos estos niños presentaban problemas a la hora de dormir debido al prurito que manifestaban durante esas horas. Se consideró que las almohadas y los colchones son la principal fuente de depósito para estos alérgenos. (p.5)

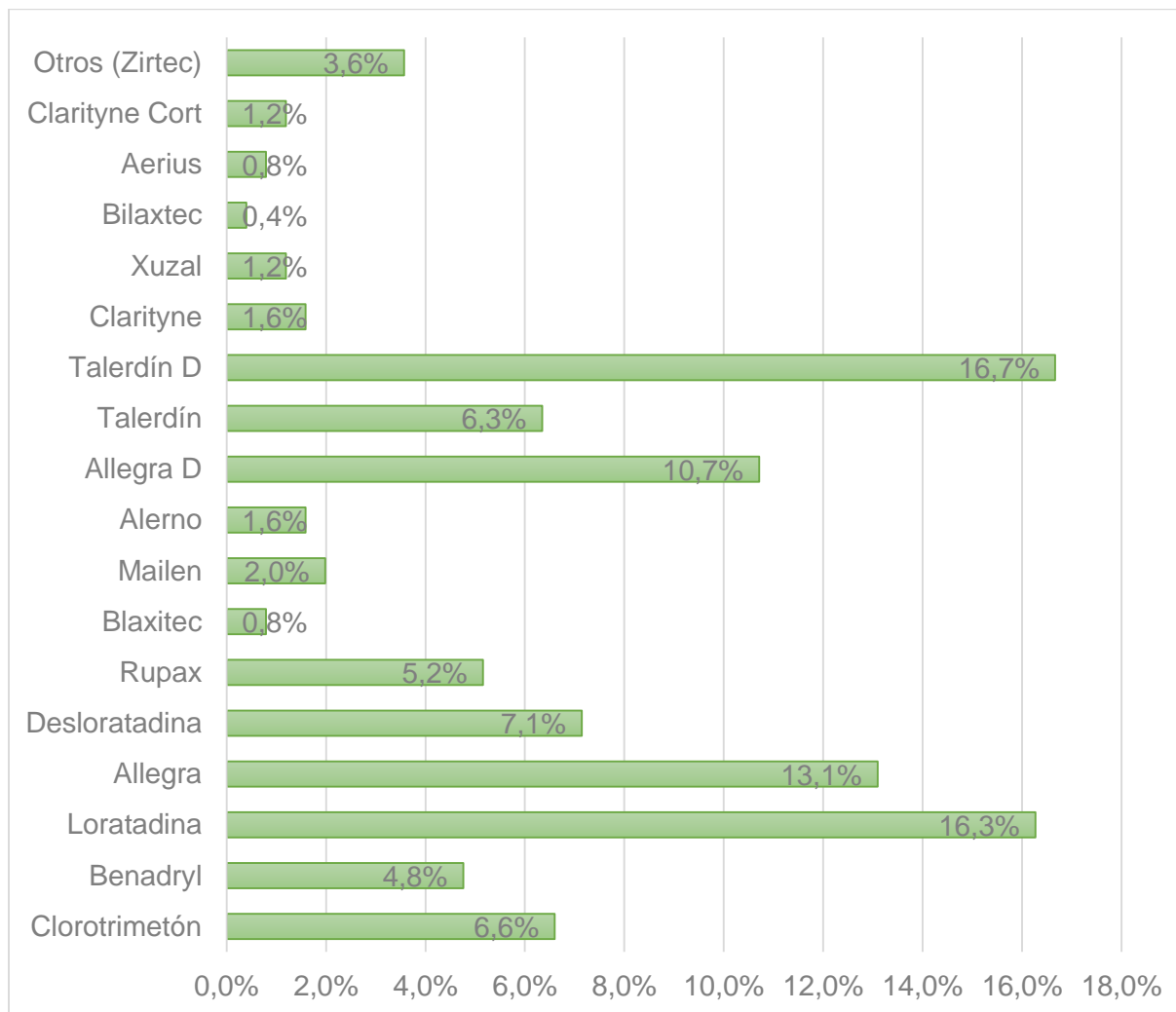
De esta forma, al presentarse que la dermatitis empeora sus síntomas de inflamación y prurito alrededor de las 18.00 h, se considera que el tratamiento antihistamínicos para esta patología deberá administrarse en horas de la tarde (3.00 pm), considerando que en las horas siguientes el nivel plasmático de cortisol está en disminución, y por ende las propiedades antiinflamatorias que este provee al organismo. Así también, en casos de dermatitis donde el alérgeno sean ácaros, se debe considerar tomar el tratamiento unas 3 horas antes de dormir, para que los niveles plasmáticos del antihistamínico estén al máximo, a la hora que se da la mayor liberación de histamina producto de contacto con el alérgeno.

**Tabla 14. Patentes de Medicamentos más Utilizadas por Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**

<b>Categorías</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Clorotrimetón</b>	17	6,6%
<b>Benadryl</b>	12	4,8%
<b>Loratadina</b>	41	16,3%
<b>Allegra</b>	33	13,1%
<b>Desloratadina</b>	18	7,1%
<b>Rupax</b>	13	5,2%
<b>Blaxitec</b>	2	0,8%
<b>Mailen</b>	5	2,0%
<b>Alerno</b>	4	1,6%
<b>Allegra D</b>	27	10,7%
<b>Talerdín</b>	16	6,3%
<b>Talerdín D</b>	42	16,7%
<b>Clarityne</b>	4	1,6%
<b>Xuzal</b>	3	1,2%
<b>Bilaxten</b>	1	0,4%
<b>Aerius</b>	2	0,8%
<b>Clarityne Cort</b>	3	1,2%
<b>Otros (Zirtec)</b>	9	3,6%
<b>Total</b>	252	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 22. Patentes de Medicamentos más Utilizadas por Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**



**Fuente: Tabla 14 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017**

Sobre las preferencias de marcas comerciales que consumen con mayor frecuencia los pacientes de San Pedro y Curridabat, se destacan: la talerdín D con un 16,7%, seguida de la loratadina con un 16,3%, la alegra D 10,7%, la desloratadina con un 7,1%, y un quinto lugar para el clorotrimetón con 6,6%. Al ser una pregunta con opción de respuesta múltiple, ya que muchas veces los pacientes consumen diferentes principios activos, se determina la frecuencia relativa en base al total de respuestas las cuales fueron de 252.

En el caso de la talerdín®, este medicamento tiene como principio activo la cetirizina. Este antihistamínico de segunda generación, se caracteriza por concentrarse a nivel de piel, lo cual lo hace en un fármaco muy eficaz en las dermatitis alérgicas. Sin embargo, su asociación con descongestionantes nasales como pseudoefedrina, lo ha convertido en un medicamento altamente usado para tratar los síntomas de la rinitis alérgica, ya que además de bloquear la acción de la histamina a nivel de los receptores H<sub>1</sub>, la pseudoefedrina ayuda a eliminar la congestión y obstrucción nasal.

Por otra parte, en los fármacos más utilizados se encuentra la allegra®, que tiene por principio activo la fexofenadina. Este fármaco de segunda generación es un metabolito activo de la terfenadina, no obstante, esta molécula no causa arritmias. Se usa ampliamente como tratamiento de rinitis alérgica estacional y en urticarias. Al igual que la talerdín®, la allegra® también cuenta con una presentación con descongestionante nasal, que en este caso en vez de la pseudoefedrina se utiliza la fenilefrina. (Benedí, 2005, p. 59)

La loratadina fue el segundo fármaco más utilizado por los pacientes, que al igual que la cetirizina y la fexofenadina, es un antihistamínico de segunda generación. Este medicamento se caracteriza por poseer una capacidad muy baja para atravesar barrera hematoencefálica, por lo cual es un medicamento idóneo, para aquellos pacientes que ha presentado síntomas de somnolencia al tomar algún otro antihistamínico de segunda generación. (Benedí, 2005, p. 60)

El clorotrimetón®, fármaco que los pacientes seleccionaron en quinto lugar en su preferencia, tiene como principio activo la clorfeniramina (antihistamínico de primera generación), se utiliza en el tratamiento de reacciones alérgicas como rinitis, conjuntivitis y alergia a alimentos o insectos. (vademécum.es)

En los cuatro fármacos menos utilizados por los pacientes se encuentra: bilaxten® (0,4%), acrius® (0,8%) xuzal® (1,2%), clarityne cort® (1,2%). En el caso del bilaxten®, su principio activo es la bilastina, y se utiliza para aliviar síntomas en caso de rinitis o conjuntivitis alérgica. (Vademecum.es)

El Acrius® tiene como principio activo la desloratadina, antihistamínico de tercera generación. Se utiliza para aliviar síntomas alérgicos a nivel respiratorios, conjuntiva y dermatitis (Vademecum.es). Por otra parte el xuzal también corresponde a un antihistamínico de tercera generación, levocetirizina. (Gómez, 2003, p.13)

En cuanto al clarityne cort®, este medicamento es una asociación entre dos fármacos: un antihistamínico de segunda generación (loratadina) y un glucocorticoide (betametasona). Este tipo de medicamento lo utilizan pacientes que presenta dermatitis alérgicas más complicadas y necesita la coadministración de un corticoides para disminuir la inflamación.

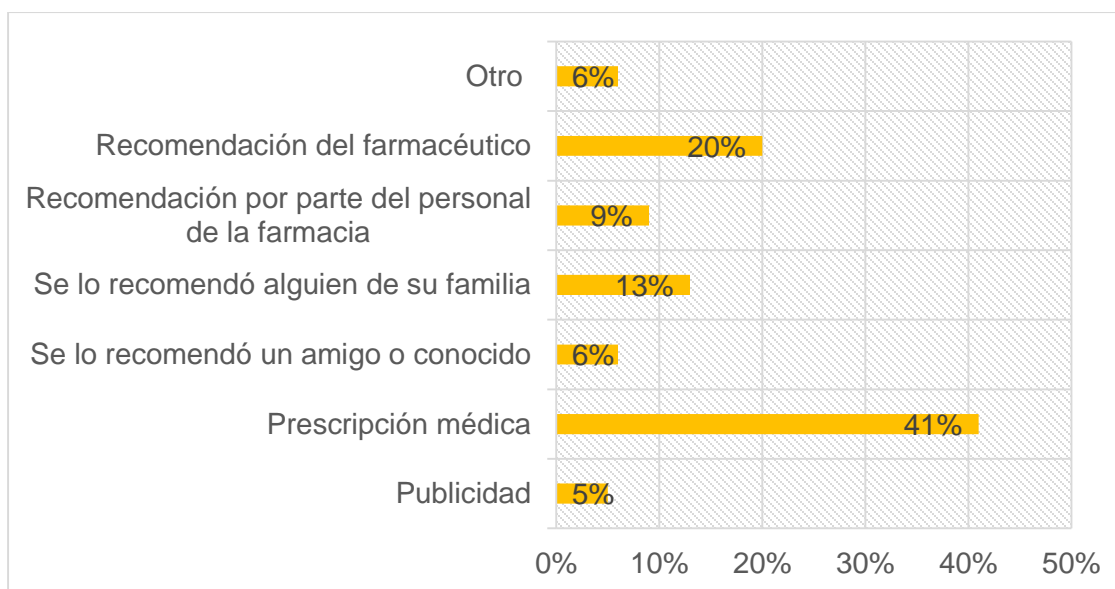
De los fármacos más seleccionados por los pacientes cuatro de cinco, corresponden a antihistamínicos de segunda, lo cual muestra una alta preferencia de los pacientes hacia este grupo; lo cual es muy comprensible debido al poco efecto sedante que estos medicamentos presentan, permitiendo que el paciente desarrolle normalmente sus actividades diarias. A diferencia del clorotrimetón®, que al tratarse de un antihistamínico de primera generación, posee una alta permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y efecto somnífero.

**Tabla 15. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Publicidad	5	5%
Prescripción médica	41	41%
Se lo recomendó un amigo o conocido	6	6%
Se lo recomendó alguien de su familia	13	13%
Recomendación por parte del personal de la farmacia	9	9%
Recomendación del farmacéutico	20	20%
Otro	6	6%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 23. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico**



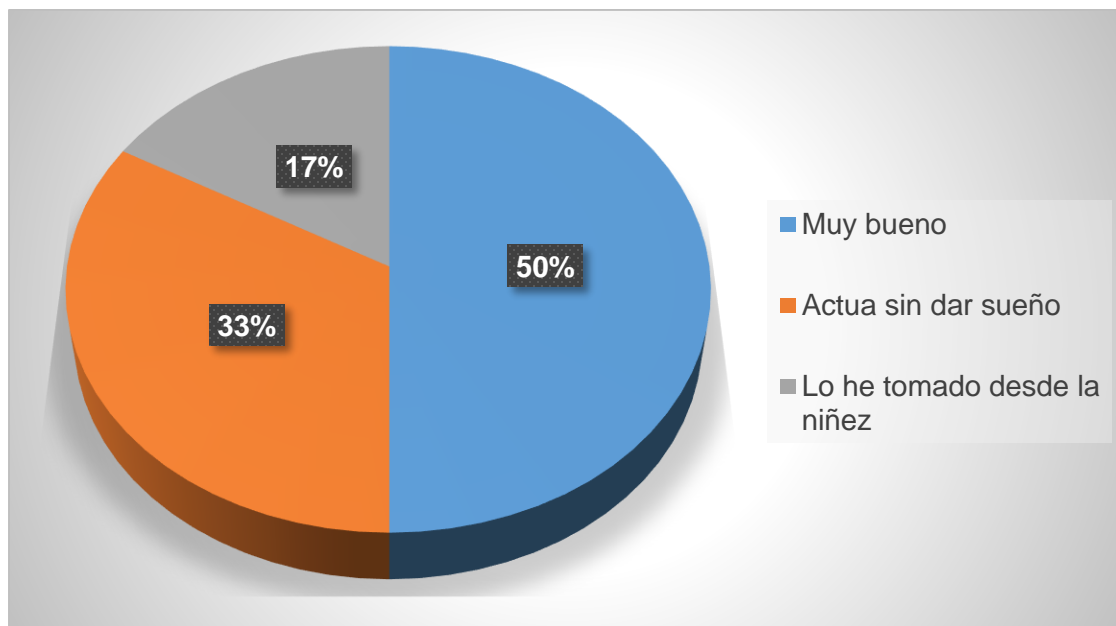
Fuente: Tabla 15 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Tabla 15. 1 Otras Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico**

Categoría	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Muy bueno	3	50%
Actúa sin dar sueño	2	33 %
Lo he tomado desde la niñez	1	17%
Total	6	100,00%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 24. Otras Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Compran una Patente en Específico**



Fuente: Tabla 15.1 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Dentro de las razones que consideran los pacientes para adquirir un medicamento en específico, en la tabla 15 se destacan la recomendación por el médico o por parte del farmacéutico, con un porcentaje de 41% y 30% respectivamente. Lo cual muestra como el paciente alérgico le da prioridad a la opinión del profesional en salud, antes que a las recomendaciones realizadas por de amigos o conocidos.

Sin embargo, se puede ver como la opinión de los familiares se ubica en la tercera razón de peso para comprar un medicamento, según lo muestra el porcentaje obtenido de un 13%. Las opciones que adquirieron el menor porcentaje fueron la publicidad y otras razones (5%) dentro de las cuales en la tabla 15.1, se desglosan las opiniones manifestadas por los pacientes.

Al tratarse una subcategoría dentro de las opciones presentadas en la tabla 15, se toma como el 100% a los seis pacientes que marcaron esta opción. Dentro de la principal razón en la categoría otras, el 50% de los pacientes manifiesta que un aspecto que considera al comprar un medicamento es que este sea bueno, tomando en cuenta que un medicamento bueno será aquel que haga rápidamente y en forma prologada su efecto farmacológico.

Un 33% de los pacientes manifestó que otro aspecto que toma en cuenta a la hora de comprar el medicamento, es que este no produzca sueño; que como ya se ha comentado, uno de los efectos adversos que más les disgusta a los pacientes que consumen antialérgicos, es que estos produzcan sueño, pues limitan su actividad diurna. Esta es una razón de peso importante para los pacientes, y debido a esta necesidad es como surgen los antihistamínicos de segunda generación.

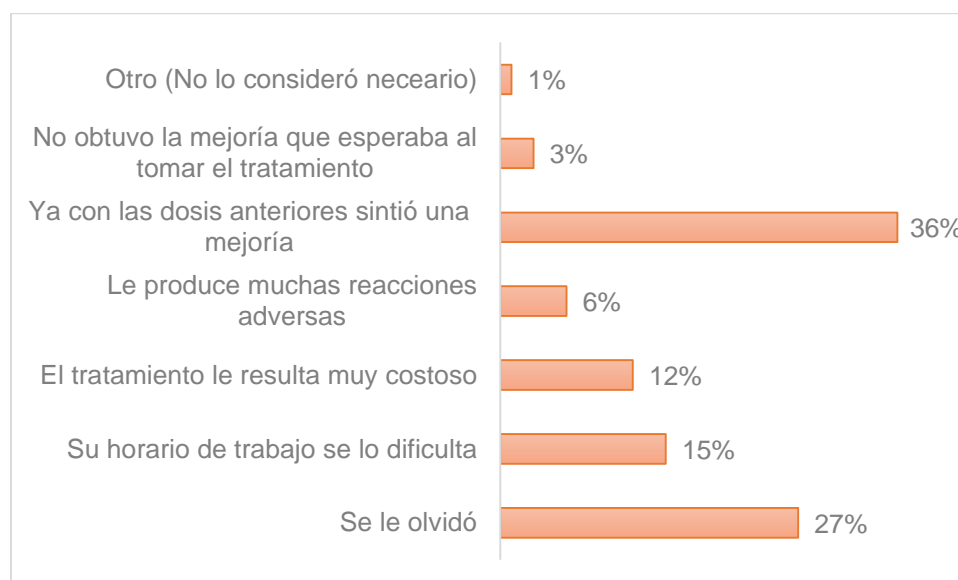
Mientras que un 17% de los pacientes, manifestó que la razón por la que compran ese medicamento en especial, es porque ha sido el fármaco que han utilizado desde que eran niños. Por lo cual al funcionarles bien desde pequeños, no han sentido la necesidad de cambiar de marca comercial.

**Tabla 16. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, no han Cumplido con la Administración de su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Se le olvidó	27	27%
Su horario de trabajo se lo dificulta	15	15%
El tratamiento le resulta muy costoso	12	12%
Le produce muchas reacciones adversas	6	6%
Ya con las dosis anteriores sintió una mejoría	36	36%
No obtuvo la mejoría que esperaba al tomar el tratamiento	3	3%
Otros (no lo consideró necesario)	1	1%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 25. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, no han Cumplido con la Administración de su Medicación**



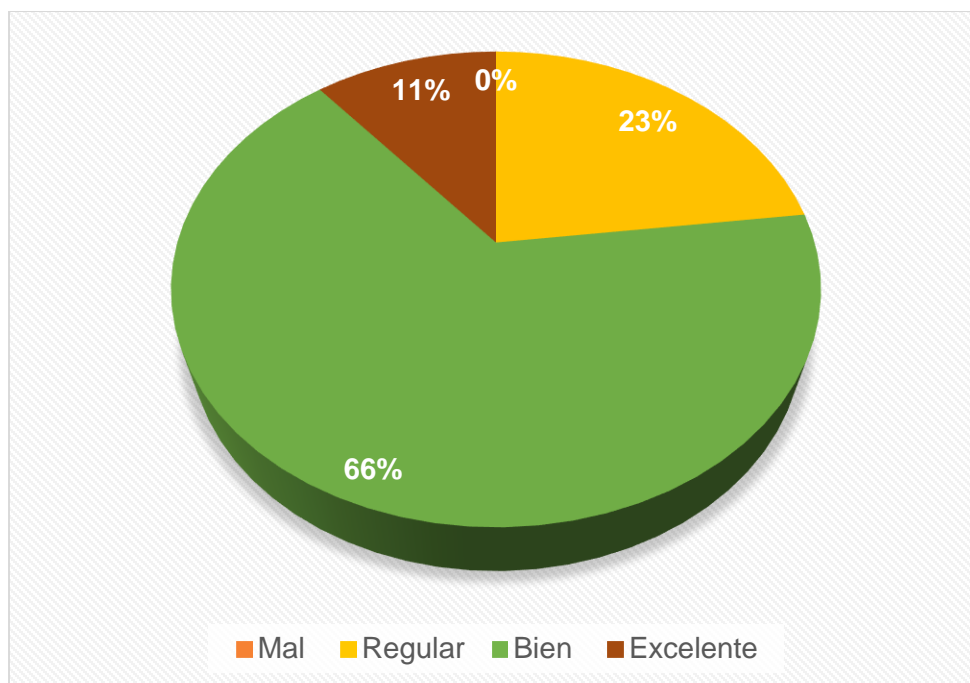
Fuente: Tabla 16 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Tabla 17. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico, sobre la Eficacia del Medicamento que Toman**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Mal	0	0%
Regular	23	23%
Bien	66	66%
Excelente	11	11%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 26. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico, sobre la Eficacia del Medicamento que Toman**



Fuente: Tabla 17 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Parte primordial para el éxito de una farmacoterapia, es que el paciente cumpla con las dosis establecidas para lograr que el fármaco realice la acción terapéutica esperada. Sin embargo, muchas veces el paciente incumple el régimen posológico indicado para su medicación. Según la opinión de los pacientes mostrada en tabla 16, la razón que obtuvo el mayor porcentaje (36%) fue que el paciente suspende el tratamiento porque con la dosis anterior mostró mejorías. A pesar que el paciente sienta una mejoría momentánea, lo más indicado es que continúe tomando la medicación, por lo menos en aquellos días donde se encuentren condiciones ambientales desfavorables para su alergia.

Este porcentaje alto coincide a su vez con la opinión que dieron los pacientes en la tabla 17 sobre la eficacia de su medicamento, pues la gran mayoría un 66% manifiesta que la considera buena y un 11% excelente, mientras que solo el 13% manifestó que la eficacia era regular. Habría que considerar en aquellos que marcaron regular, si estos pacientes toman su medicación en forma correcta o no, ya que no se puede descartar la opción de que exista algunos casos de falla terapéutica, definida en el capítulo I del reglamento de buenas prácticas de farmacovigilancia como: “aquella situación en que no se logre el efecto terapéutico esperado en el paciente, bajo dosificaciones adecuadas según la prescripción utilizada con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica” (p.4)

El 27% de los pacientes indica que no cumple con el tratamiento porque se le olvida tomárselo, lo cual es un problema bastante común; ya que muchos pacientes presenten poca adherencia al tratamiento, lo que los lleva al incumplimiento de las dosis establecidas.

Un 15% de los pacientes indica que no toma su medicamento debido a que su horario de trabajo se lo dificulta, tomando en consideración que algunos oficios como guarda de seguridad, misceláneos o enfermeras tiene un horario de trabajo mixto, podría llegar a generar problemas a la hora que el paciente deba tomarse el tratamiento. Así también tomando en cuenta la figura 21, que indica que el 52% de los pacientes toman su tratamiento en horas en la mañana; se debe considerar que siempre en las primeras horas de trabajo es cuando más labores se realizan, especialmente en aquellos trabajos de oficina: como ingeniería informática, administración, contabilidad, administración, secretariado. Por lo que no es de asombrarse que el paciente ponga en primer lugar cumplir con sus labores matutinas que tomar su tratamiento.

En el caso del 12% de los pacientes, indican que no cumplieron con el tratamiento porque este les resulta costoso. El factor económico es bastante importante a la hora de recomendar un medicamento, ya que el farmacéutico debe consultar sobre las posibilidades económicas del paciente, considerando que ese tratamiento debe tomarlo muy seguido. Haciendo referencia a la figura 22 que presenta las marcas de medicamentos de mayor uso en los pacientes, se puede observar como medicamentos como la Allegra® o la Talerdín®; que fueron unas de las más buscadas por los pacientes, resultan medicamentos caros en el mercado. Lo cual para algunos pacientes llega a ser una limitante para cumplir adecuadamente con su farmacoterapia.

Otra razón que la población considera como un motivo para incumplimiento de su tratamiento, fue los efectos adversos producidos por el medicamento, con un 6%. Dentro de los fármacos antihistamínicos las reacciones adversas más significativas son la somnolencia a nivel de sistema nervioso central y los colinérgicos como: sequedad en la boca, nariz y garganta. (Gómez, 2003, pp. 28-29) Estas reacciones son comunes en los fármacos antihistamínicos de primera generación, mostrando una aparición casi nula para los antihistamínicos de segunda generación.

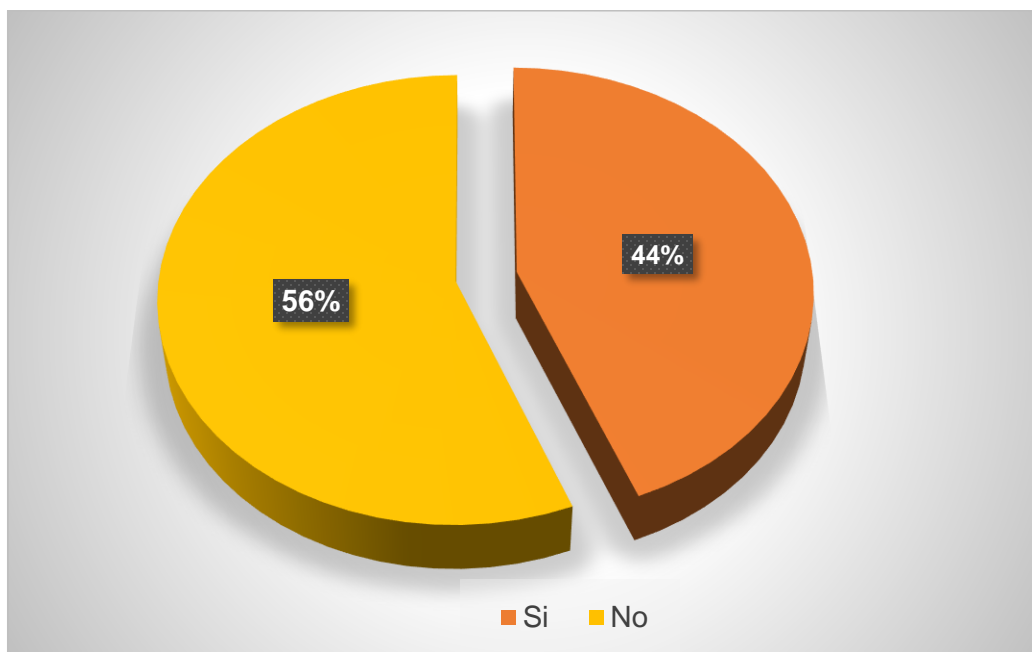
Por otra parte, solo un 3% de los pacientes no cumplió con su tratamiento porque no obtuvieron los beneficios esperados, mientras que el 1% restante no continuó con el tratamiento porque no lo consideraron necesario.

**Tabla 18. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si	44	44%
No	56	56%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 27. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación**



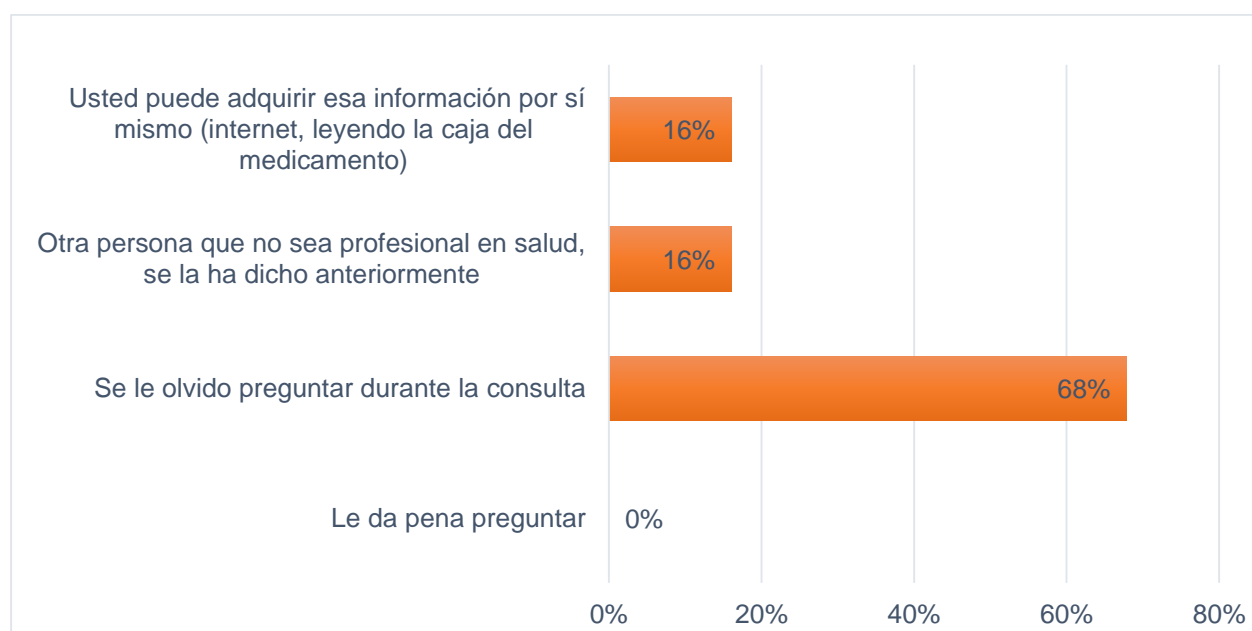
Fuente: Tabla 18 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Tabla 19. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Le da pena preguntar	0	0%
Se le olvido preguntar durante la consulta	38	68%
Otra persona que no sea profesional en salud, se la ha dicho anteriormente	9	16%
Usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)	9	16%
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 28. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No que han Consultado Alguna vez al Médico el Momento del día en que Deben Tomar su Medicación**



Fuente: Tabla 19 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La tabla 18 muestra la cantidad de pacientes que le han consultado alguna vez al médico, el momento de día en que deben de tomar su medicación; de los cuales un 56%, respondió que nunca había preguntado, mientras que el 44 % si lo ha hecho.

Dentro de las personas que respondieron que no habían consultado nunca al médico, en la tabla 19 se muestran algunas razones por las que no lo hicieron. Tomando como 100% las 56 personas que respondieron que nunca habían consultado al médico sobre el momento del día en que debían tomar la medicación.

De estas, un 68% indicó que no lo hicieron porque se les había olvidado durante la consulta, mientras que el restante 32% se repartió en forma equitativa entre dos causas, una de ellas es que el paciente había obtenido esta información por medio de otra persona que no es personal de salud. Mientras que los pacientes restantes (16%) no consultaron al médico porque no lo consideraron necesario, ya que ellos mismos pueden encontrar esa información; por medio de internet o el prospecto del medicamento.

Esto muestra como en la actualidad, se cuenta con un tipo de paciente que es muy autodidacta y que por sí mismo busca como informarse sobre la medicación que toma. Sin embargo, la información que se encuentra en internet o incluso el prospecto que trae el medicamento, no van a reemplazar el criterio profesional de un médico, ya que este va a dar su recomendación tomando en cuenta si el paciente padece de otra patología de base, así como la forma de obtener mejores resultados.

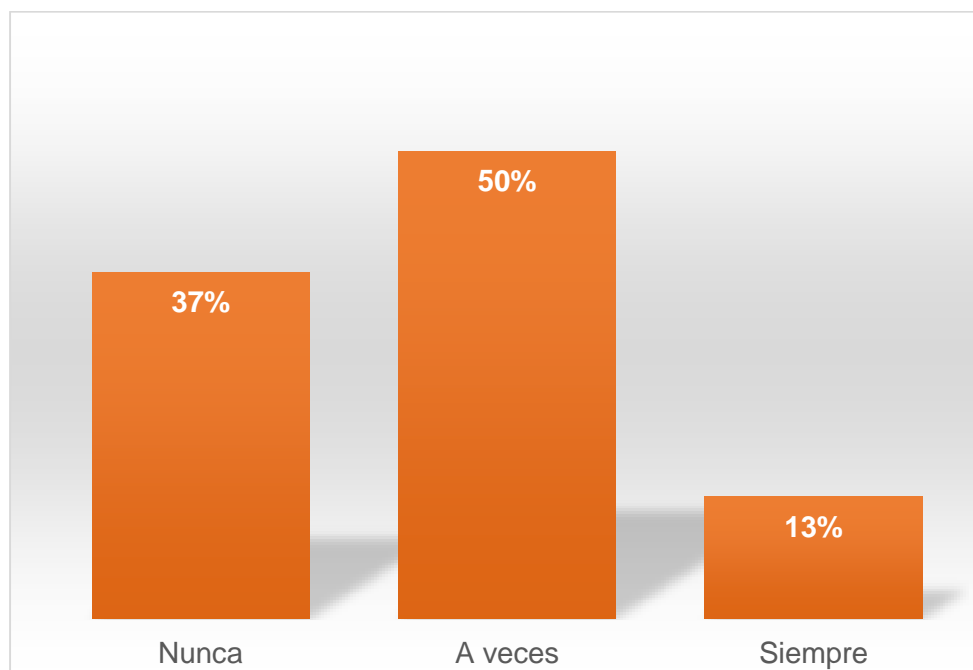
Ese 68% de los pacientes que no han consultado con el médico porque se les ha olvidado, podría verse atribuido a la percepción que muchos pacientes tienen sobre los médicos, como personas serias y distantes durante la consulta. Por lo que muchas veces el paciente está nervioso durante la consulta, sumado a que si la consulta se está dando por servicios de la CCSS, el tiempo dedicado a cada paciente es limitado. Lo que lleva a muchos pacientes a consultarle a otras personas cercanas a ellos, sobre el uso del medicamento.

**Tabla 20. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Reciben Indicaciones por Parte del Regente Farmacéutico sobre el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Nunca	37	37%
A veces	50	50%
Siempre	13	13%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 29. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Reciben Indicaciones por Parte del Regente Farmacéutico sobre el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**



Fuente: Tabla 20 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Los resultados de la tabla 20, muestran como solo un 13% de los pacientes reciben siempre las indicaciones por parte de regente farmacéutico, sobre como tomar su medicamento antialérgico, mientras que un 50% indicó que a veces. Por otra parte se mostró un alto porcentaje del 37% de los pacientes que externaron que nunca recibían esa clase de atención por parte del farmacéutico.

Es de vital importancia considerar que el farmacéutico cumple un papel determinante en el éxito de la terapéutica de un paciente con patologías crónicas, como en el caso de los pacientes alérgicos. Debido a que la farmacia de comunidad es considerada como un sitio de atención primaria por los pacientes, ya que el farmacéutico además de despachar el medicamento que el paciente requiere, le puede brindar la información que este necesite sobre el correcto uso de los medicamentos, así como evacuación de dudas que tenga el paciente sobre su patología.

Según se establece en el código de ética del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, el ejercicio de la atención farmacéutica lo comprenden un conjunto de actividades que están orientada al área clínica; la cual está basada en brindarle al paciente la información acerca sobre el manejo de medicamentos, antes que la venta del medicamento como tal. Entre las actividades que desarrolla un farmacéutico deben estar: indicación de medicamentos que no requieran receta médica, dispensación e información de medicamentos, así como la prevención de enfermedades, educación sanitaria, farmacovigilancia y todas aquellas recomendaciones que procuren el uso racional de medicamentos. (Código de ética farmacéutica, p. 2)

Con base en lo anterior, es responsabilidad del regente siempre brindarle al paciente la información sobre como tomar adecuadamente su medicamento antihistamínico. Además, proporcionarle algunos consejos sobre el manejo de sus alergias, tanto a nivel de su hogar como en el ambiente en donde se desarrollan la mayor parte del día.

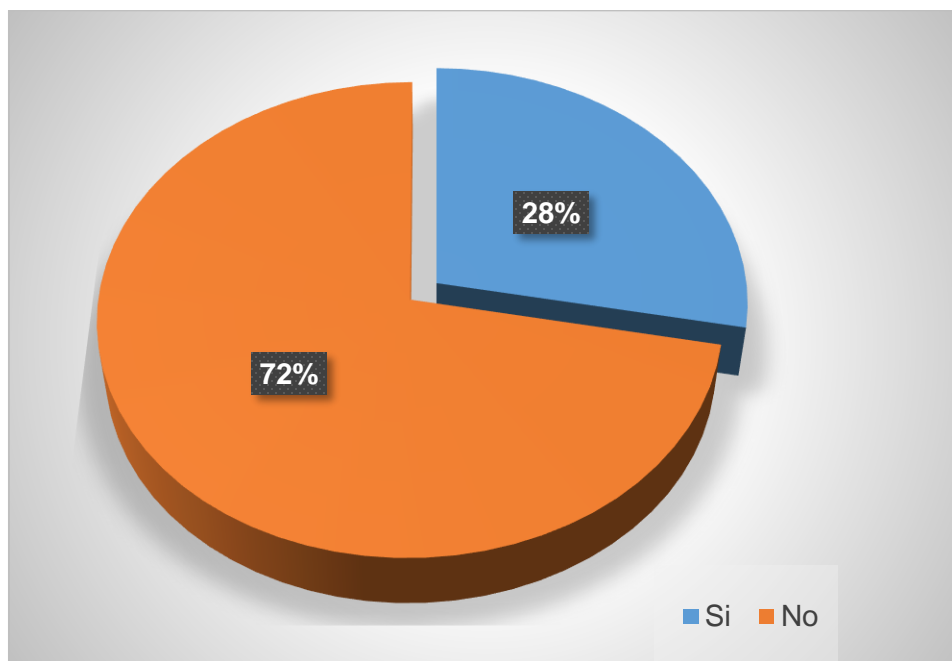
Considerando los resultados, un porcentaje alto de regente no está brindado una atención farmacéutica de calidad a los pacientes que acuden a la farmacia de comunidad. Ya que aunque el paciente acuda a la farmacia frecuentemente en busca de un medicamento, no se puede asumir que este conoce la forma correcta de utilizarlo. Debido a esto, es obligación del regente como profesional especialista en medicamentos, recordarle al paciente tanto la posología como el uso correcto de estos, tratando siempre que la información brindada sea de la mejor calidad y lo más actualizada posible.

**Tabla 21. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si	28	28%
No	72	72%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 30. Cantidad de Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, que han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**



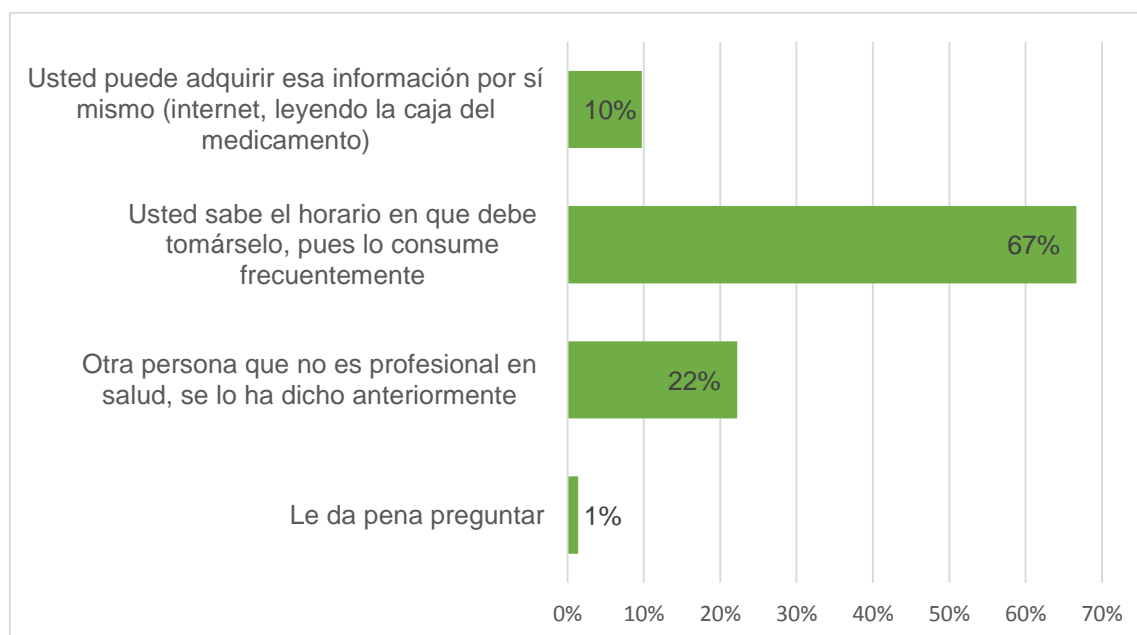
Fuente: Tabla 21 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Tabla 22. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Le da pena preguntar	1	1%
Otra persona que no es profesional en salud, se lo ha dicho anteriormente	16	22%
Usted sabe el horario en que debe tomárselo, pues lo consume frecuentemente	48	67%
Usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)	7	10%
Total	72	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 31. Razones por las Cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Consultado al Regente Farmacéutico el Horario en que Deben Administrarse su Medicación**



Fuente: Tabla 22 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Se quiso conocer cuál era la iniciativa que presentaba el paciente a la hora de llegar a la farmacia a comprar su medicación, según lo muestra la tabla 21, un 72% de los pacientes no le realizan la consulta al regente farmacéutico sobre como tomar su medicamento antialérgico, mientras que solo un 28% si lo hace.

Según lo muestra la figura 31, entre las razones por las que el paciente no realiza la consulta, se destacan: un 67% de los pacientes conoce ya el horario en que debe tomarlo, pues lleva muchos años tomando esa medicación. Siendo esto bastante común en pacientes alérgicos, ya que en muchos casos son pacientes que presentaron ese cuadro desde la infancia; lo que les ha llevado a consumir un mismo medicamento por muchos años. Generando que este tipo de paciente visite la farmacia única y exclusivamente para la comprar el medicamento, y no esperan que el farmacéutico le indique el horario en que debe administrarlo porque ya lo conocen.

Un 22% de los pacientes indica que no realiza la consulta, porque ya otra persona que no es profesional de salud se la ha indicado, siendo este un factor importante a considerar en posibles fallas terapéuticas, ya que el regente farmacéutico es el único profesional experto en medicamentos, así como el encargado de dar toda la información relacionada con ellos, con el objetivo de alcanzar el éxito en la terapéutica, como el bienestar del paciente.

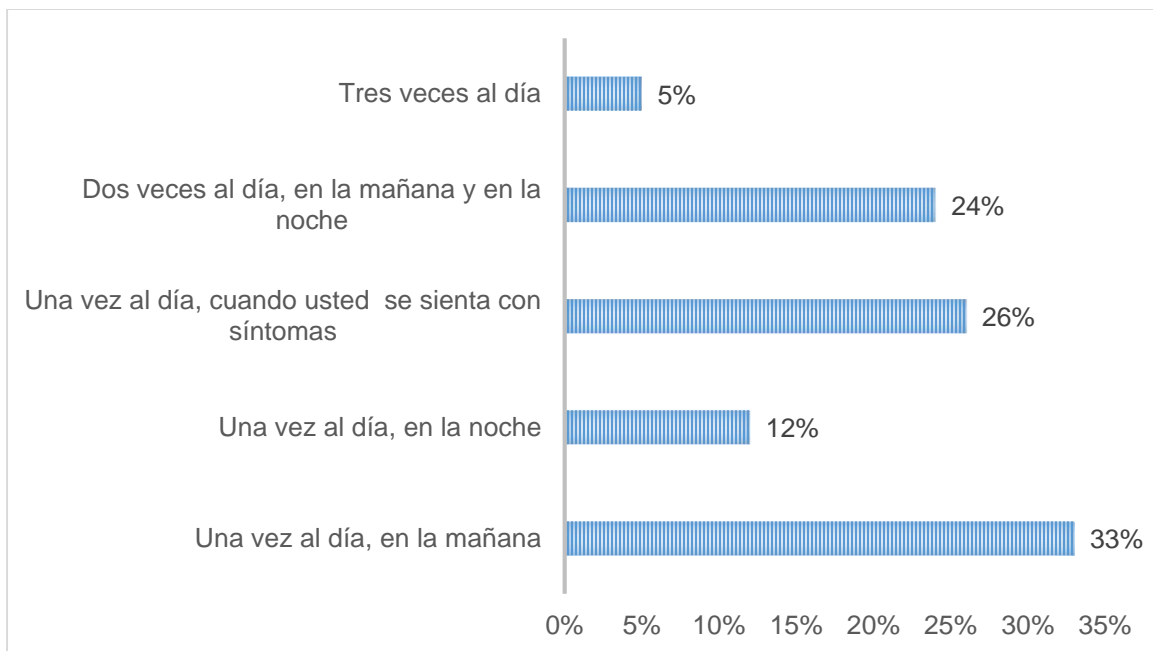
Por otra parte, un 10% de los pacientes no ve necesario consultar al farmacéutico sobre el horario de toma del medicamento, ya que él mismo puede conseguir esa información mediante internet o el prospecto del medicamento, sustituyendo de esta manera la atención que brinda el farmacéutico a la hora de dar su consulta.

**Tabla 23. Posología Recomendada por el farmacéutico a los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Una vez al día, en la mañana	33	33%
Una vez al día, en la noche	12	12%
Una vez al día, cuando usted se sienta con síntomas	26	26%
Dos veces al día, en la mañana y en la noche	24	24%
Tres veces al día	5	5%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 32. Posología Recomendada por el farmacéutico a los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su Tratamiento Antialérgico**



Fuente: Tabla 23 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La posología que se les ha recomendado a los pacientes, por parte de los regentes de farmacia comunitaria, según lo muestra la tabla 23 un 33% ha sido tomar el medicamento una vez al día durante horas de la mañana. Considerando que los fármacos antihistamínicos de segunda generación fueron lo más buscado por los pacientes, especialmente la allegra® (fexofenadina), talerdín (cetirizina), loratadina y la desloratadina; el cual corresponde a un antihistamínico de tercera generación. Ambos grupos de fármacos se caracterizan por administrarse cada 24 horas.

Información reportada por el Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED), muestra como en el caso de la cetirizina se recomienda administrar de 5 – 10 mg una vez al día dependiendo de la severidad de la reacción alérgica, la loratadina se indica 10 mg una vez al día, la fexofenadina en el caso de usar dosis de 60 mg administrarla cada 12 h, o en caso de potencia de 120 mg o 180 mg tomar una sola vez al día y la desloratadina se debe administrar 5 mg una vez al día. (Gómez, 2003, pp.22-23).

Según lo manifestado por los pacientes, los regentes han indicado correctamente la dosis, así como el intervalo de dosificación. Sin embargo, la recomendación de tomarlo por la mañana no es acertada, ya que como se ha mencionado anteriormente; en el caso de las patologías alérgicas en vías respiratorias, es durante la noche que hay una mayor exacerbación de los síntomas debido a los cambios circadianos tanto del ciclo de la histamina como de la función pulmonar y es hasta en la madrugada o la mañana, cuando el paciente es consciente de estos.

Un 26% de los pacientes reportan que se les indicó tomar el medicamento una vez al día en el momento que sintieran síntomas, lo cual no es correcto ya que según lo comenta Castellanos et al (2007), partiendo de hecho que los parámetros del metabolismo fisiológico son cambiantes en el transcurso del día, se afirma que no solo basta con aplicar la dosis correcta del medicamento, sino también administrarla en el momento indicado del día, para aprovechar los ciclos circadianos y así aumentar la eficacia del fármaco. (p.239)

Tomando en cuenta lo anterior, según los criterios de la cronofarmacología, el paciente no solo debe hacer uso de la dosis establecida para los fármacos antihistamínicos, sino también se debe tomar en cuenta el ciclo circadiano de la histamina, así como la cronopatología descrita para la alergia que padece. Para de esta manera lograr la máxima eficacia del medicamento, así como la mínima exposición del paciente a efectos adversos.

En el caso del 12% de los pacientes que toman su medicación en horas de la noche, son los pacientes que administran sus medicamentos de forma cronofarmacológica, partiendo del hecho que esta es la forma correcta de administrar antihistamínicos en alergias como asma bronquial y rinitis, según lo desarrollo a lo largo del capítulo.

Hay un 24% de los pacientes que toman su tratamientos dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche), este grupo de pacientes corresponde a aquellos que toman antihistamínicos de segunda generación asociados con descongestionantes nasales, como es el caso de la talerdín D® (cetirizina y pseudoefedrina) y la allegra D® (fexofenadina y fenilefrina). Ya que en estos casos el descongestionante nasal se administra cada 12 horas, según la dosis reportada para asociación entre fexofenadina y pseudoefedrina esta es de un comprimido cada 12 horas (American Pharmacists Association, 2016, p.708)

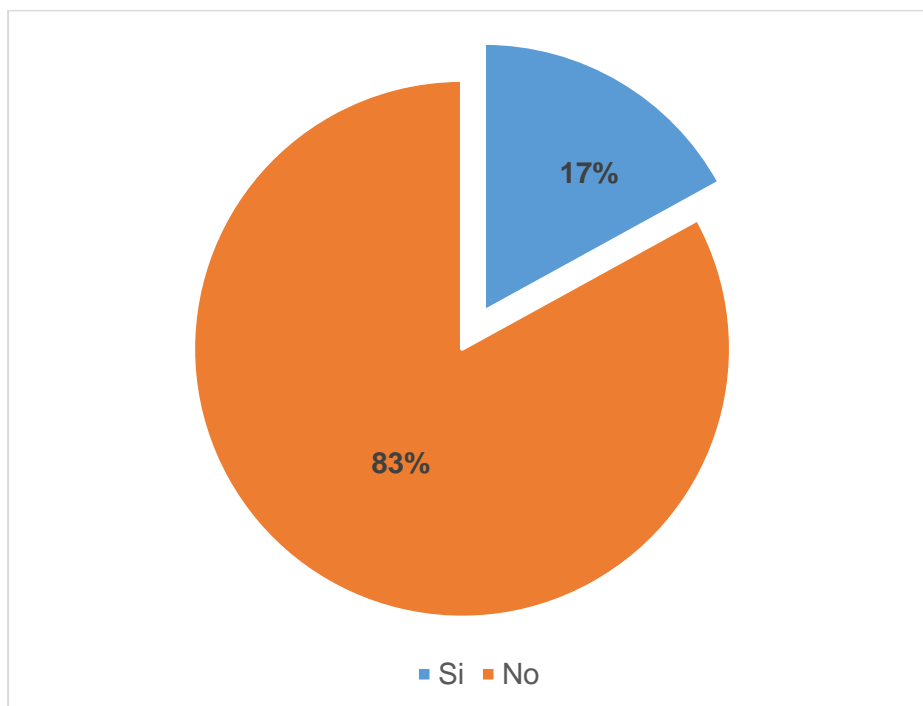
Solamente un 5% de los pacientes, se les indicó que se administraran su medicación tres veces al día. Este pequeño grupo de pacientes según la posología recomendada, corresponden a los que consumen antihistamínicos de primera generación, que como se mostró en la tabla 14 un 6,6% de los pacientes han tomado clorotrimetón® (clorfeniramina). Según información del CIMED la clorfeniramina en una dosis de 2 - 4mg se puede administrar hasta cada 6 horas. (Gómez, 2003, p. 23).

**Tabla 24. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, han Recibido Información por Parte del Regente Farmacéutico, sobre la Importancia de Tomarse su Medicación a la hora Indicada**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si	17	17%
No	83	83%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 33. Frecuencia con la que los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, han Recibido Información por Parte del Regente Farmacéutico, sobre la Importancia de Tomarse su Medicación a la hora Indicada**



Fuente: Tabla 24 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

La tabla 24 muestra como un alto porcentaje de los pacientes (83%), no ha recibido ningún tipo de información por parte del regente farmacéutico de comunidad, sobre la importancia de tomar su medicamento antialérgico en una hora determinada del día. Lo cual muestra como el paciente alérgico recibe poca educación por parte del regente.

Parte importante del éxito de la farmacoterapia de un paciente, es lograr que este se adhiera al tratamiento que se le está indicando. Se entiende por adherencia a la terapéutica, al grado en que el comportamiento del paciente corresponde con las recomendaciones acordadas con el personal de salud, ya sea médico o farmacéutico. Estas recomendaciones van desde como tomar el tratamiento, hacer cambios alimenticios o realizar cambios en el ambiente en que vive. (Guerra, Díaz, Vidal, 2010, p.54)

Es deber del farmacéutico proporcionar educación constante acerca de patologías y también sobre el medicamento que toma el paciente. Para de esta manera lograr que el paciente alérgico se comprometa con la toma correcta de su medicamento, así como con cambios que debe realizar para tratar de exponerse de forma mínima al alérgeno al que es susceptible.

Un paciente bien informado, va a ser una paciente más consciente sobre su enfermedad y sobre la importancia que tiene su papel, como colaborador activo en la producción de resultados satisfactorios en su farmacoterapia. En consecuencia, es de vital importancia que el farmacéutico logre hacerle entender al paciente, la importancia que tiene para su enfermedad; administrarse el medicamento antihistamínico en un momento determinado del día.

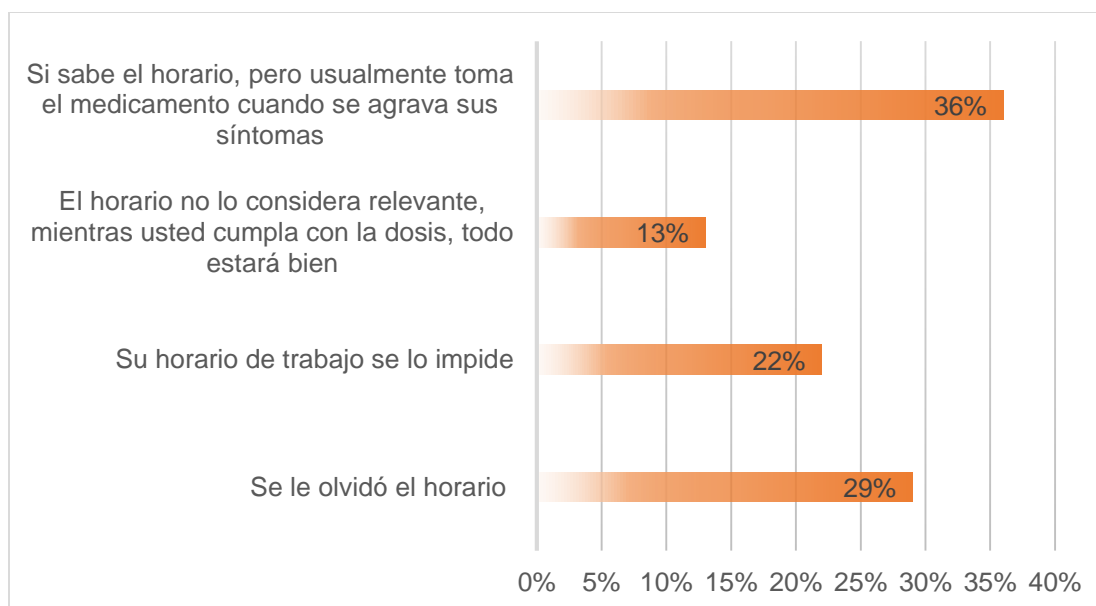
La educación a los pacientes es una herramienta que les permite a estos, asumir un papel activo en la modificación de sus conductas o comportamientos; para así lograr de esta manera un mejoramiento en su salud, a partir de la incorporación del conocimiento que se entrega por parte de los profesionales de la salud, en este caso el regente farmacéutico de comunidad.

**Tabla 25. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Cumplido con la Posología Recomendada por el Regente Farmacéutico**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Se le olvidó el horario	29	29%
Su horario de trabajo se lo impide	22	22%
El horario no lo considera relevante, mientras usted cumpla con la dosis, todo estará bien	13	13%
Si sabe el horario, pero usualmente toma el medicamento cuando se agrava sus síntomas	36	36%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 34. Razones por las cuales los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, No han Cumplido con la Posología Recomendada por el Regente Farmacéutico**



Fuente: Tabla 25 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

Dentro de las razones que indica el paciente que ha tenido, para no cumplir con la posología que le ha indicado el regente, se encuentra: un 36% si recuerda el horario, sin embargo toma la medicación cuando se agravan sus síntomas. Se muestra que un porcentaje importante de los pacientes espera que sus síntomas alérgicos aparezcan para tomar su medicación. Esto no es lo mejor para el paciente, ya que todos los 100 pacientes encuestado fueron muy conscientes sobre los alérgenos a los que son susceptibles. Por lo cual el paciente de tomar su medicación de forma anticipada si sabe que va a estar en contacto con alguno de estos alérgenos, por ejemplo: los pacientes que son susceptibles al polvo, debe tomar su medicación en la estación seca, ya que debido a las escasas lluvias el contacto continuo con el polvo no se puede evitar.

Un 29% de los pacientes indicaron que se les olvido tomar el tratamiento. El resultado de estos olvidos es la poca adherencia al tratamiento que presenta este tipo de pacientes, que como se comentó con los datos de la figura 33; está asociado a la poca educación que reciben los pacientes alérgicos por parte de los regentes. Debido a esto el paciente no entiende la importancia de tomar su medicamento antialérgico, según lo que se le indicó.

El 22% de los pacientes asoció el incumplimiento del tratamiento recomendado por el farmacéutico, con su horario de trabajo; revelando que el paciente prioriza su labores en el trabajo antes que su propia salud. Es importante que a la hora de dar la consulta farmacéutica a los pacientes alérgicos el regente le pregunte sobre su oficio y horario de trabajo, para así tomar este aspecto en cuenta a la hora de dar las recomendaciones, por ejemplo administrar el medicamento en algún tiempo de descanso que tenga el paciente.

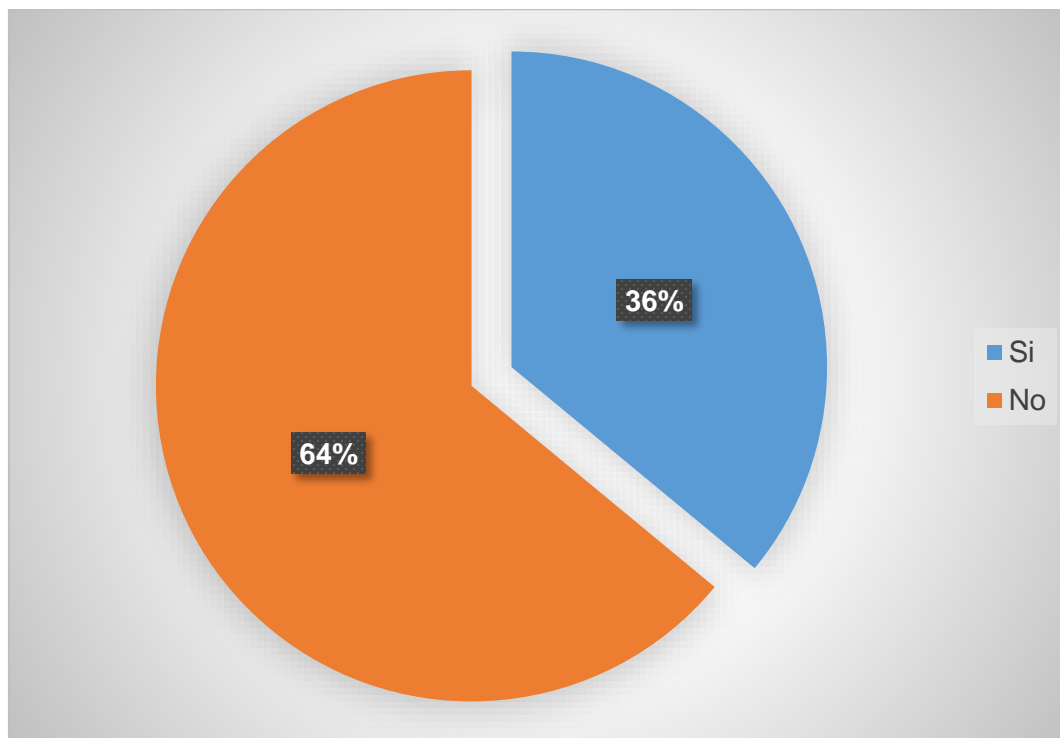
Un 13% de los pacientes afirmó, que el horario no la considera relevante mientras cumpla con la dosis. Esto muestra que a este grupo de pacientes no le toma importancia a la hora del día en que debe tomar el medicamento, por ejemplo que le hayan indicado tomarlo en noches; pues solo consideran de relevancia tomar la dosis diaria que le indican, sin importar si la toma en la mañana, en la tarde o en la noche. Tal vez esta falta de interés en el momento del día en que debe tomar su medicación, se deba a que nunca a estos pacientes se le ha explicado sobre la asociación que existe, entre el resultado de la terapia con el momento del día en que se toma el medicamento.

**Tabla 26. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Sobre la Relación que Existe entre la Mejoría de sus Síntomas Alérgicos y la Hora del Día en la que el Regente Farmacéutico le Indica que debe Tomar su Medicación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si	36	36%
No	64	64%
Total	100	100,0%

Fuente: Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

**Figura 35. Opinión de los Pacientes de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM, que Acuden a las Farmacias de Comunidad en Busca de su tratamiento antialérgico, Sobre la Relación que Existe entre la Mejoría de sus Síntomas Alérgicos y la Hora del Día en la que el Regente Farmacéutico le Indica que debe Tomar su Medicación**



Fuente: Tabla 26 Instrumento N° 1, Rodríguez, 2017

En lo que respecta a la opinión de los pacientes sobre cronofarmacología, en la tabla 26 se muestra como un 64% de los pacientes respondió que no cree que exista una relación entre la mejoría de sus síntomas alérgicos y la hora del día en la que el regente farmacéutico le indica que debe tomar su medicación.

Esto expone la falta de conocimiento que presenta el paciente, acerca de la forma correcta en la que debe tomar su medicación, lo cual concuerda con los resultados de la tabla 24, donde los pacientes afirmaron en una gran mayoría (83%), que el regente nunca les había explicado la importancia que tiene tomar su medicamento antialérgico a una determinada hora del día. La falta de información de los pacientes, hace que estos no sean conscientes de la importancia de aspectos como estos.

La cronofarmacología busca aplicar los conocimientos de los ciclos biológicos regulares del organismo del ser humano, en la aplicación de la farmacoterapia; con el fin de lograr mejores resultados terapéuticos y someter a los pacientes a menos efectos adversos. Logrando así mejor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

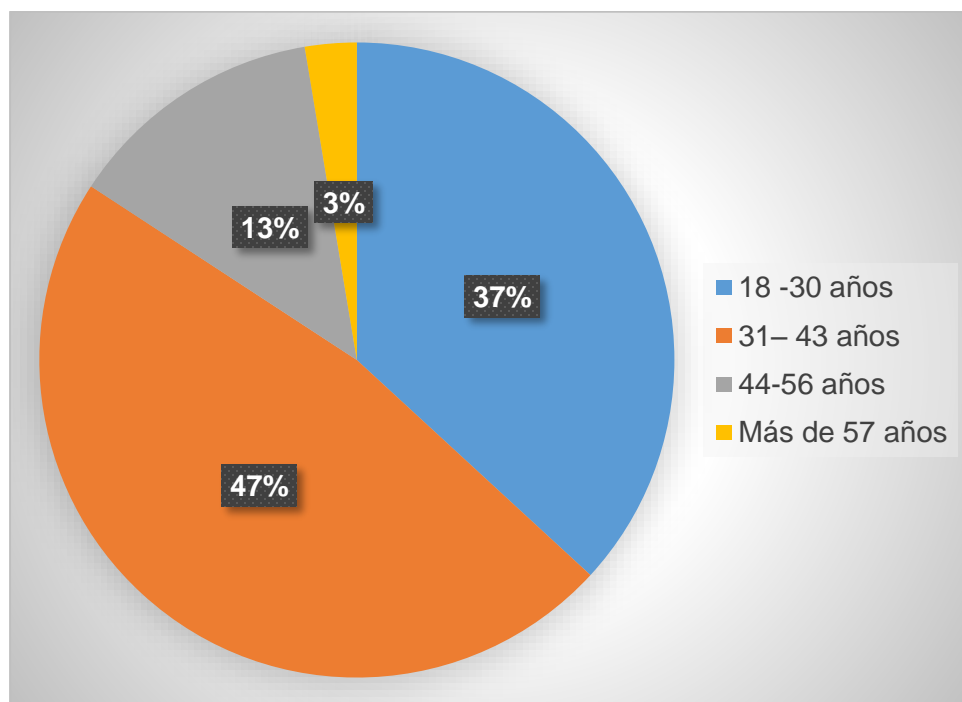
Solo un 36% de los pacientes si cree que exista la relación entre la mejoría de sus síntomas alérgicos, con el momento del día en que los medicamentos son administrados. Sin embargo, aunque este grupo de pacientes si es consciente sobre la relación entre fármaco-tiempo, el éxito para que el paciente lo aplique, está en la educación que le brinda el farmacéutico sobre la relación del ritmo circadiano de la histamina con la exacerbación de sus síntomas alérgicos, así como la forma correcta de administrar el fármaco de acuerdo a estos ritmos, para obtener mejores resultados.

**Tabla 27. Edad de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
18 -30 años	14	37%
31– 43 años	18	47%
44-56 años	5	13%
Más de 57 años	1	3%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 36. Edad de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**



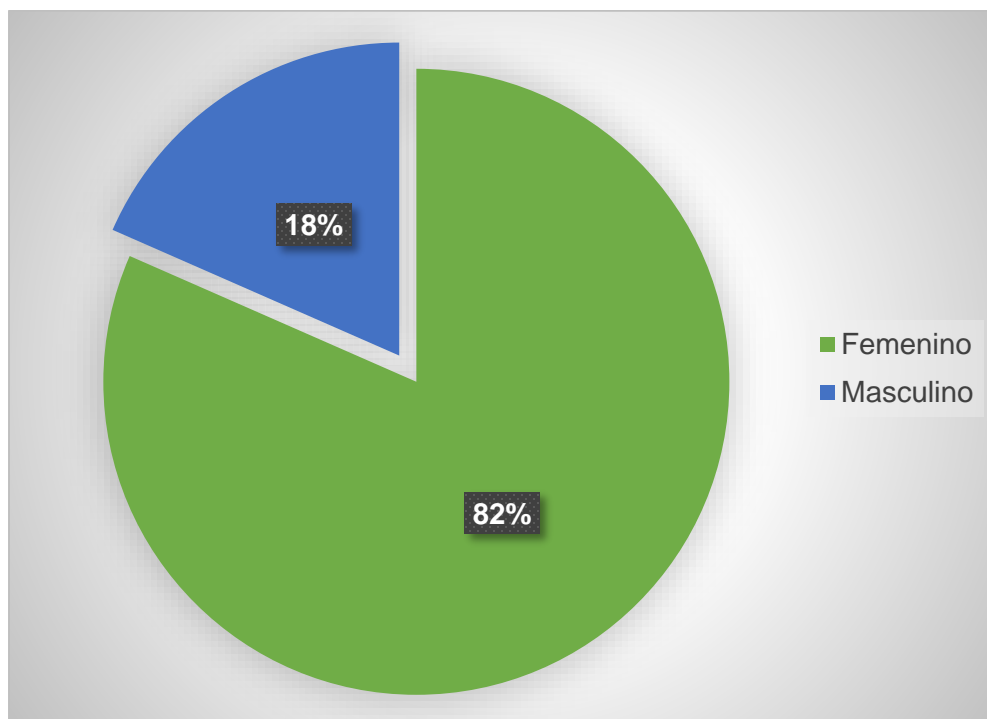
Fuente: Tabla 27 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 28. Sexo de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
<b>Femenino</b>	31	82%
<b>Masculino</b>	7	18%
<b>Total</b>	38	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 37. Sexo de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**



Fuente: Tabla 28 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Se puede observar como hay un predominio en regentes jóvenes, ya que según lo muestra el tabla 27, un 47% de todos los regentes encuestado se encuentra en un rango de edad entre 31 y 43 años, así también, un porcentaje de 37% se mantienen entre un rango de edad de 18 a 30 años. Tomando en cuenta que la cronofarmacología es un tema de estudio relativamente nuevo, y que al menos en nuestro país no ha tenido un impacto significativo hasta el momento, los profesionales jóvenes; tienen mayor posibilidad de haber escuchado o en su momento haber estudiado esta temática.

Debido a esta razón, es que regente de edad más avanzada no esté familiarizado con términos de cronobiología, así como la aplicación de la cronofarmacología en patologías alérgicas. No obstante, estos regentes tienen la opción de actualizarse por su propia cuenta o mediante postgrados y cursos de actualización.

La edad de regente farmacéutico llega a convertirse en una variable importante en lo que respecta al conocimiento acerca de cronobiología, ritmos biológicos, cronopatología. Mostrando a su vez, limitación en la aplicación de la cronofarmacología, a la hora del dispensado de medicamentos antihistamínicos a pacientes que sufren de patología alérgicas.

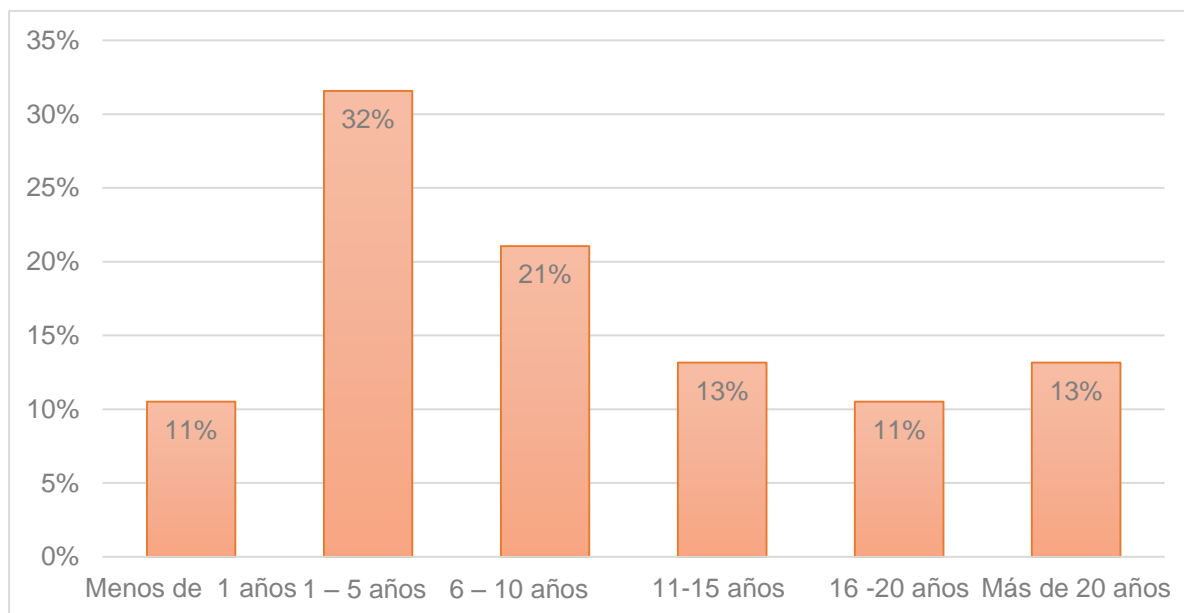
Así también mediante la información mostrada en la tabla 28 se observa que en el área comprendida de San Pedro y Curridabat predominan el regente farmacéutico femenino presentando un 82%, mientras que regentes masculinos solo un 18%. Es común que la regencia de farmacias de comunidad sea preferida por mujeres, sumado a estos, el gremio farmacéutico es predominado por mujeres en los centros educativos universitarios.

**Tabla 29. Años de Graduados de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Menos de 1 años	4	11%
1 – 5 años	12	32%
6 – 10 años	8	21%
11-15 años	5	13%
16 -20 años	4	11%
Más de 20 años	5	13%
Total	38	100,00%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 38. Años de Graduados de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM**



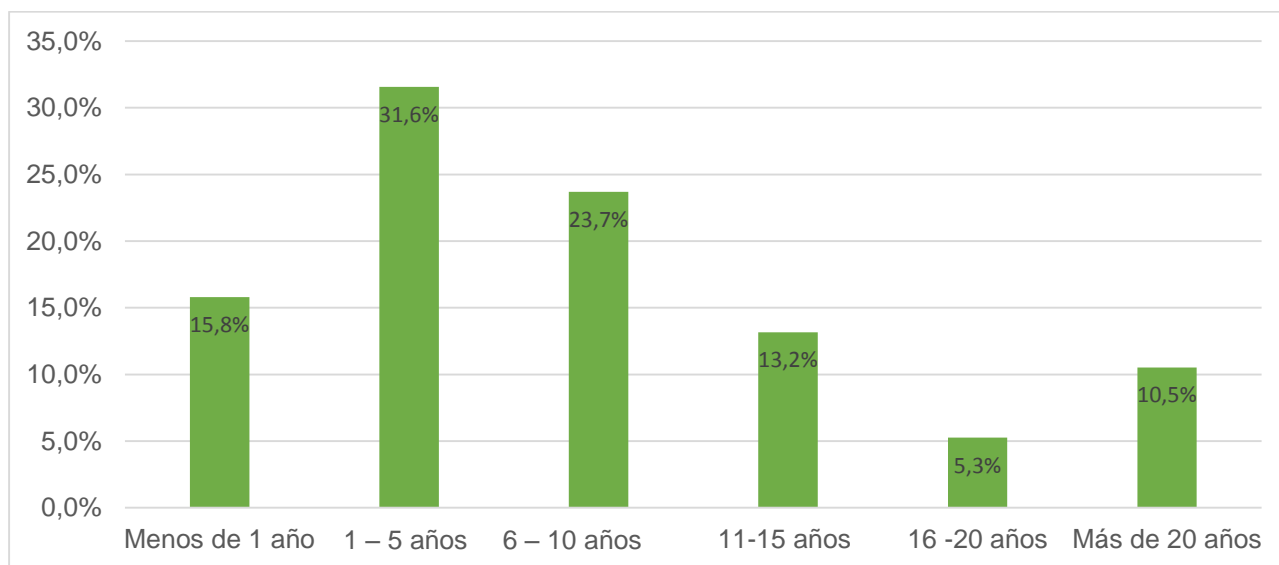
Fuente: Tabla 29 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 30. Años de Experiencia de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en el Campo de la Farmacia Comunitaria**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
<b>Menos de 1 año</b>	6	15,8%
<b>1 – 5 años</b>	12	31,6%
<b>6 – 10 años</b>	9	23,7%
<b>11-15 años</b>	5	13,2%
<b>16 -20 años</b>	2	5,3%
<b>Más de 20 años</b>	4	10,5%
<b>Total</b>	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 39. Años de Experiencia de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en el Campo de la Farmacia Comunitaria**



Fuente: Tabla 30 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Con respecto a la cantidad de años de graduados que posee los regentes de farmacia, como lo muestra la figura 38, un 32% de los regentes tiene entre 1 a 5 años de graduados, seguido de un 21% que tiene entre 6 y 10 años de egresados de la universidad. Por otra parte, los porcentajes más bajos fueron presentados para menos de un año de graduado y también para el rango de 16- 20 años de graduados, en ambos casos se obtuvo un 11% del total de los encuestados.

Se podría pensar que el farmacéutico recién graduado a pesar de contar con poca experiencia, posee los conocimientos teóricos más recientes en comparación a los regentes que poseen más años de ser egresado de la universidad. Favoreciéndose así a la aplicación de términos más novedosos en la farmacoterapia, sin embargo, no se puede deducir que conocen adecuadamente sobre el tema de cronofarmacología, ya que se sabe que este tema aún es poco discutido en los centros de formación académica.

Por otra parte, además de conocer la cantidad de años de graduados de los regentes farmacéuticos, se quiso averiguar cuanto de esos años, los han dedicado a trabajar en farmacia de comunidad. Según los datos de la Tabla 30, los resultados muestran que un 32% de los regentes farmacéuticos de esta área, poseen de 1 a 5 años de experiencia en el campo de farmacia comunitaria. Este rango de experiencia fue el que obtuvo el valor más alto, ya que en los demás rangos de experiencia se puede ver un comportamiento bastante homogéneo.

Poseer de 1 a 5 años de experiencia en un área de trabajo, especialmente en farmacia se considera como pocos. Debido a que en la farmacia de comunidad el regente desempeña diversas funciones de gran importancia, entre ellas: la custodia de psicotrópicos y estupefacientes, despacho y dispensación de medicamentos, vacunación, manejo de cadena de frío, labores administrativas, así como la atención farmacéutica. De todas estas funciones, la que es de gran relevancia para esta investigación, es la correcta dispensación de los medicamentos.

Cuando se habla de dispensación de medicamentos esta es una acción exclusiva del farmacéutico, en la cual el regente además de entregarle al paciente el medicamento que este necesita adquirir, le proporciona información y orientación sobre el uso adecuado del medicamento. Sumado a esto en el artículo 9 del código de ética del COLFAR se establece que “es obligación del profesional en farmacia proporcionar el mayor bienestar posible para la persona sujeto de atención”

Con base en lo anterior, es obligación del regente brindarle al paciente una atención de calidad, donde el paciente pueda obtener del medicamento los beneficios esperados. Para que esto se cumpla el regente de farmacia de comunidad no puede limitarse a solo conocer información acerca de los medicamentos que maneja en su farmacia, sino también está en la obligación de instruirse sobre aquellas patologías que son prevalentes en su comunidad. Para así de esta forma lograr tener un mejor criterio a la hora de dispensar el medicamento, e incluso lograr mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente.

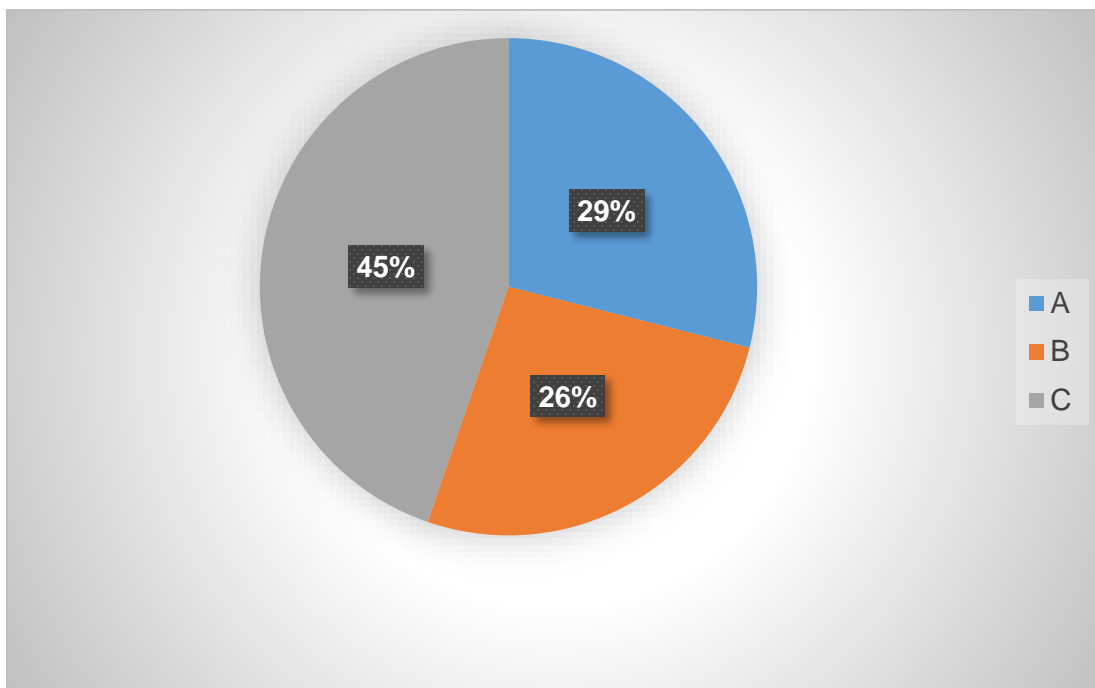
En el caso de las patologías alérgicas, para lograr aplicar la farmacoterapia de una forma más eficaz. El regente de farmacia de comunidad debe conocer todo lo referente a la fisiopatología de las alergias, para así poder integrar ciclos biológicos con una oportuna aplicación del medicamento.

**Tabla 31. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronobiología**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
A	11	29%
B	10	26%
C	17	45%
Total	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 40. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronobiología**



Fuente: Tabla 31 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

La tabla número 31 muestra que un 45% de los regentes marcaron la opción C. Un 29% le corresponde a la respuesta A, mientras que para la respuesta B un 26%; para un total de 38 regentes encuestados.

El mayor porcentaje de regente escogió la opción correcta, la cual es la C. Ya que el término cronobiología se refiere al estudio de la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 65). Castellanos et al (2007), da también una definición de cronobiología de una forma más resumida que Tamosiunas & Toledo ya que este la definen como la “ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización” (p.238).

No obstante, se puede apreciar cómo entre las respuestas A y B se reparten porcentajes importantes de 29% y 26% respectivamente. Siendo en el caso de la opción A una definición del concepto de ritmos biológicos; concepto que es parte del estudio de la cronobiología. Y la opción B corresponde a una definición breve de cronofarmacología.

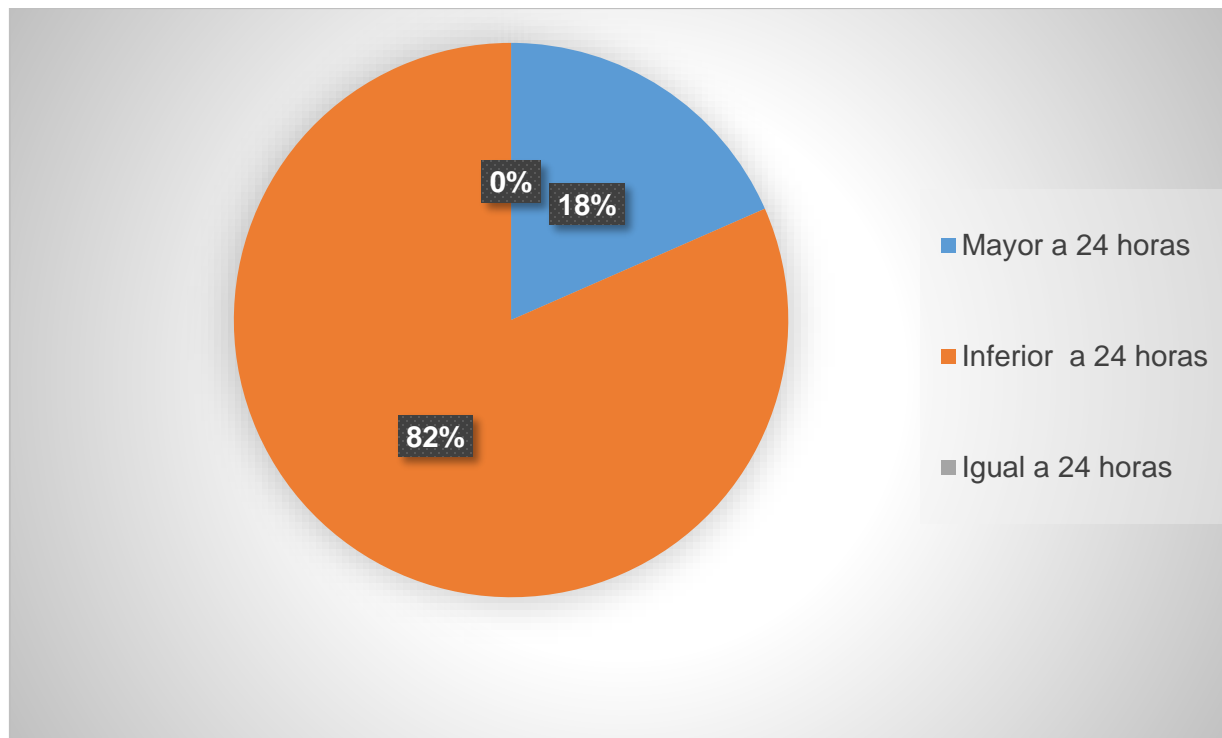
Debido a esto, se puede apreciar como un porcentaje importante de regentes confunde el concepto de cronobiología con el de ritmo biológico, que sería el caso de los regentes que marcaron la opción A. Mientras que por otra parte un porcentaje igualmente importante de 26% desconoce totalmente el término. Con estos resultados, se puede decir que un porcentaje importante de regentes farmacéuticos del área de Curridabat y San Pedro no están familiarizados o desconocen por completo el término de cronobiología, y por ende este no es aplicado a la hora de dispensar medicamentos antialérgicos.

**Tabla 32. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Infradiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Mayor a 24 horas	7	18%
Inferior a 24 horas	31	82%
Igual a 24 horas	0	0%
Total	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 41. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Infradiano**



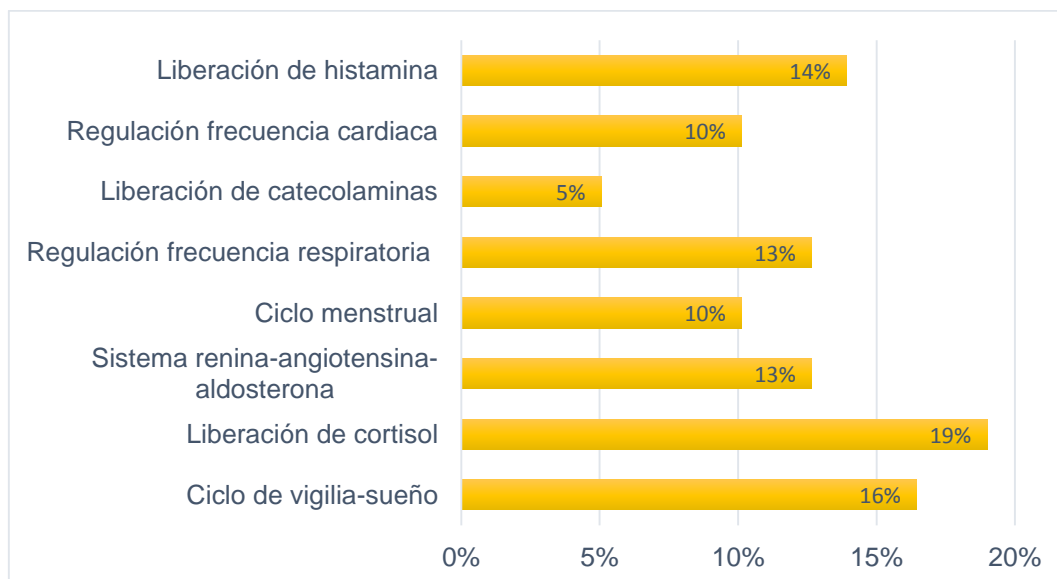
Fuente: Tabla 32 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 33. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Infradiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Ciclo de vigilia-sueño	13	16%
Liberación de cortisol	15	19%
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	10	13%
Ciclo menstrual	8	10%
Regulación frecuencia respiratoria	10	13%
Liberación de catecolamina	4	5%
Regulación frecuencia cardiaca	8	10%
Liberación de histamina	11	14%
Total	79	100,00%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 42. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Infradiano**



Fuente: Tabla 33 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Los resultados de la tabla 32 muestran como un porcentaje muy bajo de regentes (18%) conoce la duración de un ciclo infradiano, mientras que la mayoría mostró un desconocimiento de la duración de este, al contestar que un ciclo infradiano tiene una duración menor a 24 horas.

Debido a que los regentes contestaron que el ciclo infradiano es menor a 24 horas, podría deberse a que asociaron el prefijo infra, con duración en horas dentro del día. Sin embargo, este término se refiere a que el ciclo sucede con baja frecuencia, en el transcurso del tiempo. Los ciclos infradianos son definidos por Tamosiunas & Toledo (2010) como ritmos de baja frecuencia, debido a que estos duran tiempos mayores a 28 horas. (p.66).

Por lo tanto, según los resultados la mayoría de los regentes farmacéuticos tienen un conocimiento erróneo sobre los ritmos infradianos, dato de gran relevancia, ya que muestra como el desconocimiento puede afectar de una u otra forma, el manejo terapéutico que se da a los pacientes a la hora de dispensar un medicamento.

A su vez la tabla 33 muestra diferentes ejemplos de procesos del organismo que tienen ritmos circadianos, infradianos y ultradianos. Al ser una pregunta con opción de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa en base al total de respuestas, el cual corresponde a 79. De todos los ejemplos que se brindaron los regentes, escogieron como ejemplos de ciclos infradianos con mayor frecuencia: el ciclo de liberación del cortisol (19%), el ciclo de vigilia-sueño (16%), liberación de la histamina (14%), el ciclo de regulación respiratoria y ciclo de liberación de renina-angiotensina-aldosterona con un 13% cada una.

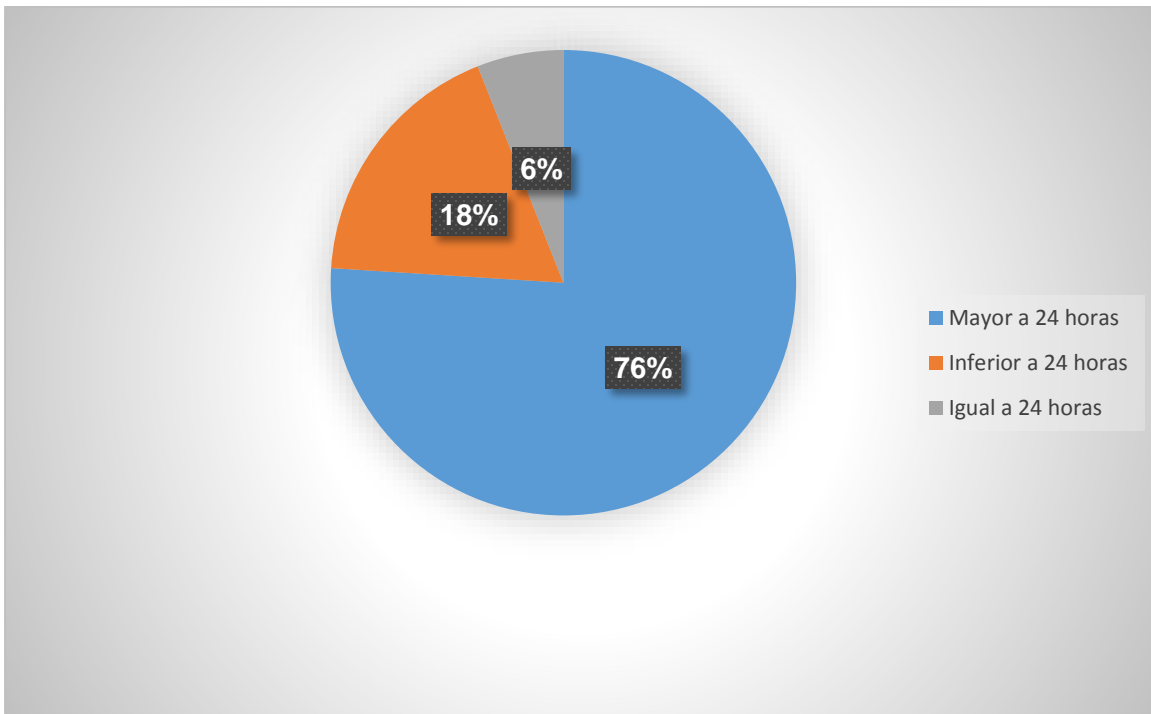
De todos los ejemplos que le se brindaron a los regentes en esa pregunta, únicamente el ciclo menstrual se clasifica como un ritmo infradiano, ya que este dura entre 28 a 31 días en la mujer. Como se muestra en los resultados el porcentaje que obtuvo el ciclo menstrual es bastante bajo, solo de un 10%. Este resultado puede relacionarse con los resultados observados en la tabla 31, ya que la mayoría de regentes han identificado los ritmos infradianos con una duración menor a 24 horas, que en consecuencia llevaría a incurrir en el error de seleccionar procesos incorrectos como ejemplos de ciclos infradianos.

**Tabla 34. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Ultradiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Mayor a 24 horas	29	76%
Inferior a 24 horas	7	18%
Igual a 24 horas	2	6%
Total	38	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 43. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Ultradiano**



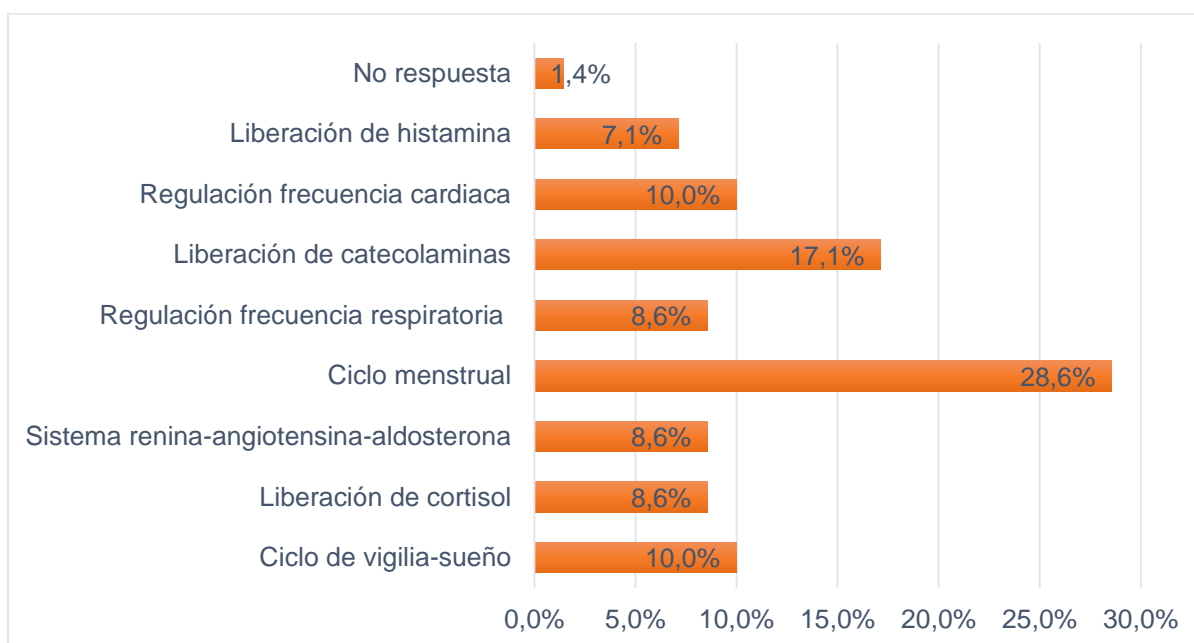
Fuente: Tabla 34 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 35. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Ultradiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Ciclo de vigilia-sueño	7	10,0%
Liberación de cortisol	6	8,6%
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	6	8,6%
Ciclo menstrual	20	28,6%
Regulación frecuencia respiratoria	6	8,6%
Liberación de catecolaminas	12	17,1%
Regulación frecuencia cardiaca	7	10,0%
Liberación de histamina	5	7,1%
No respuesta	1	1,4%
Total	70	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 44. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Ultradiano**



Fuente: Tabla 35 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

La tabla 34 muestra los resultados obtenidos, en cuanto al concepto que tienen los regentes sobre la duración de un ciclo ultradiano. Y estos revelan que un alto porcentaje de regentes (76%) asocia que la duración de un ciclo ultradiano es mayor a 24 horas, lo cual es incorrecto ya que, los ciclos ultradianos son ritmos de alta frecuencia, ya que estos tienen una duración de menos de 20 horas. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p.66)

Por otra parte un 6% de los regentes indicó que el ciclo ultradiano tiene una duración de 24 horas. Para efectos de la investigación, en total un 81% de los regentes no saben cuál es la duración de un ciclo ultradiano. Relacionando los resultados de las respuestas anteriores, se muestra como existe una confusión en cuanto a la duración de los ciclos infradianos y ultradianos.

De los ejemplos de ciclo ultradianos presentados en la tabla 35, los regentes escogieron con mayor porcentaje; el ciclo menstrual (28,6%) y liberación de catecolaminas (17,1%). El resto de ejemplos tuvo una distribución bastante equitativa entre el 7 al 10%, mientras que un 1,4% de los regentes se abstuvo de contestar. Al ser una pregunta con opción de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa en base al total de respuestas, siendo este de 70.

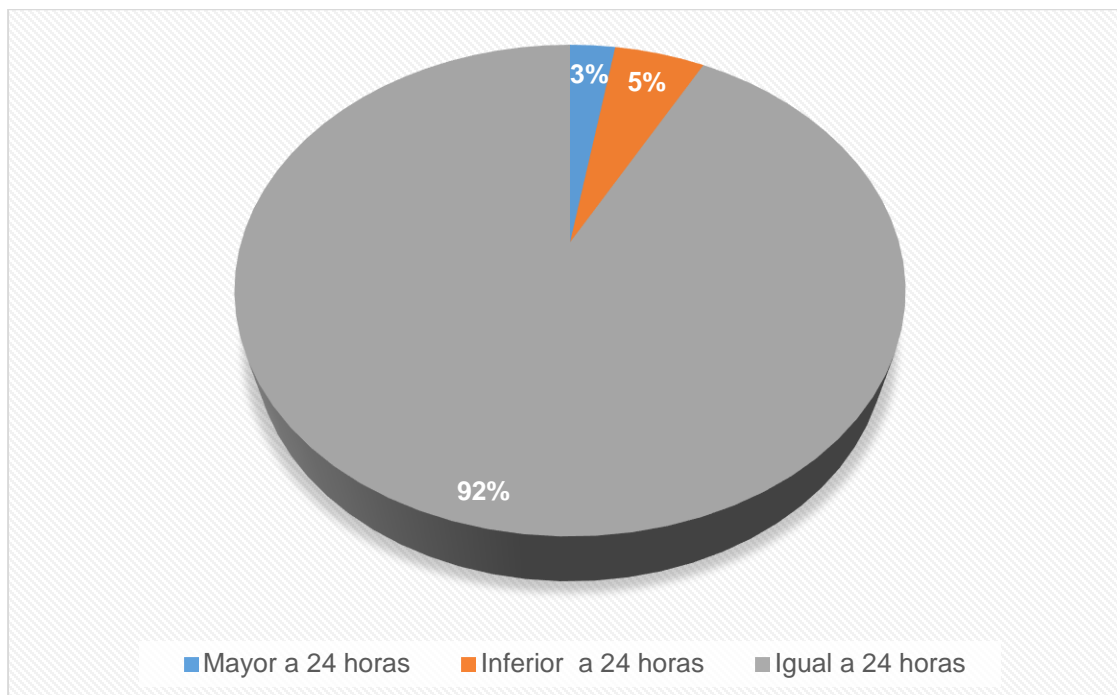
Según Golombek (2007), los únicos procesos que se caracterizan por ser ultradianos son la regulación de la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria (p.20). Es notoria la falta de conocimiento por parte de los regentes farmacéuticos, cuando se observa que un proceso como el ciclo menstrual adquiere el porcentaje más alto de respuesta. Nuevamente se resalta el problema de una mala aplicación de los conceptos de cronobiología y ritmos biológicos en la dispensación de los fármacos y los efectos terapéuticos deseados.

**Tabla 36. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Circadiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Mayor a 24 horas	1	3%
Inferior a 24 horas	2	5%
Igual a 24 horas	35	92%
Total	38	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 45. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Ciclo Circadiano**



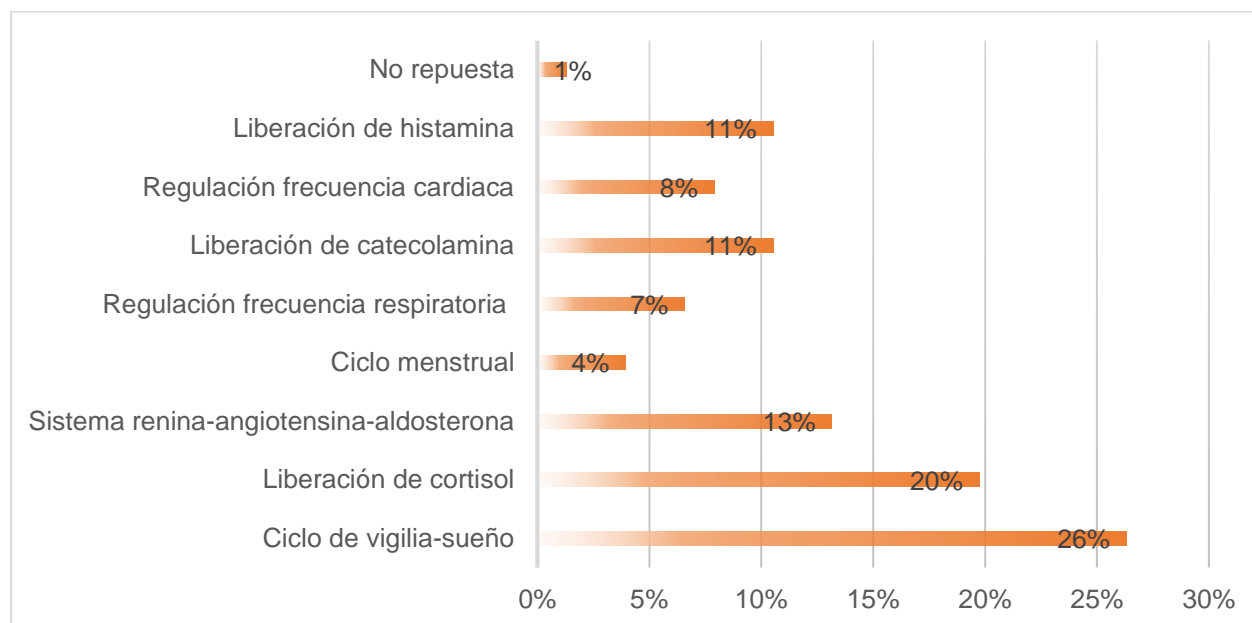
Fuente: Tabla 36 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 37. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Circadiano**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Ciclo de vigilia-sueño	20	26%
Liberación de cortisol	15	20%
Sistema renina-angiotensina- aldosterona	10	13%
Ciclo menstrual	3	4%
Regulación frecuencia respiratoria	5	7%
Liberación de catecolaminas	8	11%
Regulación frecuencia cardiaca	6	8%
Liberación de histamina	8	11%
No repuesta	1	1%
Total	76	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 46. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ejemplos de Procesos que muestran Ciclo Circadiano**



Fuente: Tabla 37 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

En la tabla 36 se muestra que el 92% de los regentes conocen la duración que tiene un ciclo circadiano. Según Tamosiunas & Toledo (2010), un ciclo circadiano es aquel que tienen una duración entre 20 y 28 horas, entre ellos se destacan la temperatura corporal, sueño-vigilia y ciclos hormonales (p.66). Por otra parte, Golombek (2007) indica que en promedio el ciclo circadiano tiene una duración de 24 horas (p. 20)

Es importante que los regentes farmacéuticos tengan un amplio conocimiento sobre los ritmos circadiano, ya que muchos mecanismos del organismo se desarrollan en periodos de tiempo de 24 horas. Considerando que los patrones endógenos de los ritmos biológicos en las funciones bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas, modifican los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos; convirtiéndose de esta forma en fuente de variabilidad en la respuesta al efecto farmacológico, la cual debe ser considerada por el farmacéutico. (Morera, 2015, p.3)

En la tabla 37 aparecen algunos ejemplos de ciclos circadiano que fueron presentados a los regentes, al tratarse de una pregunta de respuesta múltiple se determina la frecuencia relativa en base al total de respuestas, siendo este de 76. Obteniendo el mayor porcentaje de respuesta el ciclo vigilia-sueño con un 26%, un 20% para la liberación del cortisol, un 13% para el sistema renina-angiotensina-aldosterona, un 11% tanto para la liberación de histamina como para la liberación de catecolaminas. El menor porcentaje lo obtuvieron la regulación de la frecuencia cardiaca, la regulación de la frecuencia respiratoria y ciclo menstrual, mientras que, el 1% restante de los regente se abstuvo de contestar.

Dentro de los procesos que presentan ritmos circadianos se encuentran: ciclo sueño-vigilia, liberación de catecolaminas, liberación de cortisol, proceso de agregación plaquetaria, sistema renina –angiotensina– aldosterona, presión arterial, temperatura corporal (Golombek, 2007, p. 149; Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 66)

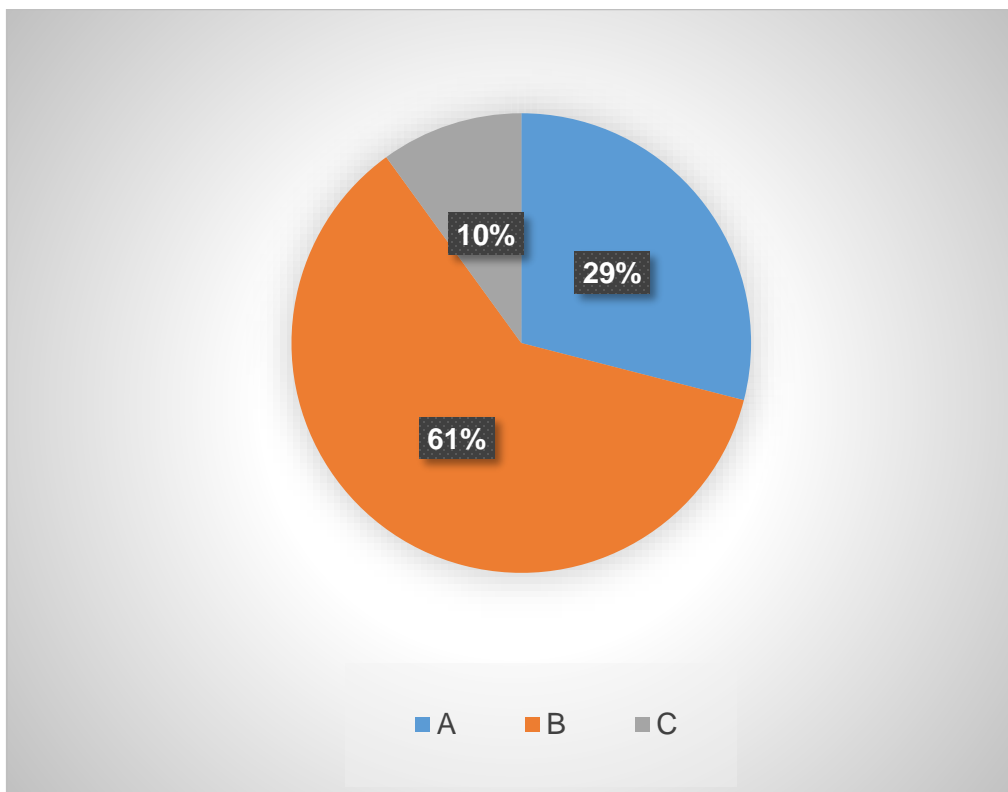
Con esto se puede apreciar como en el caso de los ejemplos de ciclos circadianos los regentes si lograron acertar de forma correcta en su mayoría, ya que los cinco procesos que obtuvieron el mayor porcentaje de respuesta fueron: el ciclo vigilia-sueño, liberación de cortisol, sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberación de histamina y liberación de catecolaminas.

**Tabla 38. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronofarmacología**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
A	11	29%
B	23	61%
C	4	10%
Total	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 47. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Concepto de Cronofarmacología**



Fuente: Tabla 38 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Respecto al término de cronofarmacología se puede apreciar en la tabla 38 como un 61% respondió la opción B, la cual es la opción correcta. Definiendo por cronofarmacología al estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo biológico del individuo. (Tamosiunas & Toledo, 2010, p. 65)

En el año 2013 Bairy amplía la definición de cronofarmacología a “el tratamiento de un paciente de acuerdo al reloj biológico mensual, estacional o anual de una persona, con el fin de maximizar los beneficios para la salud y reducir al mínimo efectos adversos” (p.545)

Este 61% muestra que más de la mitad de los regentes conocen el término cronofarmacología, y que hacen una correcta asociación entre la relación que existe, entre la dinámica interna del organismo con el momento indicado del día para la administración del medicamento. Con respecto a los demás porcentajes se puede apreciar como todavía un 10% de los regentes muestra confusión entre los términos cronofarmacología y cronobiología.

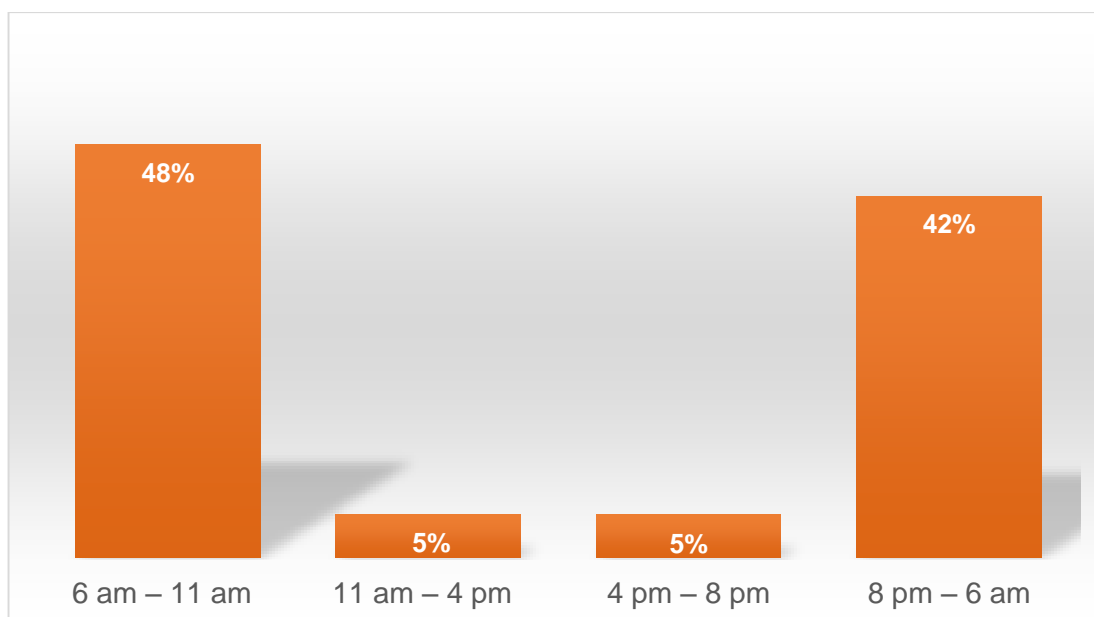
El conocimiento de las variaciones fisiológicas que ocurren durante un día, tanto en condiciones de salud como enfermedad, le permite al farmacéutico una aproximación terapéutica más acertada cuando se le recomienda un medicamento a un paciente. Ya que el objetivo primordial de la cronofarmacología, es idear un tratamiento farmacológico temporalmente adecuado para poder alcanzar su mayor eficacia y disminuir efectos adversos.

**Tabla 39. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ritmo Biológico de la Histamina**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
6 am – 11 am	18	48%
11 am – 4 pm	2	5%
4 pm – 8 pm	2	5%
8 pm – 6 am	16	42%
Total	38	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 48. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM sobre el Ritmo Biológico de la Histamina**



Fuente: Tabla 39 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Con respecto a la percepción que tienen los regentes sobre el ciclo circadiano de la histamina, un 48% respondió que las concentraciones más altas de histamina en el cuerpo se dan entre las 6.00 am y las 11.00 am, un 42% indicó que las concentraciones de histamina suben entre las 8.00 pm y las 6.00 am.

Según se ha descrito el ciclo circadiano de la histamina se caracteriza por presentar un aumento de las concentraciones en horas de la noche, llegando a un su acrofase alrededor de las 23.00 horas. (Martínez & Corominas, 2005, p. 234) Con base en lo anterior, se puede apreciar cómo menos de la mitad de los regentes acertaron en cuanto a la escogencia del intervalo correcto (8.00 pm a 6.00 am).

En el caso de la cronofarmacología aplicada a patología alérgica, es de vital importancia que el regente conozca cómo se desarrolla el ciclo circadiano de la histamina, ya que constituye la sustancia responsable de desencadenar la mayoría de los síntomas alérgicos. Para de esta forma tratar de darle al paciente una opción terapéutica más eficaz, y que a la vez permita exponer al paciente a menos efectos adversos.

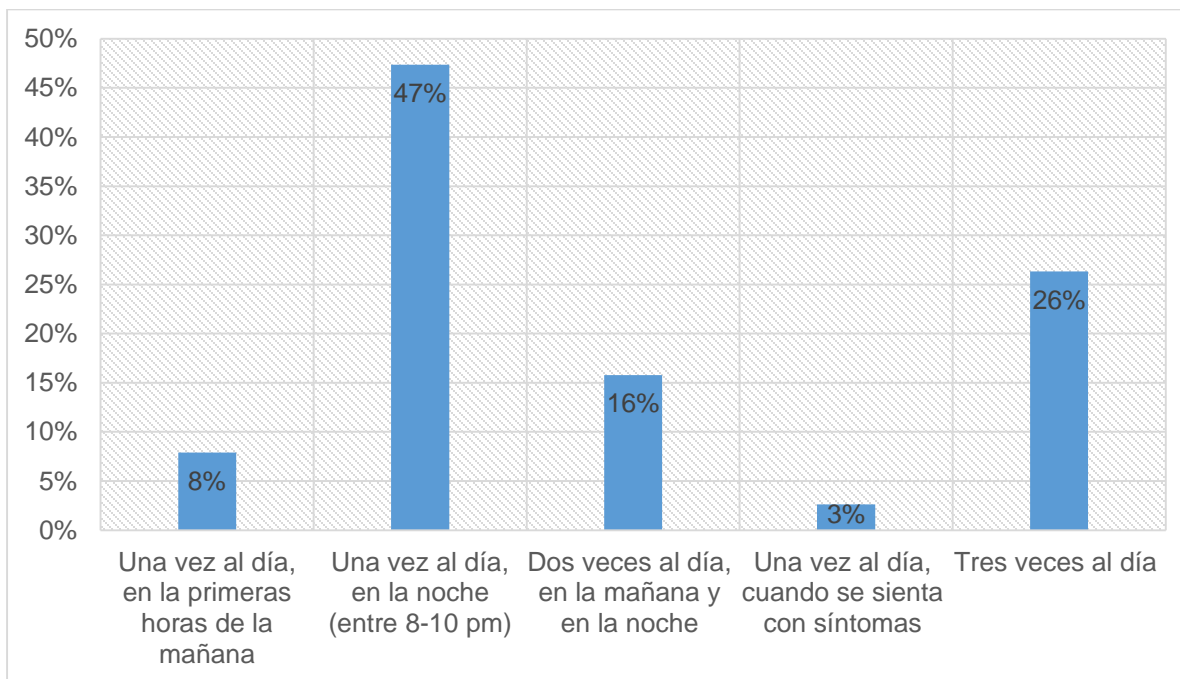
La Fisiología del cuerpo humano, ya se ha demostrado que no es constante durante las 24 horas de día, generando variaciones en forma predecible como resultado de los ritmos endógenos, los cuales deben ser considerados por los farmacéuticos a la hora de instaurar un tratamiento.

**Tabla 40. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Primera Generación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Una vez al día, en la primeras horas de la mañana	3	8%
Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm)	18	47%
Dos veces al día, en la mañana y en la noche	6	16%
Una vez al día, cuando se sienta con síntomas	1	3%
Tres veces al día	10	26%
Total	38	100%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 49. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Primera Generación**



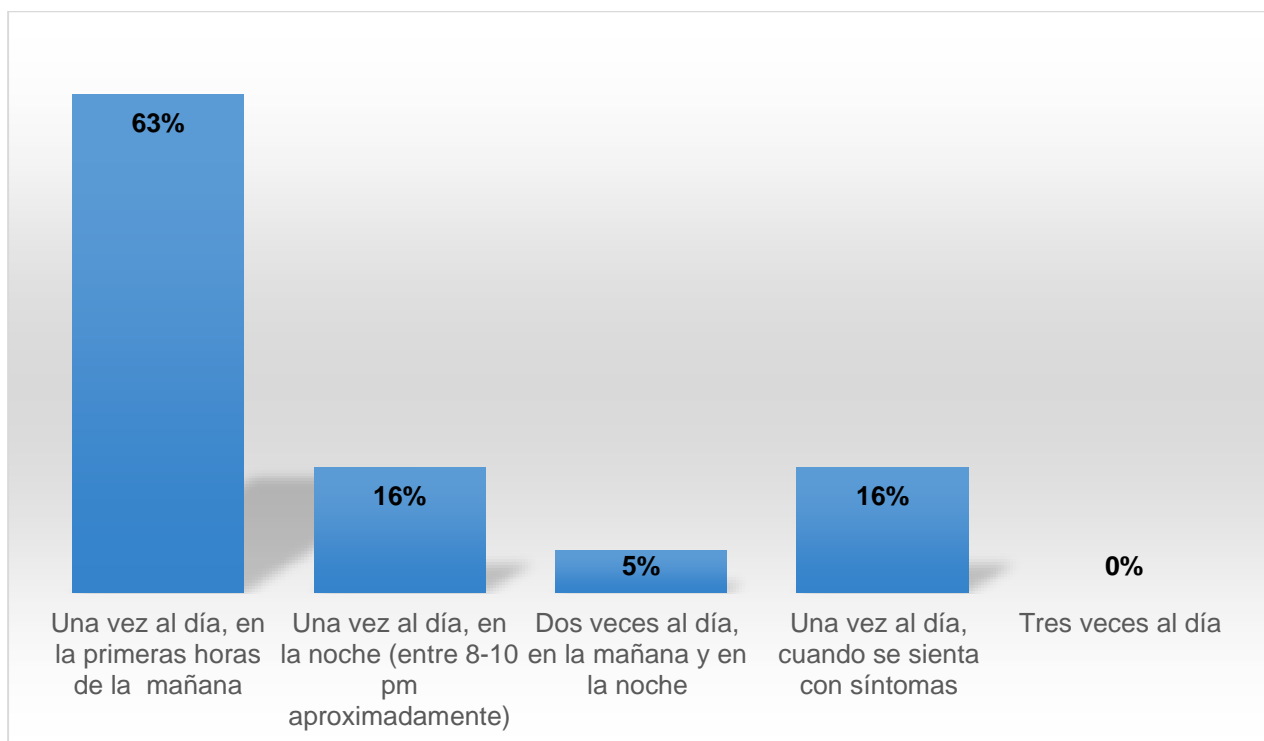
Fuente: Tabla 40 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Tabla 41. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Segunda y Tercera Generación**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Una vez al día, en la primeras horas de la mañana	24	63%
Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm aproximadamente)	6	16%
Dos veces al día, en la mañana y en la noche	2	5%
Una vez al día, cuando se sienta con síntomas	6	16%
Tres veces al día	0	0%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 50. Posología Utilizada por los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM en Antihistamínicos de Segunda y Tercera Generación**



Fuente: Tabla 41 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

Referente a las dosis recomendadas por los regentes según la generación de antihistamínicos, los datos de la tabla 40 muestran como un gran porcentaje de farmacéuticos recomienda tomar los antihistamínicos de primera generación una vez al día, durante la noche (48%), un 26% recomienda tomarlos cada 8 horas, un 16% lo recomienda cada 12 horas, mientras que un 8% afirmar que deben tomarse una vez al día, en horas de la mañana y solo un 3% indicada que deben tomarse una vez al día, al sentirse los síntomas.

A su vez, la tabla 41 muestra los datos obtenidos al preguntarles a los regentes, ¿cómo es la posología que recomiendan para los antihistamínicos de segunda y tercera generación? Obteniéndose como resultados, que más de la mitad de los regentes (63%) indican que el antihistamínico de segunda y tercera generación debe administrarse una vez al día, en horas de la mañana, mientras que un 16% de los regentes concuerdan que se deben administrar una vez al día, durante la noche y otro 16% indica que deben administrarse una vez al día cuando el paciente sienta los síntomas, por otra parte un 5% indica que deben tomarse dos veces al día.

De acuerdo con los datos, se puede apreciar como sólo un pequeño porcentaje de regentes (26%) indican correctamente los fármacos antihistamínicos de primera generación, ya que estos medicamentos deben administrarse cada 6 o cada 8 horas. Según American Pharmacists Association (2016), en antihistamínicos de primera generación como la difenhidramina se reporta que debe administrarse de 25-50 mg cada 6 o 8 horas, así también se menciona como combinaciones de clorfeniramina y pseudoefedrina, se administra cada 6 horas (pp. 522, 352)

Tomando como referencia lo anteriormente establecido en el Drug information handbook internacional, muestra como la mayoría de los regentes (74%) recomienda de forma incorrecta los antihistamínicos de primera generación, evidenciando que el regente no identifica correctamente cuales antihistamínicos son de primera generación y cuales son de segunda generación; ya que la mayoría ha indicado que se deben administrar una vez al día, el cual es el intervalo correspondiente a los antihistamínicos de segunda y tercera generación.

Posteriormente con los datos de la tabla 41, se puede apreciar como la mayoría de los regentes si recomienda en forma correcta la dosis de medicamentos antihistamínicos de segunda y tercera generación, ya que la mayoría concuerda en que deben administrarse una vez al día.

Tomando en cuenta los medicamentos antihistamínicos de segunda y tercera generación más buscados por los pacientes, y lo establecido para estos en el Drug information handbook internacional (2006) se tiene que; la dosis para la cetirizina (principio activo de la taledín®) es de 5-10 mg una vez al día; fexofenadina (principio activo de la allegra) es de 60 mg cada 12 horas o 180 mg cada 24 horas, la asociación de la fexofenadina y pseudoefedrina (allegra D®) corresponde a una tableta cada 12 horas, loratadina 10 mg cada 24 horas y en el caso de la desloratadina, 5 mg cada 24 horas. (American Pharmacists Association, 2016, pp. 338, 708, 1026, 481)

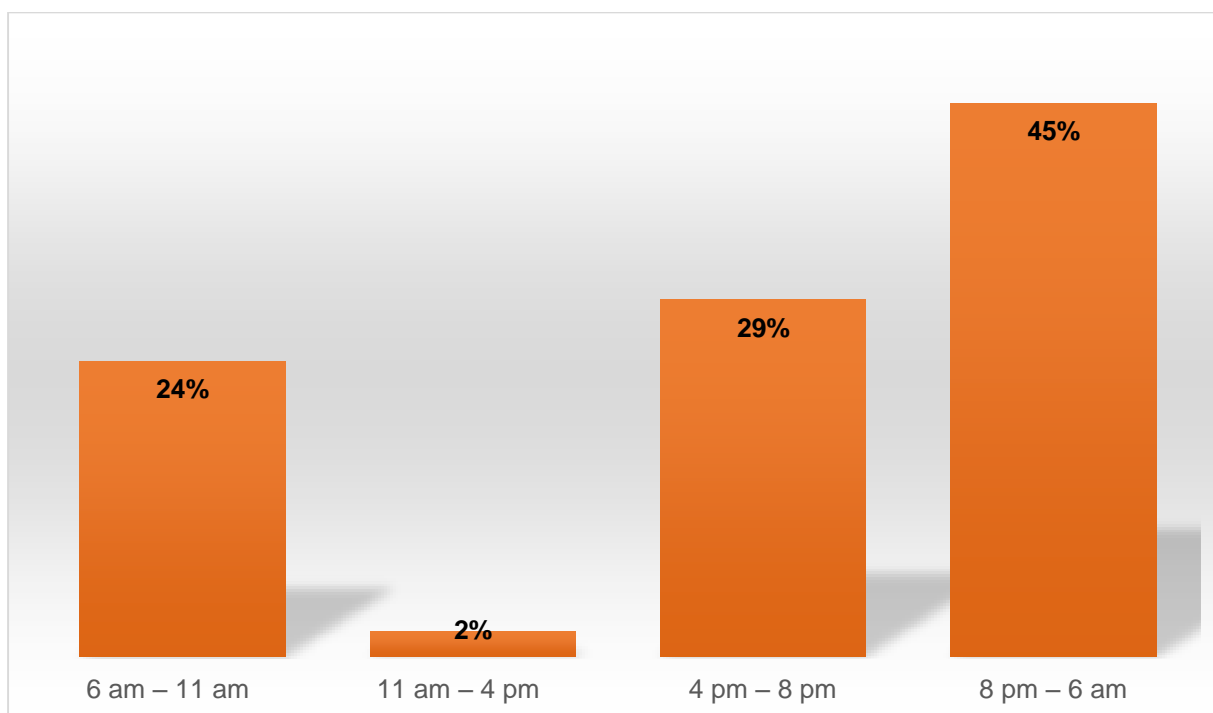
Sin embargo, aunque los regentes si recomiendan las dosis correctas, solo un 16% recomienda los antihistamínicos en un momento del día óptimo, ya que ese 16% indica que el medicamento antihistamínico de segunda y tercera generación debe administrarse una vez al día en horas de la noche. Según lo comentado a lo largo del capítulo, los estudios cronofarmacológicos establecen que no solo basta indicar la dosis correcta de un medicamento, sino que éste también debe administrarse en el momento del día correcto.

**Tabla 42. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre el Momento del Día en donde se Exacerban los Síntomas de las Patologías Alérgicas.**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
6 am – 11 am	9	24%
11 am – 4 pm	1	2%
4 pm – 8 pm	11	29%
8 pm – 6 am	17	45%
Total	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 51. Conocimiento de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre el Momento del Día en donde se Exacerban los Síntomas de las Patologías Alérgicas.**



Fuente: Tabla 42 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

La tabla 42 muestra los momentos del día que los regentes consideraron que se dan la exacerbación de los síntomas alérgicos. Un 45% opina que los síntomas se exacerbaban entre las 8.00 pm y las 6.00 am, un 24% opina que se da entre las primeras horas de la mañana, entre 6.00 am y las 11.00 am, mientras un 29% expresó que es da entre las 4.00 pm y las 8.00 pm.

En el caso de las patologías alérgicas de tipo respiratorio, se tiene que en el caso del asma bronquial los síntomas como: disnea, opresión de pecho, sibilancias y la tos se exacerbaban en horas de la madrugada, especialmente alrededor de las 4.00 am. (Burioka et al, 2010, pp. 979-980; Durrington et al, 2015, p.90)

Para los pacientes que padecen de rinitis alérgica, según lo mencionado por Smolensky et al (2007) sobre los estudios realizados por Nicholson y Bogie en 1973 y Binder, Holopainen y Malmberg en 1982, se conoce que los síntomas riníticos se manifiestan con mayor intensidad en horas de la mañana. (p. 854)

En pacientes que padecen de dermatitis alérgica, se ha mencionado anteriormente que los síntomas se exacerbaban en horas avanzadas de la tarde y primeras horas de la noche, ya que el ciclo de esta patología depende tanto del ciclo de la histamina, como del ciclo circadiano del cortisol.

Según muestran los resultados, los regentes han realizado buenas observaciones en lo que respecta a identificar los momentos día en donde se exacerbaban los síntomas alérgicos, los cuales se distribuyen a lo largo del día, con ciertas horas características según la cronopatología de la alergia específica.

Sin embargo, a pesar de que el regente si ha identificado los momentos en que se da la exacerbación de síntomas alérgicos, se puede observar que no hace una diferenciación de estos momentos a la hora de recomendar la medicación antihistamínica, ya que como lo muestra los datos de la tabla 41, un 63% de los regentes indican tomar los fármacos antihistamínicos de segunda y tercera generación una vez al día por la mañana.

Con respecto a la dosis esta si está bien indicada, al referirla como una dosis al día, sin embargo se debe tomar en cuenta que para cada una de las tres patologías alérgicas estudiadas desde el punto de vista cronopatológico, existe una diferenciación en el momento del día en que debe administrarse el medicamento. Ya que en el caso de las patologías alérgicas respiratorias se aconseja administrar el medicamento antihistamínicos en el periodo de tiempo comprendido entre

6.00 pm y 8.00 pm, para aprovechar la farmacocinética característica de este grupo farmacológico. De esta manera, cuando los niveles de histamina estén llegando a concentraciones altas, el antihistamínico también se encuentre en la concentración plasmática máxima, para así lograr hacer más eficaz el bloqueo de receptores H<sub>1</sub>.

Para las dermatitis alérgicas como su cronopatología está vinculada a dos ciclos circadianos; tanto el de la histamina como el del cortisol. Se aconseja que el tratamiento antihistamínico en el caso de pacientes con dermatitis alérgica se aplique a partir de las 3.00 pm, debido a que se da una disminución de las concentraciones de cortisol en horas de la tarde y un aumento en los niveles de histamina, generando como producto la exacerbación de la inflamación y prurito alrededor de las 18.00 h.

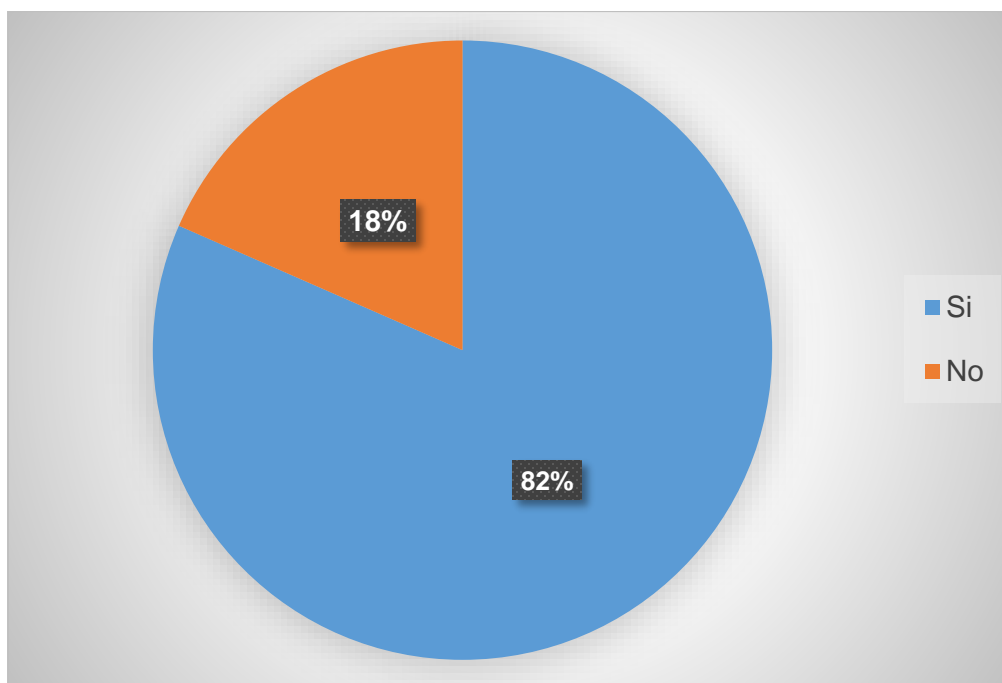
Por lo que se muestra en las tablas 41 y 42 la mayoría de regentes recomienda tomar el antihistamínico en la mañana, momento del día en que ya los síntomas alérgicos en el caso de las alergias respiratorias se encuentran exacerbados, o en el caso de los pacientes con dermatitis que toman su medicación desde la mañana, ya al llegar las últimas horas de la tarde y las primeras de la noche, el pico de la concentración máxima del medicamento pasó hace muchas horas, por lo cual no va a haber tanta concentración del fármaco en sangre para bloquear los receptores H<sub>1</sub> de forma eficaz.

**Tabla 43. Opinión de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre la Influencia que tiene el Momento del día en que se Administra un Fármaco Antialérgico con el Resultado de la Terapéutica**

Categorías	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si	31	82%
No	7	18%
Total	38	100,0%

Fuente: Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

**Figura 52. Opinión de los Regentes Farmacéuticos de los Cantones de San Pedro y Curridabat de la Zona este del GAM, sobre la Influencia que tiene el Momento del día en que se Administra un Fármaco Antialérgico con el Resultado de la Terapéutica**



Fuente: Tabla 43 Instrumento N° 2, Rodríguez, 2017

En consideración a la relación que existe, entre el momento del día en que se administran un fármaco antialérgico con los resultados de la terapéutica, un alto porcentaje de los regentes (82%) indicaron que si creen que exista una relación entre estas dos variables y un 18% consideró que no creen que exista una relación entre el momento del día en que se da el fármaco con el resultado de la terapia.

Como muestran los resultados, la mayoría de los regentes si creen en la relación fármaco – tiempo para alcanzar el éxito de la terapia en pacientes alérgico. No obstante, según los resultados obtenidos a lo largo de esta investigación, se ha podido apreciar como los regentes tiene ciertos vacíos, en lo que respecta al conocimiento sobre ciclo circadiano de la histamina; presentado en la tabla 39, donde menos de la mitad de los regentes reconoció que las concentraciones más elevadas de histamina se dan en altas horas de la noche.

A su vez, la tabla 41 mostró como la mayoría de los regentes recomienda la toma del antihistamínico de segunda y tercera generación en un momento del día inapropiado, de acuerdo al ciclo circadiano de la histamina.

Con base en lo anterior, se muestra cómo aunque el regente es consciente de la relación entre fármaco-tiempo, todavía quedan muchos aspectos que mejorar, para poder aplicar la cronofarmacología de los antihistamínicos en forma correcta, y con las variaciones respectivas de acuerdo a la cronopatología de las enfermedades más estudiadas hasta el momento: rinitis alérgica, asma bronquial alérgica y dermatitis.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A través de la investigación realizada sobre la determinación el cumplimiento de los factores cronofarmacológicos, establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017; se llegó a diversas conclusiones a partir de la información recolecta por los instrumentos aplicados tanto a pacientes como regentes farmacéuticos.

Como conclusión al objetivo general “Determinar el cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017”, se obtuvo que no se da el debido cumplimiento de factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos de tipo antihistamínico en los pacientes de la zona este de la Gran Área Metropolitana. A continuación se detallan las conclusiones, según los objetivos específicos planteados en el capítulo 1 de esta investigación

### **Objetivo 1. Identificar las patologías alérgicas más comunes, así como los fármacos antialérgicos más consumidos por los pacientes.**

Más de la mitad (51%) de los pacientes alérgicos de los cantones de San Pedro y Curridabat son muy jóvenes, mostrándose en un rango de edad entre los 18 a los 30 años. Así mismo de esta población un 61% corresponde a mujeres y un 39% de hombres.

Los tres alérgenos a los cuales la población de pacientes manifestó mayor susceptibilidad fueron: la humedad en un 21%, los cambios de temperatura altas y bajas con un 18% y el polvo con un 16%.

Según los síntomas que reportaron los pacientes: estornudos (17,6%), secreción nasal (14,8%), obstrucción nasal (13,4%), enrojecimiento de ojos (12,5%), dificultad respiratoria (10,1%), prurito en piel (9,6%), lagrimeo (9,6%), eritema en piel (6,8%) y tos (5,6%). Se puede concluir que los síntomas de secreción nasal, estornudos, obstrucción nasal, lagrimeo están

asociados a la rinitis alérgica; en el caso de los síntomas de tos y dificultad respiratoria con asma bronquial; mientras que el eritema y prurito en piel esta vinculados con la dermatitis alérgica.

La exacerbación de alergias en los pacientes según la época del año, ha sido: un 30% presenta persistencia de su alergia durante todo el año, otro 30% indicó que se empeora entre los meses de setiembre a noviembre, un 27% entre los meses de diciembre a abril y un 13% ha manifestado con mayor exacerbación su alergia, durante los meses de mayo a agosto.

Las patentes de medicamentos antihistamínicos más consumidos por los pacientes alérgicos de los cantones de San Pedro y Curridabat perteneciente a la zona este de la GAM fueron: talerdín D<sup>®</sup> (16,7%), loratadina (16,3%), Alegra<sup>®</sup> y Alegra D<sup>®</sup> con un 13,1% y un 10,7% respectivamente, desloratadina (7,1%), clorotrimetón<sup>®</sup> (6,6%), talerdín<sup>®</sup> (6,3%) y rupax<sup>®</sup> (5,2%).

## **Objetivo 2. Conocer el momento del día en que han sido indicados los fármacos antialérgicos al paciente por parte del médico o farmacéutico.**

El 56% de los pacientes no han consultado con el médico, el momento del día más indicado para tomar su medicamento antihistamínico.

El 68% no consultaron al médico porque se les olvidó durante la consulta, el 16% no lo hizo, ya que otra persona que no es profesional en salud le ha dicho como tomarlo, mientras que el restante 16% no lo hizo porque consideran que ellos mismos pueden buscar esa información, mediante ayuda de internet o por medio de la información que trae la caja del medicamento.

Con respecto a la atención brindada a estos pacientes por parte del farmacéutico, se obtuvo que el 37% de los pacientes nunca ha recibido una indicación por parte del regente, sobre los horarios más adecuados para tomar su medicamento antihistamínico, un 50% indicó que en algunas ocasiones si ha recibido esa información, mientras que un 13% respondió que siempre.

Un 33% de los pacientes coincidieron, en que los regentes farmacéuticos les habían indicado tomar su medicación una vez al día; durante el transcurso de la mañana , en un 26% fue recomendado tomarla una vez al día; cuando sintieran los síntomas alérgicos, un 24% dos veces al

día; en la mañana y en la noche, el 12% afirma que se les indicó una vez al día; durante el transcurso de la noche, mientras que por otra parte el 5% lo toma tres veces al día.

A su vez un 83% de los pacientes, manifiestan que el regente nunca les ha explicado la importancia que tiene, tomar su medicamento antihistamínico a una determinada hora del día.

### **Objetivo 3. Establecer la relación entre el momento del día que consumen los pacientes los fármacos antialérgicos y la mejoría de los síntomas que presentan**

Entre los oficios más frecuentes de los pacientes se encuentran: estudiantes universitarios (25%), docencia (10%), ingeniería informática (8%), misceláneos (7%). Mientras que los oficios menos ejercidos son: psicología, obreros de A y A, geología, microbiología y asistencia administrativa; todos con un 1%

Un 49% de los pacientes manifiesta exacerbación de sus síntomas alérgicos entre las 6.00 am y las 11.00 am. El 36% de los pacientes indicó que sus síntomas empeoran entre las 8.00 pm y las 6.00 am. Un 12% de los pacientes reveló que en ellos, la exacerbación de síntomas se da entre las 4.00 pm y las 8.00 pm. Por otra parte, el 3% restante de los pacientes, presenta exacerbación de síntomas entre las 11.00 am y 4.00 pm.

Respecto a la forma en que los pacientes consumen su tratamiento antialérgico, un 92% de los pacientes toma el medicamento únicamente cuando manifiesta los síntomas alérgicos, por otra parte el 8% restante toma su medicación en forma preventiva diariamente aunque no presente síntomas.

El 27% de los pacientes indicaron que han incumplido tratamiento por olvidos, el 36% lo hicieron porque han sentido mejoría con la dosis anterior, para el 15% de los pacientes su horario de trabajo les dificulta la toma del medicamento, el 12% ha incumplido porque el medicamento les resulta costoso, un 6% lo ha atribuido a reacciones adversas producidas por el medicamento, un 3% debido a que no obtuvo mejoría con dosis anteriores, mientras que el 1% consideraron que no era necesario tomarlo más.

Sobre la eficacia de los fármacos antihistamínicos, se considera como buena, ya que el 66% de los pacientes indican que el medicamento les hace efecto durante un tiempo largo del día, por otra parte un 11% indica que es excelente, ya que su mejoría es significativa y de larga duración, cumpliendo con sus expectativas y necesidades.

Un 52% de los pacientes toma su tratamiento en horas de la mañana, 15% de ellos lo toma durante de la tarde, mientras que el 33% toman su medicación en horas de la noche. Mostrando una clara preferencia en horas de la mañana, independientemente del tipo de patología alérgica que padezcan.

El 36% de los pacientes si es consciente del horario en que debe tomar su medicamento; sin embargo solo lo hace cuando sus síntomas se agravan, el 29% ha presentado olvidos, un 22% de los pacientes no lo ha hecho debido a que su horario de trabajo se lo dificulta, mientras que un 13% consideró el horario irrelevante; mostrando solo interés por cumplir con la dosis establecida.

A si pues un 64% de los pacientes considera que no hay una relación, entre la hora del día en que es sugerido tomar el medicamento antihistamínico, con la mejoría de sus síntomas alérgicos.

#### **Objetivo 4. Identificar el conocimiento que poseen los regentes farmacéuticos de la zona este del Gran Área Metropolitana sobre la ritmos biológicos y cronofarmacología de los fármacos antialérgicos**

El 84% de los regentes farmacéuticos de los cantones de San Pedro y Curridabat se encuentran en edades jóvenes, abarcando rangos entre los 18 a 30 años en un 37%, mientras que un 47% se ubican entre los 31 a 43 años, lo cual puede influir de forma positiva a la hora de implementar la cronofarmacología en la dispensación de medicamentos antihistamínicos en pacientes alérgicos.

Entre los regentes de los cantones de San Pedro y Curridabat, sobresalen las regentes femeninas en un 82%.

Un 32% de los regentes posee entre 1 y 5 años de ser egresado de la universidad, favoreciendo de esta forma, la aplicación de terapias farmacológicas enfocadas en los ritmos

biológicos. Por otra parte un 31,6% de los regentes muestra entre 1 y 5 años de experiencia en regencia de farmacia de comunidad.

El 55% de los regentes no conoce apropiadamente el concepto de cronobiología.

El 81,6 % de los regentes farmacéuticos de los cantones de San Pedro y Curridabat desconocen la duración de un ciclo infradiano.

Un 87% de los regentes tiene un conocimiento erróneo, sobre procesos del organismo que se caracterizan por tener un ciclo infradiano.

El 82% de los regente desconoce la duración de un ciclo ultradiano.

El 81,4% de los regentes tiene un conocimiento erróneo, acerca de los procesos del organismo que se caracterizan por poseer un ciclo ultradiano.

El 92% del total de los regente conoce correctamente el concepto de ciclo circadiano, término que es de vital importancia en el estudio de la cronofarmacología.

Un 81% de los regentes tiene un conocimiento intermedio, de los proceso biológicos que se caracterizan por poseer un ciclo circadiano.

El 61% de los regentes conoce el concepto de cronofarmacología.

Un 82% de los regentes afirma que sí considera que exista una relación, entre la hora en que se administra el medicamento antialérgico con los resultados obtenido de la terapéutica. No obstante, se concluye que no se da la aplicación de concepto fármaco-tiempo en el momento de la dispensación de los medicamentos antihistamínicos.

Con respecto a las posologías recomendadas por los regentes en fármacos antihistamínicos, un 74% de los regentes no utilizan una posología correcta para los antihistamínicos de primera generación.

En el caso de los antihistamínicos de segunda y tercera generación, el 100% de los regentes ha acertado en la posología que recomiendan.

El 79% de los regentes, no aplica el concepto de cronofarmacología a la hora de recomendar el momento del día en que el paciente debe tomar un antihistamínico de segunda y tercera generación

Un 61% de los regentes conoce el concepto de cronofarmacología, este no es aplicado a la hora de dispensar medicamentos antihistamínicos.

El 58% de los regentes, no conoce el momento del día en que se presentan las mayores concentraciones plasmáticas de histamina.

Referente a los momentos del día en donde se exagera la sintomatología alérgica, se concluye que los regentes han realizado observaciones muy acertadas de estos tiempos característicos del día, puesto que hubo diversidad de respuestas en los intervalos descritos por la literatura.

## **Recomendaciones**

### **A los regentes de farmacias de comunidad.**

Actualizar sus conocimientos con respecto al tema de cronobiología y cronofarmacología, especialmente en aquellos profesionales que tienen mayor cantidad de años de egresados de la universidad.

Hacer uso de herramientas como bases de datos y revistas científicas, en donde se encuentran publicados estudios realizados sobre cronofarmacología, para que de esta forma comprendan más sobre el tema y logren aplicar las recomendaciones brindadas por estos estudios; a la hora de proporcionar la educación a los pacientes, así como en la dispensación de medicamentos.

Estudiar patologías alérgicas con una mayor profundidad, para poder hacer una diferenciación de las horas del día más adecuadas para la administración el medicamento antihistamínico; dependiendo la cronopatología descrita para el tipo de alergia que padezca el paciente. Esto permitirá que al administrarlos estos potencien su acción farmacológica y disminuyan sus posibles efectos adversos.

Brindar más información a los pacientes sobre sus patologías y el comportamiento de estas a lo largo del día, ya que un paciente bien informado genera mayor conciencia en el uso racional de medicamentos, así como una mejor adherencia al tratamiento.

Mejorar la calidad de la atención farmacéutica que se les da a los pacientes, fomentando una relación más estrecha entre paciente-farmacéutico, para de esta forma lograr un mejor uso de los medicamentos y una participación más activa del paciente en el éxito de su farmacoterapia.

### **Al colegio de farmacéuticos de Costa Rica.**

Generar cursos de actualización farmacéutica sobre cronobiología y cronofarmacología

Proporcionar en la página web del COLFAR publicaciones relacionadas con el estudio de ritmos biológicos y su aplicación en la farmacoterapia, para que los regentes puedan estar al tanto de los avances de la cronofarmacología en diversas patologías.

Llevar a cabo charlas informativas, así como la distribución de boletines informativos y guías de actualización terapéutica en donde se expongan a los farmacéuticos los beneficios de aplicar la cronofarmacología en la terapia del paciente.

### **A las universidades.**

Implementar dentro de los cursos de farmacología, el estudio de la cronofarmacología como una alternativa al mejoramiento de resultados terapéuticos en los pacientes. Ya que se esperaba que al menos los regentes que tenían menos años de egresados de las universidades, estuvieran más familiarizados con el tema de cronofarmacología y cómo aplicarla en la dispensación de medicamentos antihistamínicos, sin embargo con la investigación se mostró que no, siendo un reflejo del poco aporte educativo por parte de las instituciones en este tema.

Promover cursos libres sobre ritmos biológicos y cronofarmacología, especialmente de aquellas patologías de mayor prevalencia en nuestro país. Con el fin de que los estudiantes de farmacia, tengan un conocimiento más actualizado sobre este tipo de terapéutica y puedan aplicarlo posteriormente en su ejercicio profesional.

## Referencias Bibliográficas

- American Pharmacists Association. (2016-2017). Drug information handbook internacional. 25 ed. Editorial Lexi-comp. Estado Unidos
- Angulo, S., Partida, A., Romero, M., Martínez, A., Díaz, L., Bautista, S. (2015). Análisis descriptivo de la sensibilidad a alérgenos en la población pediátrica. *Medigraphic*. 24 (2), 40-53. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2015/al152b.pdf>
- Arruda, E. (2004). Pruebas diagnósticas en alergias y utilidad clínica. *Rev Med Hered*, 15(2), 113-117. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v15n2/v15n2ce1.pdf>
- Bairy, L. (2013). Chronotherapeutics: A Hype or future of chronopharmacology. *Indian Journal of Pharmacology*. 45 (6), 545-546. Recuperado de <http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=02537613;year=2013;volume=45;issue=6;page=545;epage=546;aualast=Bairy>
- Benedí, J. (2005). Antihistamínicos H<sub>1</sub>. *Farmacia Profesional*. 19 (3). 54-60.
- Brunton, L., Chabner, B., Knollmann, B. (2012). Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica, 12 Ed. China. McGraw -Hill.
- Burioka, N., Fukuoka, Y., Koyanagi, S., Miyata, M., Takata, M., Chikumi, H., (...) y Shimizu, E. (2010). Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock por la revista *Advanced Drug Delivery Reviews*. 62, 946-955
- Caeiro, M., Mojón, A., Calderón, A., Alonso, A., Rodríguez, C., Fernández, J, (...) y Hermida, C. (2004). Cronobiología y cáncer. *Publicación del Hospital de Meixoeiro* , 17-26.
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2016). Egresos anuales por patologías. Recuperado <http://www.ccss.sa.cr/buscar>
- Campos, A., Moreno, L., Mendoza, N. (2008). Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM*. 50(2), 70-74
- Carazo, L., Fernández, R., Gonzáles, F., Rodríguez, J. (2013). Contaminación del aire interior y su impacto en las patologías respiratorias. *ELSEVIER*, 49 (1), 22-27

- Castellanos, M., Rodríguez, K., Salgado, R., Escobar, C. (2007). Cronobiología médica: Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM*. 50 (6), 238-241.
- Castro, K., Murillo, D. (2016). Propuesta de protocolo cronofarmacológicos para la correcta administración de medicamentos. (tesis de pregrado). Universidad Iberoamericana. Costa Rica
- Chang, Y., Chiang, B. (2016). Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Internacional Journal of molecular science*. 17 (262), 1-11. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848918/pdf/ijms-17-00462.pdf>
- Colegio de farmacéuticos de Costa Rica (COLFA). Manual de Normas para la Habilitación de Farmacias. Decreto No. 31969-S.
- Colegio de farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR). Código de ética farmacéutica. Recuperado de [http://www.colfar.com/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=9:leyes-y-reglamentos&Itemid=217](http://www.colfar.com/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=9:leyes-y-reglamentos&Itemid=217)
- Cubillo, M., Ulate, A. (2014). Grado de conocimiento del farmacéutico de comunidad en la aplicación de la cronofarmacología para mejorar la adherencia terapéutica del paciente cantón central Alajuela, de mayo a setiembre 2014. (tesis de pregrado). Universidad Latina. Costa Rica
- Cuevas, H., Cuevas, J. (2012). Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. *Revista Mexicana de Pediatría*. 79 (4), 192-200
- De la Vega, T., Pérez, V., Alern, A., Lecha, L. (2010). El asma bronquial y su asociación con los cambios de tiempo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 26(4), 665-672
- Díaz, A. (2013). Base bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Arch Neurocién (Mex)*. 18 (1), 42-50.
- Durrington, H., Farrow, S., Loudon, A., Ray, D. (2015). The circadian clock and asthma. *Chest Clinic*. 69, 90-92.

- Erkekoglu, P., Baydar, T. (2012). Chronopharmacokinetics of drugs in toxicological aspects: A short review for pharmacy practitioners. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 1(1), 3-9
- Felip A., Martínez J. (2006). Cronoterapia en hipertensión arterial. *Medicina Clínica*, 126, (10), 378-379. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cronoterapia-hipertension-arterial-13086056>
- Flórez, J. (2014). *Farmacología Humana*. 6ta Ed. España. Editorial Elsevier Masson.
- Fonseca, B. (2016). Evaluación de la aplicación de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de medicamentos esteroideos por vía oral e intramuscular, por parte de los farmacéuticos de comunidad en el cantón central de la provincia de heredia, en el período de enero a abril del año 2016. (tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- García, G., Sánchez, G., Martínez, G., Llanes, A. (2011). Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Revista médica del hospital general de México*. 74 (2), 108-114
- Golombeck, D. (2007). *Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. 2ª Ed. Argentina. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes.
- Gómez, C. (2003). Los antihistamínicos y sus usos. Centro de información de medicamentos (CIMED). UCR. Recuperado de <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed12.pdf>
- Gonzales, J., Villalobos, L. (2016). Abordaje terapéutico antes cuadros de alergia por parte de los regentes farmacéuticos, en farmacia comunitaria en el área de Tibás, Moravia, Guadalupe y Curridabat. (tesis de pregrado). Universidad Iberoamericana. Costa Rica
- Grossman, S., Mattson, C. (2014). *Porth Fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos*. 9 ed. China. Editorial Lippincott.
- Guerra, V., Díaz, A., Vidal, A. (2010). La educación como estrategia para mejorar la adherencia de los pacientes en terapia dialítica. *Revista Cubana de Enfermería*, 26 (2), 52-62. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/enf/v26n2/enf07210.pdf>

- Guzmán, M., Vásquez, V., Alveano, J. (2004). Prefijos, sufijos y términos médicos. México. Editorial Plaza y Valdez.
- Guzmán, S. (2015). Cronoterapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿es factible?. Revista Americana de Medicina Respiratoria, 15(4), 280-282. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v15n4/v15n4a03.pdf>
- Hernández, R., Hernández, C., Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. (6ta ed). México D.F. McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Ibarra, R. (2014). Ritmos biológicos del ser humano. E-Magazine Conductitlán. 1(1) 129-137. Recuperado de [http://www.conductitlan.net/revista\\_electronica\\_psicologia/11\\_ritmos\\_biologicos.pdf](http://www.conductitlan.net/revista_electronica_psicologia/11_ritmos_biologicos.pdf)
- Instituto Meteorológico Nacional [IMN]. (2017). Datos Humedad relativa promedio 2016-2017.
- Instituto Nacional de Estadística y Censo. (2016). Recuperado <http://www.inec.go.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>
- Katzung, B., Trevor, A. (2015). Basic & clinical pharmacology. 13 Ed. Estados Unidos. McGraw-Hill
- Krzych-Fatta, E., Furmańczyk, K., Piekarska, B., Tomaszewska, A., Sybilsk, A., Samoliński, B. (2016). Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis. Advances in Dermatology and Allergology. 33 (5). 359-368.
- Lilja, G., Wickman, M. (1998). Alergy - atopy - hypersensitivity - a matter of definition. Alergy. 53(1), 1011-1012. .
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., Loscalzo J. (2012). Harrison Principios de medicina interna. 18 ed. The McGraw-Hill Company. China
- Martín, M. (2011). Guía de tratamiento de dermatitis atópica en niños. 2 ed. España. Editorial Ergon
- Martinez, P., Corominas, A. (2004). Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. Medicina Clínica, 123(6), 230-235.

Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-introduccion-general-cronobiologia-clinica-manipulacion-13064420>

- Mehling, A., Fluhr, J. (2006). Chronobiology: Biological Clocks and Rhythms of the Skin. *Skin pharmacology and physiology*. 19 (1), 182–189.
- Molensky, M., Lemmer, B., Reinberg, A. (2007). Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, 852 – 882
- Montero, M. P. (2007). Cronobiología y cronoterapia. Aula de la Farmacia, Colegio de farmacéuticos de Navarra. 45-51.
- Mora, A. (2016). Estudio sobre uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias comunitarias del cantón Central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016. (tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Morera, E. (2015). Conceptos de cronofarmacología. *Revista clínica UCR-HSJD*. 5(1). 1-6 recuperada de <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/18348/18538>
- Muñoz, M., Mojón, A., Calderón, A., Rodríguez, C., Fernández, J., López, M, (...) Domínguez, H. (2004). Cronobiología y cáncer. *Oncología*. 7 (5), 279-288. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n5/02.pdf>
- Observatorio Urbano de la Universidad de Costa Rica. Recuperado de <http://ougam.ucr.ac.cr/index.php/la-gam>
- Ohdo, S. (2007). Chronopharmacology Focused on Biological Clock. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 22 (1), 3-14
- Pawankar, R., Canonica, G., Holgate, S., Lockey, R. (2013). Libro Blanco sobre Alergia de la World Allergy Organization. Recuperado [http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA\\_Executive-Summary\\_Spanish.pdf](http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf)
- Pérez, L. (2013). Estudio sobre el nivel de conocimiento que tienen los regentes farmacéuticos del área de Moravia, Coronado y Guadalupe sobre los antihistamínicos. (título de pregrado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

- Quesada, S. (2015). Manual de productos farmacéuticos/ vademécum latino. 1 Ed. Costa Rica.
- Reinberg, AE. (1992). Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 32, 51-66.
- Rodríguez, A. (12 de enero de 2016). Reglamento de buenas prácticas de farmacovigilancia. Diario oficial la Gaceta.
- Rojas, D. (2012). Estudio sobre el conocimiento y la utilización de los medicamentos antihistamínicos por parte de los pacientes que acuden a la Farmacia Zarcero y de los farmacéuticos del cantón de Zarcero, durante los meses de enero a abril del 2012. (tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Romero, J., Pereira, Q., Atilio, R., Canteros, G, (2007). Reacciones de hipersensibilidad. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 167, 11-16. Recuperado [http://med.unne.edu.ar/revista/revista167/3\\_167.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista167/3_167.pdf)
- Saavedra, J., Zúñiga, L., Navia, C., Vásquez, J. (2013). Ritmo circadiano: el reloj maestro alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 5 (3), 16-35.
- Smolensky, M., Haus, E. (2001). Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *American Journal of Hypertension*. 14, 280-290.
- Smolensky, M., Lemmer, B., Reinberg, A. (2007). Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 852-882.
- Stephan, F., Zucker, I. (1972). Circadian Rhythms in Drinking Behavior and Locomotor Activity of Rats Are Eliminated by Hypothalamic Lesions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 69 (6) , 1583-1586. Recuperado de <http://www.pnas.org/content/69/6/1583.full.pdf>
- Tamosiunas, G., Toledo, M. (2010). La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Interna*, 32(4), 65-69. Recuperado de <http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ami2010.pdf>

- Toledo, M. (2013). Cronoterapia y psiquiatría: aspectos a considerar en la clínica. Revista psiquiátrica de Uruguay. 77(1), 20-31. Recuperado de [http://www.spu.org.uy/revista/jul2013/03\\_Revision\\_02.pdf](http://www.spu.org.uy/revista/jul2013/03_Revision_02.pdf)
- Torrades, S. (2007). Alergias ¿una nueva epidemia? OFFARM, 26 (3), 68-71
- Vademecum.es. Vidal Vademecum Spain. Madrid. Recuperado de <http://vademecum.es/>
- Varona, P., Fabr e, D., Venero, S., Suárez, R., Molina, E., Romero, M. (2014). Rinitis alérgica, prevalencia y factores de riesgo en adolescentes cubanos. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología, 52 (3), 330-345
- Velázquez, L. (2008). Farmacología básica y clínica. 18 ed. Editorial Médica Panamericana. China
- Venegas, P. (2015). Estudio de prescripción de medicamentos antihistamínicos H1 en los profesionales médicos que laboran en la provincia de San José, cantón San José, distritos Carmen, Hospital, Catedral y cantón Montes de Oca, distrito San Pedro, durante el período comprendido de febrero a abril de 2015. (tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Wiedenmayer, K., Summers, R., Mackie, C., Gous, A., Everard, M. (2006). Manual de desarrollo de la práctica de farmacia: centrada en la atención de paciente. Organización mundial de la salud.
- Wolverton, M. (2013). Living by the clock: The science of chronobiology. PENN MEDICINE, 17-23.
- World Health Organization. Monitoreo de carga mundial de la enfermedad. (2004). Recuperado <http://www.who.int/gho/countries/cri/en/>
- Zuberd a, J., Baeza, L., Jáuregui, I., Senent, C. (2012). Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. España. D dalo Offset SLU.

## Apéndice A

### **Cuestionario dirigido a pacientes de los cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este de la GAM**

**Estimado Paciente**, la presente encuesta es parte de una investigación titulada “Determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos, consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017” para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. La información solicitada es completamente anónima, confidencial, y sólo será utilizada con el fin de describir el fenómeno que se investiga. De antemano agradezco grandemente su colaboración.

1. Edad

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| a) 18 -30 años | c) 44-56 años     |
| b) 31– 43 años | d) Más de 57 años |

2. Sexo

- a) Femenino      b) Masculino

3. ¿Cuál profesión u oficio desempeña? \_\_\_\_\_.

4. Ha mostrado síntomas alérgicos al entrar en contacto con: (puede marcar varias opciones)

- |                 |  |
|-----------------|--|
| a) Humo         | f) Insectos                                  |
| b) Polvo        | g) Humedad                                   |
| c) Animales     | h) Exposición al sol                         |
| d) Alimentos    | i) Al presentarse temperaturas altas o bajas |
| e) Medicamentos | j) Otros: _____                              |

5. ¿Padece frecuentemente de alguno (s) de estos síntomas? (puede marcar varias opciones)

- |                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| a) Estornudos               | f) Lagrimeo                  |
| b) Tos frecuente            | g) Picazón de piel           |
| c) Secreción nasal          | h) Irritación en los ojos    |
| d) Obstrucción nasal        | i) Enrojecimiento de la piel |
| e) Dificultad para respirar |                              |

6. ¿Momento (s) del día en que siente que sus síntomas alérgicos empeoran?
- a) 6 am – 11 am
  - b) 11 am – 4 pm
  - c) 4 pm – 8 pm
  - d) 8 pm – 6 am
7. ¿En qué periodo (s) del año ha sentido que se manifiestan más frecuentemente sus síntomas?
- a) Entre diciembre y abril
  - b) Entre mayo y agosto
  - c) Entre setiembre y noviembre
  - d) Persiste durante todo el año
8. ¿Cuándo toma usted su tratamiento antialérgico?
- a) Lo toma únicamente cuando manifiesta los síntomas
  - b) Lo toma diariamente aunque no presente síntomas
9. Cuando toma su medicamento ¿En qué momento del día lo hace?
- a) En el transcurso de la mañana
  - b) En el transcurso de la tarde
  - c) En el transcurso de la noche
10. ¿Cuál es el nombre del antialérgico que utiliza?
- a) Clorotrimetón
  - b) Benadryl
  - c) Loratadina
  - d) Allegra
  - e) Desloratadina
  - f) Rupax
  - g) Blaxitec
  - h) Mailen
  - i) Alerno
  - j) Allegra D
  - k) Talerdín
  - l) Talerdín D
  - m) Clarityne
  - n) Xuzal
  - ñ) Bilaxten
  - o) Aerius
  - p) Clarityne Cort
  - q) Otros: \_\_\_\_\_.

11. ¿Por qué razón consume este antialérgico en específico?

- a) Publicidad
- b) Prescripción médica
- c) Se lo recomendó un amigo o conocido
- d) Se lo recomendó alguien de su familia
- e) Recomendación por parte del personal de la farmacia
- f) Recomendación del farmacéutico
- g) Otro \_\_\_\_\_

12. Cuando no ha tomado su tratamiento ¿A qué razón se debe?

- a) Se le olvidó
- b) Su horario de trabajo se lo dificulta
- c) El tratamiento le resulta muy costoso
- d) Le produce muchas reacciones adversas
- e) Ya con las dosis anteriores sintió una mejoría
- f) No obtuvo la mejoría que esperaba al tomar el tratamiento
- g) Otro: \_\_\_\_\_.

13. Después de tomar el antialérgico ¿Cómo se siente?

- a) Mal (se continua sintiendo igual que antes de tomar el medicamento)
- b) Regular (le hace efecto, pero la mejoría se va rápido)
- c) Bien (le hace el efecto durante un tiempo largo del día)
- d) Excelente (su mejoría es significativa y de larga duración, cumple con sus expectativas y necesidades)

14. ¿A consultado alguna vez a algún médico en que momento del día debe tomar su tratamiento antialérgico?

- a) Si
- b) No

15. Si su respuesta es NO en la pregunta 14 ¿Cuál ha sido el motivo?

- a) Le da pena preguntar
- b) Se le olvido preguntar durante la consulta
- c) Otra persona que no sea profesional en salud, se la ha dicho anteriormente
- d) Es la primera vez que lo va a consumir, pero usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)

16. Cuándo acude a la farmacia para comprar su medicamento antialérgico ¿El farmacéutico le indica el horario más adecuado para tomárselo?
- a) Nunca
  - b) A veces
  - c) Siempre
17. Cuando acude a la farmacia para comprar su medicamento antialérgico ¿Usted le pregunta al farmacéutico a qué hora debe tomarse el medicamento? En caso de que su respuesta sea sí, pase a la pregunta 19.
- a) Si
  - b) No
18. En caso de que su respuesta a la pregunta 17 fuera NO ¿Por qué razón no le consulta al farmacéutico sobre el horario en el que debe tomarse su medicamento antialérgico?
- a) Le da pena preguntar
  - b) Otra persona que no es profesional en salud, se lo ha dicho anteriormente
  - c) Usted sabe el horario en que debe tomárselo, pues lo consume frecuentemente
  - d) Es la primera vez que lo va a consumir, pero usted puede adquirir esa información por sí mismo (internet, leyendo la caja del medicamento)
19. ¿Cuántas dosis y a qué hora le ha recomendado el farmacéutico que consuma su medicamento antialérgico?
- a) Una vez al día, en la mañana
  - b) Una vez al día, en la noche
  - c) Una vez al día, cuando usted se sienta con síntomas
  - d) Dos veces al día, en la mañana y en la noche
  - e) Tres veces al día
20. ¿El farmacéutico le ha explicado por qué es importante que usted consuma su medicamento antialérgico a la hora que él se lo indica?
- a) Si
  - b) No

21. En caso de no cumplir con el horario recomendado por el farmacéutico ¿A qué razón se debe?

- a) Se le olvidó el horario
- b) Su horario de trabajo se lo impide
- c) El horario no lo considera relevante, mientras usted cumpla con la dosis, todo estará bien
- d) Si sabe el horario, pero usualmente toma el medicamento cuando se agrava sus síntomas

22. ¿Considera usted, qué la hora en la cual el farmacéutico le indica que tome su medicamento antialérgico, tiene relación con la mejoría de sus síntomas?

- a) Si
- b) No

## Apéndice B

### Cuestionario dirigido a regentes de los cantones de San Pedro y Curridabat de la zona este del GAM

**Estimado Dr(a)** la presente encuesta es parte de una investigación titulada “Determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos, consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017” para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. La información solicitada es completamente anónima, confidencial, y sólo será utilizada con el fin de describir el fenómeno que se investiga. De antemano agradezco grandemente su colaboración.

#### 1. Edad

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| a) 18 -30 años | c) 44-56 años     |
| b) 31– 43 años | d) Más de 57 años |

#### 2. Sexo

- a) Femenino      b) Masculino

#### 3. Años de graduado (a)

- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| a) Menos de 1 años | d) 11-15 años     |
| b) 1 – 5 años      | e) 16 -20 años    |
| c) 6 – 10 años     | f) Más de 20 años |

#### 4. Cantidad de años trabajando como regente farmacéutico en farmacia de comunidad

- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| a) Menos de 1 años | d) 11-15 años     |
| b) 1 – 5 años      | e) 16 -20 años    |
| c) 6 – 10 años     | f) Más de 20 años |

5. ¿Cuál de las siguientes definiciones hace referencia al término cronobiología?
- a) Variaciones temporales de un organismo ligadas al número o afinidad de receptores, de canales, transportadores o enzimas en la o las estructuras efectoras, o inclusive a variaciones temporales rítmicas en las concentraciones de las sustancias endógenas
  - b) Es el estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo biológico del individuo
  - c) Estudia la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos.
6. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál hace referencia a un ciclo infradiano?
- a) Presenta una duración mayor a 24 horas
  - b) Presenta una duración inferior a 24 horas
  - c) Presenta una duración igual a 24 horas
7. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál o cuáles son ejemplos de ciclo infradiano (s)?
- a) Ciclo de vigilia-sueño
  - b) Liberación de cortisol
  - c) Sistema renina-angiotensina. Aldosterona
  - d) Ciclo menstrual
  - e) Regulación frecuencia respiratoria
  - f) Liberación de catecolaminas
  - g) Regulación frecuencia cardiaca
  - h) Liberación de histamina
8. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál hace referencia a un ciclo ultradiano?
- a) Presenta una duración mayor a 24 horas
  - b) Presenta una duración inferior a 24 horas
  - c) Presenta una duración igual a 24 horas

9. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál o cuáles son ejemplos de ciclo ultradiano?

- a) Ciclo de vigilia-sueño
- b) Liberación de cortisol
- c) Sistema renina-angiotensina. Aldosterona
- d) Ciclo menstrual
- e) Regulación frecuencia respiratoria
- f) Liberación de catecolaminas
- g) Regulación frecuencia cardiaca
- h) Liberación de histamina

10. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál hace referencia a un ciclo circadiano?

- a) Presenta una duración mayor a 24 horas
- b) Presenta una duración inferior a 24 horas
- c) Presenta una duración igual a 24 horas

11. De las opciones que se le presentan a continuación ¿Cuál o cuáles son ejemplos de ciclo circadiano?

- a) Ciclo de vigilia-sueño
- b) Liberación de cortisol
- c) Sistema renina-angiotensina. Aldosterona
- d) Ciclo menstrual
- e) Regulación frecuencia respiratoria
- f) Liberación de catecolaminas
- g) Regulación frecuencia cardiaca
- h) Liberación de histamina

12. Según su criterio ¿Cuál es la definición de cronofarmacología?

- a) Ciencia que desarrolla y aplica métodos estadísticos y matemáticos para caracterizar, comprender y predecir la farmacocinética y farmacodinámica
- b) Es el estudio de las variaciones de acción de un medicamento en función del momento del ciclo biológico del individuo
- c) Estudia la interacción entre procesos biológicos tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno y los diferentes ritmos biológicos.

13. ¿Cuál momento del día hay mayores niveles de histamina en el organismo?

- a) 6 am – 11 am
- b) 11 am – 4 pm
- c) 4 pm – 8 pm
- d) 8 pm – 6 am

14. ¿Cuántas dosis y a qué hora le ha a sus pacientes que consuma su medicamento antihistamínico de primera generación?

- a) Una vez al día, en la primeras horas de la mañana
- b) Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm aproximadamente)
- c) Dos veces al día, en la mañana y en la noche
- d) Una vez al día, cuando se sienta con síntomas
- e) Tres veces al día

15. ¿Cuántas dosis y a qué hora le ha recomendado a sus pacientes que consuma su medicamento antihistamínico de segunda o tercera generación?

- a) Una vez al día, en la primeras horas de la mañana
- b) Una vez al día, en la noche (entre 8-10 pm aproximadamente)
- c) Dos veces al día, en la mañana y en la noche
- d) Una vez al día, cuando se sienta con síntomas
- e) Tres veces al día

16. ¿Momento (s) del día en que los síntomas alérgicos empeoran?

- a) 6 am – 11 am
- b) 11 am – 4 pm
- c) 4 pm – 8 pm
- d) 8 pm – 6 am

17. ¿Considera usted que la hora de administración de un medicamento antialérgico influye en el resultado terapéutico?

- a) Si
- b) No