

# Teofilina de liberación lenta en el tratamiento del asma crónico del niño.

## *Evaluación clínica y monitoreo terapéutico*

Dr. Juan Carlos Baluga – Dra. Q. F. Luciana Nanni

*Se realizó un ensayo clínico con teofilina de liberación lenta, en 40 niños de 1,5 a 16 años, durante un período de 60 días, a fin de evaluar su eficacia clínica, la importancia de su monitoreo terapéutico, y los requerimientos medios de dosis en las distintas edades pediátricas estudiadas. Se aplicaron pautas de dosificación que permitieran alcanzar niveles séricos efectivos con mínimos riesgos de toxicidad y con el menor número de teofilinemias.*

*Se comprueba la eficacia clínica de la teofilina en el 80% de los pacientes estudiados en los diferentes grupos etarios.*

*Se confirma la gran variabilidad de los requerimientos de dosis, que oscilan entre 14 y 25,9 mg/kg/día, con dosis medias de 20,89 mg/kg/día (DE = 3,90) y para el grupo menor de 9 años y de 17,49 mg/kg/día (DE = 3,20).*

*A través del estudio se jerarquiza la importancia del monitoreo terapéutico de la teofilina como método auxiliar de la clínica, y la conveniencia de la utilización de las pautas de dosificación empleadas.*

*Se presentaron efectos secundarios transitorios (cafeinosimiles) en el 30% de los niños.*

**Palabras clave:**  
Teofilina – administración y dosis en niños.  
Asma – terapia en niños.

Dpto. Alergia Infantil.  
Hospital Pereira Rossell.  
Cátedra "A" de Pediatría.

**Correspondencia**  
Dr. Juan C. Baluga  
Obligado 995  
Montevideo – Uruguay

## INTRODUCCION

La teofilina es un fármaco que se utiliza en el tratamiento del asma bronquial desde hace más de 50 años. En los últimos años ha habido un resurgimiento de esta vieja droga, motivado por:

- un mejor conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia;
- el perfeccionamiento de técnicas para su dosificación sérica;
- el desarrollo de pautas de dosificación para lograr concentraciones séricas efectivas y no tóxicas;
- por la actual disponibilidad de teofilinas de liberación lenta de 8, 12 y 24 horas de duración. Estas formas de teofilina han suplido en gran parte a las tabletas y formas líquidas, en base a una serie de ventajas que la hacen más eficaz para el tratamiento del asma crónico, sobre todo a nivel pediátrico. Su absorción más lenta reduce las fluc-

tuciones séricas entre dosis, permite el espaciamiento entre las tomas, y aumenta así el "cumplimiento" de la dosificación. Su mayor duración de acción la hacen útil en la cobertura del asma nocturna.

Las acciones farmacológicas de teofilina en asma (1) se deben no sólo a su efecto broncodilatador, sino también a que se ha comprobado que mejora el poder de contractilidad diafragmática disminuyendo la fatiga respiratoria durante las crisis, mejora el clearance mucociliar (2), tiene acción vaso-dilatadora a nivel pulmonar, e inhibe la liberación de mediadores químicos a nivel mastocitario (3).

La efectividad de su acción terapéutica está en relación con la concentración sérica y la estabilización de niveles en un rango estrecho situado entre 10 y 20 ug/ml. Su eficacia disminuye con teofilinemias menores de 10 ug/ml, y es potencialmente tóxica por encima de 20 ug/ml (4).

Las dosis necesarias para alcanzar niveles séricos te-

La evaluación estadística de este trabajo fue realizada por el Dr. Gerardo Martínez.

rapéuticos con variables para cada paciente (16 a 40 mg/kg/día) (5), debido a las grandes diferencias existentes en su velocidad de absorción y metabolización. El clearance de esta droga es influido por variados factores, entre los cuales se destacan: la edad, alteraciones hepáticas o cardíacas, infecciones virales, hábito de fumar, y la administración simultánea de otras drogas que interfieren en el metabolismo hepático de la teofilina (6-8). Las dosis requeridas para el niño son mayores que para el adulto, y a su vez el niño pequeño requiere de dosis mayores que el escolar y adolescente (9).

Esta gran variabilidad a nivel pediátrico, junto con las razones antedichas justifican la necesidad de determinar las concentraciones para guiar los posibles ajustes de dosis durante el tratamiento.

*El motivo del presente trabajo ha sido:*

- 1) Comprobar la eficacia de una teofilina de liberación lenta en el tratamiento del asma crónico de la infancia, con especial atención al niño pequeño.
- 2) Valorar la importancia que tiene el monitoreo terapéutico de la teofilina en el adecuado control de la enfermedad, y estudiar los requerimientos medios de dosis necesarios para lograr concentraciones séricas adecuadas.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo y controlado de 40 niños asmáticos, provenientes del Departamento de Alergia Infantil de la Cátedra "A" de Pediatría Prof. Irma Gentile Ramos, del Hospital Pereira Rossell de Montevideo, cuyas edades estaban comprendidas entre 1,5 años y 16 años ( $x = 6,5$  años). Finalizaron el ensayo 36 niños, dado que 4 de ellos debieron abandonar el mismo por intolerancia al fármaco como veremos más adelante. 23 de los pacientes correspondieron al sexo masculino, y 13 al femenino, con un peso corporal mínimo de 10 kg y máximo de 50 kg ( $x = 23,6$  kg) (cuadro I)

Todos los niños tenían historia clínica de asma, con sintomatología crónica, y con diverso grado de severidad, lo cual justificaba la necesidad de tratamiento permanente con medicación antiastmática.

Siguiendo los criterios de Bierman y Pearlman se clasificó la población estudiada de la siguiente manera: 6 casos con asma grado leve, 29 moderado y 5 severo.

La frecuencia media de las crisis fue de 11,6 días. El 67% de los pacientes presentaban alguna sintomatología de hiperreactividad bronquial entre las crisis (cuadro II)

No se incluyeron en el estudio a niños con: enfermedad hepática, cardíaca, enfermedades infecciosas, o a pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con

**CUADRO I**  
Características de la población estudiada

Edad	Peso (kg)	Talla (cm)
18 meses	10.5	85
20 meses	10	87
21 meses	11.5	78
22 meses	9.7	78
23 meses	14.5	84
23 meses	11.5	83
2 años	13	85
2 años	12	84
2 años	12.5	90
2 años	13.5	95
3 años	17	95
3 años	17	102
3 años	14.5	100
4 años	18	102
4 años	22	115
5 años	20	110
5 años	19	107
6 años	18	115
6 años	23	118
6 años	23	120
7 años	20	123
7 años	25	124
8 años	26.5	125
8 años	36.5	128
8 años	27	126
9 años	35.5	134
9 años	43	142
9 años	27.5	130
9 años	37.5	137
9 años	31	137
10 años	32	138
10 años	23	135
15 años	43	160
15 años	45	155
16 años	50	166
( $x=6.5$ a)	( $x=23.6$ kg)	n=36

**CUADRO II**  
Características del asma en la población estudiada

Grado de asma	No. de casos
Leve	6
Moderado	29
Severo	5
Frecuencia de crisis	1 cada 11.6 días
Sintomas intercríticos	67% casos

medicación que se sabe interfieren en la farmacocinética de la teofilina.

Para el ensayo se utilizó un preparado de teofilina de liberación lenta de 50 mg en forma de microgránulos dispersables en los alimentos para niños de hasta 3 años de edad y de 100 y 200 mg con microgránulos encapsulados para el niño mayor (\*).

(\*) "Meridian" Lab. Roemmers

El seguimiento se mantuvo por un período de 60 días, comprendiendo un mínimo de 5 controles a intervalos cada 15 días.

En el control inicial se realizó una evaluación clínica, puntuándose los síntomas y signos en una escala de 0 a 3, y en función de ello se establecieron los diferentes grados de severidad del síndrome bronquial obstructivo (sibilancias bronquiales, tos, disnea), tolerancia a la actividad física habitual; frecuencia de crisis, etc.

En los controles quincenales sucesivos se evaluó y puntuó la evolución de dichos parámetros para cada paciente.

Se instruyó adecuadamente a los padres para la correcta dosificación de la teofilina, administrándola a intervalos cada 8 horas (7, 15, 23 h), y para llenar la planilla de control clínica diario.

Se calcularon las dosis de la droga para cada niño según edad y peso, empleando para ello las pautas de dosificación inicial propuestas por Hendeles y col. (10), y aprobadas por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (11). Las mismas proponen alcanzar dosis medias de hasta:

- 24 mg/kg/día para el niño de 1 a 9 años.
- 20 mg/kg/día para el niño de 9 a 12 años.
- 18 mg/kg/día para el niño de 12 a 16 años.

Teniendo en cuenta la frecuencia de efectos secundarios que suelen aparecer al administrar las dosis referidas, se comenzó con dosis menores, ya pautadas (12), de hasta 16 mg/kg/día, no excediendo de 400 mg/día

Estas dosis se fueron incrementando en 25% según tolerancia, a intervalos cada 3 días hasta llegar a la dosis calculada, momento en el cual se procedió a realizar la primera determinación de teofilinemia.

Las muestras para dicho examen fueron extraídas en estado estacionario y en pre-dosis. Si bien existen autores (13) que prefieren realizar la teofilinemia en el momento en que se alcanza la concentración sérica máxima, otros (14), utilizan niveles mínimos pre-dosis. Hemos elegido esta última opción dado que no conocíamos las características de absorción de los preparados de teofilina utilizados en el ensayo, desconociéndose así el momento de obtención del nivel sérico máximo.

De acuerdo con los valores hallados, se procedió al ajuste de las dosis individuales de teofilina según los siguientes criterios:

- Alcanzar un nivel sérico mínimo en pre-dosis de 10  $\mu\text{g/ml}$ .
- Con teofilinemias menores de 10  $\mu\text{g/ml}$  aumentar la dosificación, a los efectos de elevar los niveles séricos a 10  $\mu\text{g/ml}$ , no excediendo de 15  $\mu\text{g/ml}$ .

Una vez alcanzado ese nivel se mantuvo la dosis según tolerancia clínica.

- Con teofilinemias mayores de 15  $\mu\text{g/ml}$  disminuir la dosis a fin de mantener niveles pre-dosis entre 10–15  $\mu\text{g/ml}$ .

A lo largo del estudio se realizaron 1 o 2 teofilinemias para cada paciente. La primera de ellas se realizó luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento, y cuando el paciente se hallaba en las siguientes situaciones clínicas:

- 1) Dosis cercanas a las teóricamente propuestas.
- 2) Aparición de efectos secundarios de grado diverso.
- 3) Cuando por el hecho de disponer de formas de presentación de teofilina no fraccionables, un nuevo incremento durante el ajuste final de la dosis pudiera implicar niveles séricos por encima del rango terapéutico esperado.

La segunda teofilinemia se realizó en aquellos pacientes que no habiendo alcanzado rango terapéutico en la primera, requirieron un ajuste de dosis. Al finalizar el ensayo se realizó una evaluación de eficacia global, de aceptabilidad y tolerancia de la teofilina, así como de medicación antiasmáticas asociada.

## RESULTADOS

### 1. Evaluación del monitoreo terapéutico de la teofilina

En el cuadro III se detallan los valores de la teofilinemia realizadas antes y después del ajuste de dosificación y su relación con las dosis de teofilina utilizadas en base a la edad y el peso para cada paciente.

Basándonos en el conocimiento de la diferente velocidad de metabolización de la teofilina durante la infancia, dividimos y analizamos por separado los requerimientos de teofilina en 2 grupos etarios:

- Grupo 1: Niños menores de 9 años (n = 25)
- Grupo 2: Niños mayores de 9 años (n = 11)

A su vez el grupo 1 se valoró en 2 subgrupos por separado: 1A de 1 a 3 años inclusive (n = 13), y 1B de 4 a 9 años (n = 12).

Esta división se realizó también para evaluar posible diferencias en la cinética de la teofilina en los niños de menor edad.

Los valores hallados se representan en el dispersograma de la figura 1.

Las dosis de teofilina requeridas para lograr concentraciones séricas en rango terapéutico para toda la población estudiada oscilaron entre 14 y 25,9 mg/kg/día.

**CUADRO III**  
Tablas de edad, peso, dosis mg/kg/día, y niveles de teofilinemia discriminado por paciente

Pac.No.	Edad	DOSIS			1. Det.	DOSIS FINAL		2. det
		Peso	mg/día	mg/kg		mg/día	mg/kg	
<b>GRUPO 1 A</b>								
1	18 m	10.5	250	23.8	12.4			
2	20 m	10	200	20	7.8	250	25	13.3
3	21 m	11.5	200	17.3	6.8	250	21.7	10.7
4	22 m	9.7	100	10.3	6.2	150	15.5	12.9
5	23 m	14.5	250	17.2	10.4			
6	23 m	11.5	200	17.4	10.4			
7	29 m	13	250	19.2	8.8	300	23	9.8
8	28 m	12.5	200	16	5.9	300	24	11.0
9	28 m	13.5	300	22.2	8.4	350	25.9	10.0
10	35 m	12.6	200	15.9	7.9	300	23.8	9.8
11	36 m	17	400	23.5	13.6			
12	36 m	17	200	11.8	9.5	300	17.6	11.8
13	36 m	14.5	300	20.7	12.5			
<b>GRUPO 1 B</b>								
14	4 a	18	300	16.7	7.9	400	22.5	10
15	4 a	22	400	18.2				
16	5 a	20	400	20	6.2	500	25	12.3
17	5 a	19	300	15.8	9.7	400	21	13.2
18	6 a	18	300	16.6	8.1	400	22.2	11.8
19	6 a	23	400	17.4	7.0	500	21.7	9.4
20	6 a	23	400	17.4	7.6	500	21.7	10.0
21	7 a	20	400	20	9.5	500	25	11.7
22	7 a	25	500	20	13			
23	8 a	26.4	500	18.9	10.8			
24	8 a	36	600	16.8	14.9			
25	8 a	27.5	600	21.8	11.5			
<b>GRUPO 2</b>								
26	9 a	35	600	17.1	10.1			
27	9 a	43	600	14	12.6			
28	9 a	27	600	22.2	11.7			
29	9 a	37.5	600	16	11.7			
30	9 a	31	600	19.4	10.9			
31	9 a	24	400	16.6	7.0	500	20.8	10.0
32	10 a	32	600	18.5	13.2			
33	10 a	23	500	21.7	10.6			
34	15 a	43	600	14	9.2	600	14	10.8
35	15 a	58	600	10.9	8.8	800	14.5	10.2
36	16 a	50	600	12	8.8	700	14	10.6

La dosis media para el grupo grupo 1 (1 – 9 años) fue de 20,89 mg/kg/día (DE = 3,90).

Dentro de este grupo, el subgrupo 1A (18 meses – 3 años inclusive) requirió de dosis medias de 20,25 mg/kg/día (DE = 4,98), y el subgrupo 1B (4 – 9 años) valores medios de 21,58 mg/kg/día (DE = 2,30), no existiendo diferencias significativas entre ambos subgrupos. Test de "t" = 0,86 (P > 0.005). **NO SIGNIFICATIVO.**

El grupo 2 (9–16 años) requirió de una dosis media de 17,49 mg/kg/día (DE=3,20). La comparación de requerimientos medios de teofilina entre el grupo 1 y el gru-

po 2 resultó ser significativa: Test de "t" = 2,75 (P < 0.005). **SIGNIFICATIVO.**

**2. Evaluación de los parámetros clínicos**

El criterio que se utilizó para evaluar los parámetros clínicos (cuadro IV) fue el siguiente:

Se consideró paciente en mejoría clínica o con evolución positiva en cada uno de los parámetros estudiados, a quienes su puntaje o rango mostrara una tendencia declinante regresiva en relación al valor inicial,

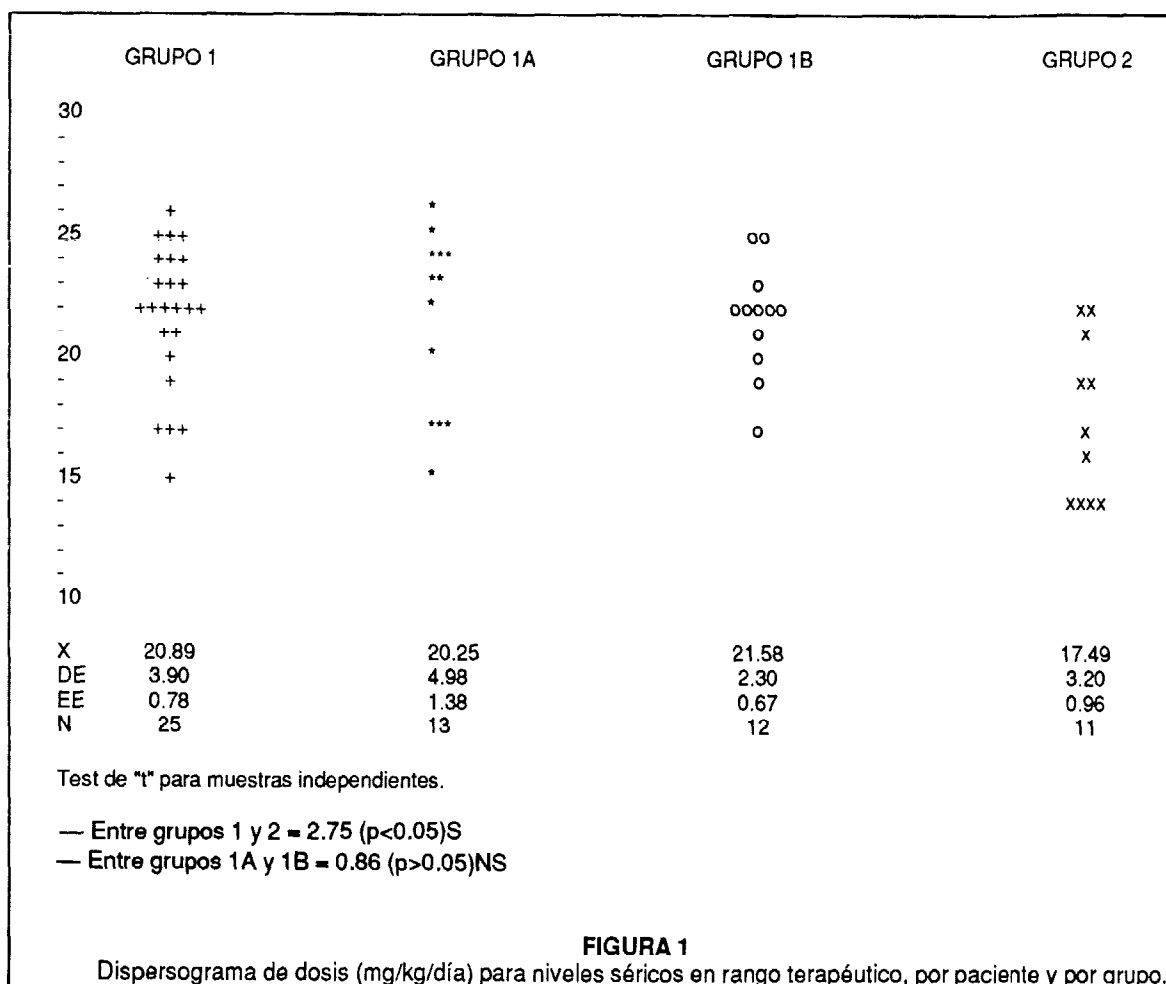


FIGURA 1

Dispersograma de dosis (mg/kg/día) para niveles séricos en rango terapéutico, por paciente y por grupo.

o estabilizada pero sostenida con respecto a aquel puntaje.

En las gráficas de las figuras 1, 2, 3 y 4 se muestran los porcentajes de mejoría en los diferentes parámetros clínicos que componen el síndrome bronquial obstructivo estudiado.

Las **sibilancias** mejoraron en el 88,6% de todos los casos, siendo para el grupo menor de 9 años (grupo 1) del 88,1%, y para el grupo mayor de 9 (grupo 2) de 90%.

La **tos** mejoró en el 82,9% de toda la población (grupo 1 = 80% y grupo 2 = 90%).

La **disnea** mostró una mejoría global de 88,6% (grupo 1 = 88% y grupo 2 = 90%).

**Tolerancia de la actividad física habitual** (figura 5). En este parámetro se observó una mejoría global de 78,6%, siendo para el grupo 1 = 80% y para el grupo 2 = 75%.

**Frecuencia de crisis:** En el 79,4% de todos los niños

se espaciaron las crisis, siendo para el grupo 1 = 79,1% y para el grupo 2 = 80% (figura 6).

La proporción de efectos positivos o mejoría clínica entre los grupos 1 y 2 (y dentro del primero entre el grupo 1A y 1B), no ha mostrado diferencias significativas.

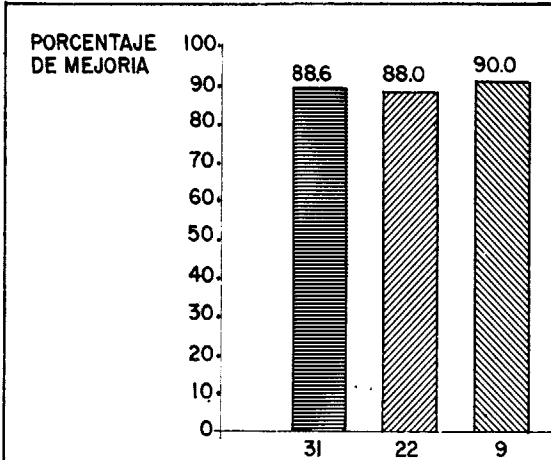
De ellos se infiere que la edad, al menos en la población estudiada no modifica el efecto esperado de la teofilina.

Para la comparación se utilizó la prueba de Chi cuadrado para 1 grado de libertad.

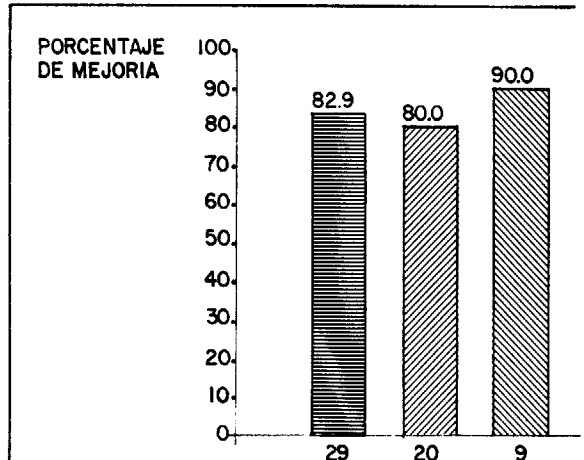
Cuando alguna de las frecuencias esperadas se encontró por debajo del 5% del total de la población estudiada se realizó automáticamente la comparación no paramétrica mediante la prueba de Fisher, utilizando el mismo nivel crítico que para la prueba de Chi cuadrado. (P=0.05)

### 3. Ahorro de medicación antiasmática durante el ensayo

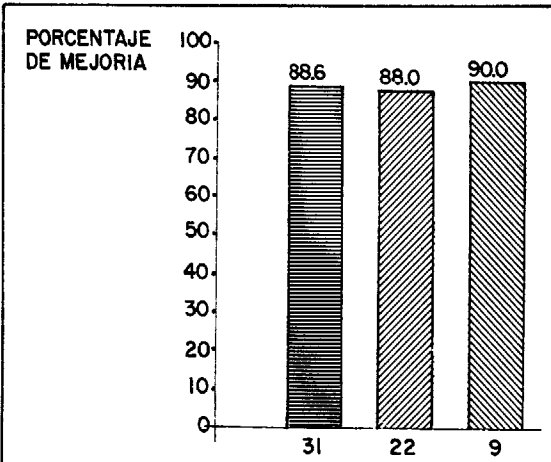
Al inicio del estudio 32 niños (88,8%) recibían medica-



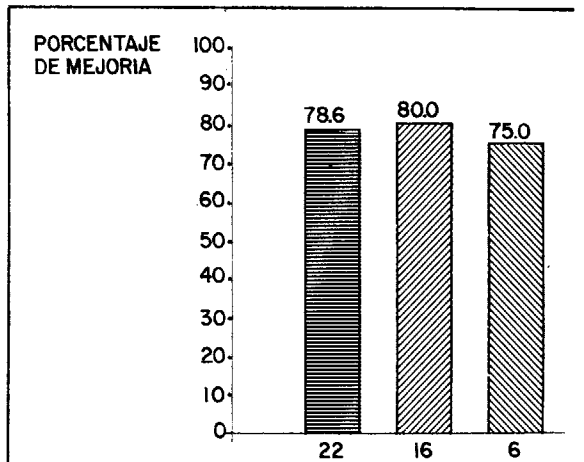
**FIGURA 2**  
Siblancias: Porcentaje de mejoría durante el tratamiento.



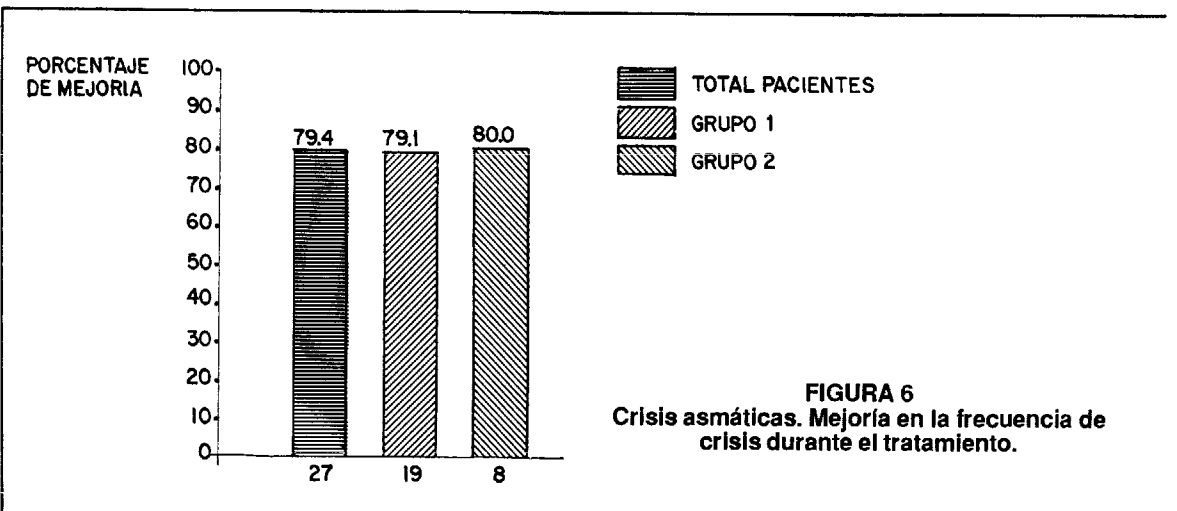
**FIGURA 3**  
Tos: Porcentaje de mejoría durante el tratamiento



**FIGURA 4**  
Disnea: Porcentaje de mejoría durante el tratamiento.



**FIGURA 5**  
Tolerancia de la actividad física habitual. Mejoría durante el tratamiento.



**FIGURA 6**  
Crisis asmáticas. Mejoría en la frecuencia de crisis durante el tratamiento.

**CUADRO IV**  
**Evaluación de los parámetros clínicos**

<b>GRUPO 1.</b>		<b>1 A 9 AÑOS</b>				
<b>DOSIFICACION</b>		<b>GRUPO 1 A</b>				
<b>Dosis Real</b>	<b>mg/kg/día</b>	<b>Sibil.</b>	<b>PARAMETROS CLINICOS</b>			
			<b>Tos</b>	<b>Disnea</b>	<b>Tol.(*)A.F.H.</b>	<b>N crisis</b>
400	23.5	+	+	+	-	-
300	17.6	+	+	+	+	+
300	20.6	+	+	+	+	+
300	24.0	+	+	+	+	+
300	23.0	+	-	+	+	-
150	15.0	+	+	+	+	+
250	17.4	+	+	+	+	+
250	25.0	+	+	+	+	+
300	23.0	+	+	+	+	+
350	26.0	-	-	-	-	-
250	24.0	-	-	-	-	-
250	21.7	-	-	-	-	-
250	21.8	+	+	+	+	+
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>13</b>
			<b>GRUPO 1 B</b>			
600	26.3	+	+	+	+	+
600	22.2	+	+	+	+	+
600	16.6	+	+	+	+	+
500	18.9	+	+	+	+	+
500	20.0	+	+	+	+	+
500	25.0	+	-	+	-	+
500	21.7	+	+	+	+	+
500	25.0	+	+	+	+	+
400	22.2	+	+	+	+	+
500	21.7	+	+	++	+	+
400	21.1	+	+	+	+	+
400	22.2	+	+	+	+	+
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>GRUPO 2</b>		<b>MAS DE 9 AÑOS</b>				
<b>DOSIFICACION</b>		<b>PARAMETROS CLINICOS</b>				
<b>Dosis Real</b>	<b>mg/kg/día</b>	<b>Sibil.</b>	<b>Tos</b>	<b>Disnea</b>	<b>Tol.(*)A.F.H.</b>	<b>N crisis</b>
500	21.7		+	+		+
700	16.2	+	+	+	+	+
600	19.3	+	+	+	+	+
600	17.1	+	+	+	+	+
600	14.0	+	+	+	+	+
600	22.2	+	+	+	-	-
600	16.0	-	-	--	-	-
800	17.2	+	+	+	+	+
500	20.8	+	+	+	+	+
700	20.0	+	+	+		+
600	18.77					
<b>Total 11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	

(\*) Actividad física habitual

ción antiasmática asociada a la teofilina. Al finalizar el mismo solamente 9 niños requerían otra medicación; 8 pacientes lograron disminuir la caantidad de medicación y 15 niños suspendieron totalmente la misma, terminando el ensayo con teofilina en forma exclusiva (cuadro V)

Individualizado por fármaco, el número de suspensiones o disminución de la medicación recibida fué la siguiente (cuadro VI).

**4. Tolerancia – Reacciones adversas**

De los 40 niños que comenzaron el estudio, 4 debieron abandonar el mismo en su inicio, debido a trastornos seguramente vinculados con la teofilina. Tres de ellos debidos a la aparición de síntomas secundarios; y uno por intolerancia al sabor de la droga.

Todos los abandonos se produjeron en el grupo de niños de menor edad (cuadro VII)

De los 36 niños que finalizaron el estudio, en 11 casos (30%) se comprobaron efectos secundarios transitorios que no impidieron seguir con el tratamiento pautado. En 8 casos, la intolerancia fue de grado leve (sólo

**CUADRO V**  
Ahorro en el consumo de medicación antiasmática

	No.	%	
Pacientes que recibían medicación previa:	32	88.8	} 72%
Disminuyeron la medicación:	8	25	
Suspendieron la medicación:	15	47	
No lograron suspender ni disminuir:	9	28	

detectado bajo pregunta), y en 3 casos de grado moderado (informados espontáneamente)(Cuadro VIII).

En 2 casos existieron efectos secundarios de dudosa relación con la teofilina (epigastralgia en un paciente con antecedentes de duodenitis); y epigastralgias en otro paciente en coincidencia con la ingestión de corticoides.

**5. Aceptación del fármaco**

La aceptación de esta forma de presentación de la teo-

**CUADRO VI**  
Individualización del ahorro de los diferentes fármacos durante el tratamiento.

Fármaco	al inicio	al final del ensayo		
- Beta agonistas	28	Suspendieron	12	- 43%
		disminuyeron	5	- 18%
		no redujeron	11	- 39%
- Corticoides	17	suspendieron	8	- 47%
		disminuyeron	3	- 18%
		no redujeron	6	- 35%
- Ketotifeno	9	suspendieron	4	- 44.4%
		disminuyeron	4	- 44.4%
		no redujeron	1	- 11.2%

**CUADRO VII**  
Abandonos (en 40 pacientes)

1) EFECTOS SECUNDARIOS

No. Paciente	Edad	Síntomas	Dosis teofilina
7	14 meses	Epigastralgia, llanto permanente	8 mg/kg/día
12	20 meses	Naúseas, vómitos, diarrea	9.7 mg/kg/día
22	36 meses	Epigastralgias, cefaleas	15.0 mg/kg/día

2) NO ACEPTABILIDAD DEL FARMACO

3	25 meses	Intolerancia del sabor
---	----------	------------------------



**CUADRO VIII**  
Efectos secundarios transitorios durante el tratamiento

## A) RELACION SEGURA CON LA DROGA

Pac.Nro	Edad	T.mg/kg/d	Teofilinemia	Síntomas	Grado
4	22 meses	15.0	12.9	Insomnio	Moderado
5	23 meses	21.7	13.2	Irritab., cefalea, diarrea	Leve
6	23 meses	10.3		Cefalea, diarrea	Leve
11	3 años	23.5	13.6	Irritabilidad	Leve
14	4 años	16.6	10.0	Cefaleas	Leve
11	5 años	20.0	6.2	Epigastralgia, Nervios	Moderado
16	8 años	21.7	9.4	Irrit. Epigastralgia	Leve
19	9 años	14.0	12.6	Epigastralgia	Leve
21	6 años	17.4	7.6	Epigastralgia, Cefalea	Moderada
20	7 años	20.0	9.5	Epigastralgia	Leve
30	9 años	19.3	10.9	Mareos	Leve

## B) RELACION CUESTIONABLE CON LA DROGA

(Por patología asociada (duodenitis), e ingestión asociada de corticoides)

24	8 años	16.6	14.9	Epigastralgia	Leve
28	9 años	16.0	11.7	Epigastralgia	Leve

filina resultó ser excelente o buena en el 97,5% de los casos, existiendo sólo un caso ya comentado de no tolerancia al sabor.

## 6. Evaluación de eficacia global

La evaluación de eficacia se realizó en base a la mejoría en los parámetros clínicos a lo largo del estudio, ya descritos, y a una evaluación final, realizada por los familiares y médico. Ambas se correlacionan, siendo los resultados obtenidos los siguientes:

- **Muy efectivo:** síntomas y signos completamente suprimidos; 17 casos (48,6%).
- **Efectivo:** mejoría superior al 50%; 11 casos (31,4%).
- **Poco efectivo:** sólo leve mejoría: 5 casos (14,2%).
- **Inefectivo:** sin mejoría: 2 casos (5,8%).

Si juntamos los casos efectivos y muy efectivos dichos resultados llegan al 80% en relación al 20% de casos inefectivos o poco efectivos.

## DISCUSION

El monitoreo terapéutico busca medir niveles séricos de drogas e interpretarlos a la luz de la farmacocinética clínica, a fin de ser aplicados para la individualización de la terapéutica. Con ello se intenta reducir la toxicidad, mejorar la eficacia y permitir una evaluación más objetiva (15, 16).

El monitoreo terapéutico se aplica para aquellos fármacos con rango terapéutico estrecho y definido, que no tengan parámetros clínicos confiables para evaluar efi-

cia y/o toxicidad, y que presenten una gran variabilidad intra e interpersonal en su farmacocinética.

La teofilina, fármaco ampliamente utilizado para el control de los síntomas del asma, es una de las drogas en la que el monitoreo terapéutico facilita obtener la mayor eficacia con un mínimo de toxicidad. Como ya se señaló, su rango terapéutico es de 10 a 20 µg/ml, existiendo una buena correlación entre niveles séricos y eficacia.

La vida media y el clearance de éste fármaco es muy variable en relación a la edad. Los valores de vida media en el niño se sitúan entre 1,42 y 7,85 horas. Esto condiciona que las dosis a utilizar en el niño sean también muy variables con la consiguiente dificultad para la estandarización del tratamiento.

Esta variabilidad se vió reflejada en nuestro estudio, donde los requerimientos de dosis oscilaron entre 14 y 25,9 mg/kg/día, siendo mayores las dosis en el grupo etario menor de 9 años que en el de mayores de ésta edad. Estos resultados son coincidentes con los de otros autores que han trabajado en el tema, y confirman el diferente comportamiento farmacocinético de la teofilina en ambos grupos etarios.

Las pautas de dosificación utilizadas han demostrado efectividad para alcanzar niveles séricos adecuados, dado que en 44% de nuestros pacientes se alcanzó el rango esperado con sólo una determinación de teofilinemia, siendo necesario recurrir a una segunda dosificación en los restantes casos.

Dado que no se puede conocer de antemano las dosis a requerir por cada paciente, y la gran dispersión de los requerimientos hallados (14 a 25,9 mg/kg/día), creemos recomendable aplicar sistemáticamente las

pautas de dosificación a fin de no llegar a sobremedicar a pacientes metabolizadores lentos, o subdosificar a los niños metabolizadores rápidos.

La aplicación de estas pautas evitó alcanzar teofilinias elevadas, potencialmente tóxicas.

Los efectos secundarios menores de la teofilina, similares a los de la cafeína y debidos a su estructura química semejante, no guardan relación con la concentración sérica, y suelen presentarse aún a niveles subterapéuticos.

Estos efectos secundarios, habitualmente transitorios, y para los cuales se suele desarrollar tolerancia (17), han aparecido en el 30% de los niños de nuestro estudio, sin que ellos nos impidiera continuar con el tratamiento, a excepción de los tres pacientes que debieron abandonarlo por una mayor severidad de dichas reacciones. Dado que estos últimos pertenecían al grupo de menor edad (menores de 3 años), se nos plantea la interrogante no resuelta en nuestro estudio, de si ellas pueden ser debidas a una mayor intolerancia de la teofilina en esta edad, o a problemas relacionados con la forma farmacéutica empleada.

La supresión de la teofilina en estos pacientes hizo desaparecer rápidamente dichos efectos adversos.

Por último, el tratamiento permanente con esta teofilina ha permitido objetivar una mejoría global del 80%, lo cual confirma un importante grado de efectividad, similar a los hallados por otros autores (18).

La efectividad del tratamiento prolongado con teofilina se vió avalada también en el alto porcentaje de ahorro de medicación antiastmática asociada, incluyendo corticoides.

## CONCLUSIONES

A través del estudio realizado y de los resultados anteriormente expuestos hemos podido comprobar la utilidad de la teofilina de liberación lenta en el tratamiento del asma crónico del niño.

- Se confirma la gran variabilidad interpersonal en las dosis de teofilina requeridas para lograr concentraciones séricas en rango terapéutico. Dichos requerimientos oscilaron entre 14 y 25,9 mg/kg/día, con dosis medias de 20,89 mg/kg/día (DE=3,90) para el grupo menor de 9 años, y de 17,49 mg/kg/día (DE=3,20) para niños entre 9 y 16 años. Diferencia significativa  $p < .005$ .
- Se jerarquiza la importancia que para ello adquiere el monitoreo terapéutico de la teofilina como método auxiliar de la clínica, y la conveniencia de la utilización de las pautas de dosificación empleadas.
- La eficacia de esta teofilina de liberación lenta se confirmó a través de la mejoría de los parámetros clínicos en el 80% de los casos estudiados, y en el

ahorro de medicación asociada en el 72% de los mismos.

- Esta eficacia terapéutica fué similar en los diferentes grupos etarios comparados, por lo cual la edad no ha demostrado ser una variable que modifique el efecto terapéutico de la teofilina.
- Se presentaron efectos secundarios transitorios (cafeinosírniles) en el 30% de los niños, y de mayor severidad en 3 casos (7,5%), éstos últimos en el grupo etario menor de 3 años.
- La aceptación de esta forma de presentación de teofilina ha sido excelente en el 97,5% de los niños.

## Résumé

*On fit un essai clinique avec la théophylline à libération lente, chez 40 enfants de 1.5 à 16 ans pendant 60 jours. Le but était d'évaluer son efficacité, l'importance de son monitoring thérapeutique et les doses selon les différents âges étudiés. On établit un dosage qui permit d'atteindre des niveaux sériques effectifs avec très peu de risques de toxicité et très peu de théophyllinémies.*

*Chez 80% des patients étudiés aux différents groupes d'âge, on voit l'efficacité clinique de la théophylline. On remarque la grande variabilité des doses qui oscillent entre 14 et 25.9 mg/kg/jour, des doses moyennes de 20.89 mg/kg/jour (DE= 3.90) pour le groupe de moins de 9 ans et de 17.49 mg/kg/jour (DE= 3.20).*

*On signale l'importance du monitoring thérapeutique de la théophylline en tant que méthode auxiliaire de la clinique, et les avantages des consignes de dosage employées. Les effets secondaires apparus furent transitoires (caféinosimiles) en 30% des enfants.*

## Summary

*A clinical test with slow-releasing theophylline was carried out in 40 children aged 1.5 to 16 years over a 60 day period in order to evaluate its clinical effectiveness, the importance of its therapeutic monitoring and the mean dosage requirement at the various pediatric ages considered. There were applied dosage patterns enabling the attainment of serum levels with minimal toxicity risks and the smaller number of theophyllinemias.*

*The clinical effectiveness of theophylline in 80% of patients of the different age groups, was verified.*

*Also confirmed was the great variability of dosage requirements, ranging from 14 to 25.9 mg/kg/day, with mean doses of 20.89 mg/kg/day (DE = 3.90) for the group under 9 years, and of 17.49 mg/kg/day (DE = 3.20) for older children.*

*The study stresses the importance of therapeutic monitoring of theophylline as an auxiliary clinical proce-*

*ture and on the convenience of utilizing the dosage patterns employed.*

*Transient side-effects (cafeinosimiles) were reported in 30% of children.*

### Bibliografía

1. **Mc. FADDEN E R Jr:** Methylxantine therapy and reversible airway obstruction. *Am J Med* 1985; 79: 1-4.
2. **WANNER A:** Effects of Methylxantines on airway mucociliary function. *Am J Med* 1985; 79: 16-21.
3. **WASSERMAN S I:** The mast cell and theophylline in asthma. *Am J Med* 1985; 79: 22-25.
4. **HENDELES L, WEINBERGER M:** Measurement of theophylline serum concentration in the physician's office. *Inmunol Aller Pract* 1984; 6: 104-110.
5. **GINCHANSKY E, WEINBERGER M:** Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. *J Pediatr* 1977; 91: 655-660.
6. **McELNAY J, SMITH G, MELLING D:** A practical guide to interactions involving theophylline Kinetics. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 533-541.
7. **BIERMAN L W:** Theophylline in asthma. *Pediatrics* 1976; 38: 6.
8. **HENDELES L, WEINBERGER M, WYAT R:** Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978, 876-879.
9. **SZEFLER S:** Consideraciones prácticas sobre la utilización eficaz y sin riesgos de la teofilina. *Pediatr Clin North Am* 1983; 5: 925-935.
10. **WEINBERGER M, HENDELES L:** Therapeutics effect and dosing strategies for theophylline in the treatment of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 762-768.
11. **BURTON M, VASCO M, BRATER S:** Comparison of drug dosing methods. *Clin Pharmacokinet.* 1985; 10: 1-37.
12. **HENDELES L, IAFRATE P, WEINBERGER M:** A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 95-135.
13. **NOTARI R:** An overview of pharmacokinetic application in clinical practice. In: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 3rd. ed. New York: Dekker, 1980.
14. **OGILVIE R:** Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 267.
15. **MOORE MJ, ERLICHMAN C:** Therapeutic drug monitoring in oncology. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 205-227.
16. **HOWANIZ J, HOWANIZ P:** Therapeutic drug monitoring. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Principles*. In: *Clin Lab Med* 1981; 1: 467-478.
17. **WEINBERGER M, HENDELES L, AHRENS R:** Clinical Pharmacology of drugs in asthma. *Pediatr Clin North Am* 1981; 47-70.
18. **DUSKIEKER L, GREEN M, SMITH G:** Comparison of oral metaproterenol and theophylline in the control of chronic asthma. *J Pediatr* 1982; 100: 281-287.