

Visión actual de la teofilina en el tratamiento del niño asmático*

Dres Juan Carlos Baluga, Luciana Nanni

La teofilina es un fármaco de comprobada acción antiasmática, eficaz en la obstrucción crónica reversible de las vías aéreas. Su uso se ha visto incrementado en los últimos años, enfocado actualmente al tratamiento preventivo del asma crónico.

Palabras clave:
Teofilina - farmacodinámica -
administración y dosis
Asma- terapia.

Las formas farmacéuticas de teofilina de liberación lenta ha permitido lograr una mayor estabilización de niveles séricos con mejoría clínico funcional, mejor control del asma nocturno, y facilitación del cumplimiento de la medicación.

Su dosificación no es sencilla, dado que es una droga de rango terapéutico estrecho, con una farmacocinética muy variable dependiente de factores tales como: la edad, enfermedades intercurrentes, fármacos asociados, dieta, y factores que puedan alterar su absorción.

Los requerimientos de dosis son muy variables en los distintos grupos etarios pediátricos, siendo por lo tanto necesaria la individualización de dosis en cada paciente, a través del monitoreo terapéutico con medida de niveles séricos.

Su mayor eficacia y mínima toxicidad en el tratamiento del asma crónico, se logra aplicando pautas de dosificación que tengan en cuenta la farmacocinética de la droga, y la medida de sus niveles séricos.

Juan Carlos Baluga
Alergista - Neumólogo
Luciana Nanni
Química Farmacéutica

HISTORIA

La utilización de las xantinas en el asma ha sido continua desde mediados del siglo XIX, siendo HH Salter (1) en 1851 el primero en informar la utilidad de las mismas en el tratamiento de la enfermedad, preconizando el uso del café como remedio popular de época.

En 1888 Kossel aisló una pequeña cantidad de dimetilxantinas a partir de las hojas del té, denominándola teofilina. Sus efectos broncodilatadores fueron descritos por DI Macht en la década del 20 y S Hirsch describió la eficacia de la teofilina en pacientes asmáticos.

En 1936 Herrman, Jacobs y Aynesworth establecieron el uso de la teofilina como broncodilatador, manteniéndose desde entonces como pilar básico en todos los esquemas de tratamiento del asma agudo, hasta la aparición de nuevos fármacos antiasmáticos como los beta agonistas, corticoides, etc.

En 1940 se comienza a utilizar la teofilina asociada con la efedrina a dosis fijas, adquiriendo una gran popularidad y difusión durante más de 30 años.

A partir de los años 70 se profundizan los conocimientos sobre farmacocinética y farmacodinamia de la teofilina, se comprueba la correlación entre niveles séricos y eficacia terapéutica, se fijan pautas de dosificación, y se desarrollan formas farmacéuticas de liberación lenta. Estos hechos motivan un resurgimiento de esta vieja droga, sobre todo enfocando ahora su uso para el tratamiento del asma crónico como agente profiláctico de las crisis.

Es en la década del 80, que se generaliza su uso en nuestro país, motivado por la aparición en el mercado farmacéutico de varias marcas comerciales de teofilina de liberación lenta, junto con la incorporación de técnicas de laboratorio que permitieron determinar niveles séricos de teofilina en forma rutinaria (2, 3).

QUIMICA

La teofilina es una xantina metilada (1,3 dimetilxantina), que junto con la cafeína (1, 3, 7, trimetilxantina), y la teobromina (3, 7, dimetilxantina), son alcaloides naturales

* Unidad de Alergia Infantil Hospital Pereira Rossell
Cátedra "A" de Pediatría.

Correspondencia: Dr JC Baluga
Obligado 995, Montevideo - Uruguay

	SNC y estimulac. respir.	Estimulac. cardíaca	Dilatac. Coronaria	Relaj Musculo Liso	Estimul. Musculo Esquel.	Diuresis
Cafeína	***	*	*	*	***	*
Teofilina	**	***	***	***	**	***
Teobromina	*	**	**	**	*	**

FIGURA 1

Efectos farmacológicos de las metilxantinas en los diferentes sistemas orgánicos.

que se encuentran en varias plantas y semillas de la dieta tales como el café, té, chocolate y yerba mate. La estructura química semejante de estas metilxantinas, determina que ellas tengan efectos similares en varios sistemas orgánicos, tales como el sistema nervioso central, cardiovascular, músculo liso, etc, variando en su potencia relativa según la droga (Figura 1). Actualmente solo la teofilina tiene interés clínico en el asma.

Durante muchos años se utilizaron sales de contenido variable de teofilina, tales como: Teofilina-etilendiamina o Aminofilina (85%), Teofilinato de Colina (60%), glicinato sódico de teofilina (51%), salicilato cálcico de teofilina (48%), etc.

La adición de bases a la teofilina para formar las sales mencionadas aumenta su solubilidad, lo cual permite obtener soluciones de uso intravenoso, de las cuales la aminofilina es la más empleada. Las sales de teofilina no mejoran la absorción intestinal de la droga, y dada la actual disponibilidad de teofilina anhidra, que contiene 100% de droga activa, no se justifica hoy en día la utilización de dichas sales en las formas de administración oral.

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

La acción farmacológica más importante de la teofilina en el asma es la relajación del músculo liso bronquial. Esta se produce tanto a nivel de la vía aérea central como periférica, y es independiente de los mediadores que la contraen.

También posee una acción anti-inflamatoria, dado que inhibe la liberación de los mediadores químicos mastocitarios que participan en los mecanismos de inflamación a nivel bronquial.

Ha sido comprobada la mejoría que la teofilina produce en la función de transporte o "clearance" "mucociliar". Ello es debido a la acción que la droga ejerce sobre el batido ciliar, aumentando la frecuencia de sus movimientos, al igual que disminuyendo la viscosidad de las secreciones bronquiales (aumento de iones y flujo de

agua hacia el lumen) (4).

Además de su acción a nivel bronquial, la teofilina produce vasodilatación vascular pulmonar, disminuyendo así la resistencia y presión de las arterias pulmonares y mejorando la perfusión de las áreas hipoventiladas en el asma.

Se ha demostrado que la teofilina aumenta la contractilidad del músculo diafragmático (5), disminuyendo la fatiga respiratoria durante las crisis, e impidiéndola cuando se utiliza la droga en forma preventiva y permanente. Esta acción extrapulmonar de la teofilina explica la mejoría de la función respiratoria en pacientes con obstrucción bronquial crónica no reversible.

La teofilina produce efectos farmacológicos sobre otros sectores del organismo: a nivel cardíaco actúa sobre el crono e inotropismo, mejorando la insuficiencia cardíaca. En altas concentraciones puede llegar a producir toxicidad cardíaca, generando arritmias. Se han descrito muertes súbitas de origen cardíaco por inyecciones rápidas de aminofilina.

Las xantinas tienen acción también sobre el sistema nervioso central (SNC). Si bien la cafeína es el estimulante más potente del grupo, la teofilina tiene acciones similares, y activa diferentes niveles del SNC. A nivel bulbar estimula el centro respiratorio (beneficioso en la crisis), y puede estimular el centro del vómito dando náuseas y vómitos. La estimulación de la corteza cerebral puede producir cefaleas, excitación, irritabilidad, insomnio, cambios del comportamiento, y a dosis elevadas convulsiones y muerte.

Antes de ser utilizada como antiasmático, la teofilina se utilizaba como diurético. Este efecto se produce por acción sobre los túbulos renales. Su acción es autolimitada, no manteniéndose con el uso prolongado de la droga.

A nivel del aparato digestivo produce aumento de la secreción gástrica, relaja el esfínter esofágico inferior, y también aumenta la contractilidad gastrointestinal pudiendo dar náuseas, vómitos y diarreas.

MECANISMOS BIOQUIMICOS DE ACCION

Si bien durante muchos años se consideró como mecanismo básico de acción de la teofilina a su poder inhibitorio de la fosfodiesterasa, actualmente la explicación de los efectos antiasmáticos de la misma no es tan simple como lo parecía hace dos décadas y permanecen aún poco claros.

* La teofilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa (6), enzima que degrada el AMPc intracelular. Ello incrementa los niveles de AMPc e induce a la relajación del músculo liso bronquial, al igual que la inhibición de mediadores químicos a nivel mastocitario. Ambos eventos son beneficiosos para el tratamiento del broncoespasmo y de la inflamación existente en el asma. Sin embargo la inhibición de la fosfodiesterasa como mecanismo básico de acción broncodilatadora ha sido cuestionada (7), dado que trabajos realizados con músculo liso bronquial y con mastocitos aislados han demostrado que serían necesarias concentraciones séricas de teofilina 5 a 10 veces mayores que las habituales para producir dichos efectos, lo cual generaría importantes efectos adversos. Además, otras drogas con comprobada acción inhibitoria de la fosfodiesterasa no han demostrado acción antiasmática (7).

* Ultimamente se le ha dado mucha importancia al antagonismo de la teofilina en los receptores de adenosina (8). La adenosina es un neurotransmisor endógeno, que produce broncoconstricción en el paciente asmático, pero no en el sano. Los mecanismos posibles por los cuales la adenosina causaría la obstrucción bronquial podrían ser:

- 1) Aumento de la liberación de mediadores químicos mastocitarios.
- 2) Estimulación de reflejos nerviosos.
- 3) Contracción directa del músculo liso de las vías aéreas. Esta acción se realiza a través de la estimulación de receptores purínicos de adenosina.

La semejanza estructural entre la adenosina y la teofilina, permite que ésta última actúe como inhibidor competitivo de los receptores purínicos de adenosina. Esa inhibición se produce a concentraciones 20 a 100 veces menores que las requeridas para inhibir las fosfodiesterasas (en rango terapéutico).

Si bien se considera que el antagonismo de la adenosina es uno de los más probables mecanismos de acción de la teofilina, recientes estudios realizados con una nueva xantina llamada emprofilina han demostrado que si bien ella es cinco veces más potente broncodilatador, sin embargo no antagoniza los receptores de la adenosina (9).

Dado que ninguno de los mecanismos expuestos explican plenamente la acción íntima de la teofilina en el asma, se han propuesto otros probables:

* Estimulación de la liberación de catecolaminas endógenas:

El hecho que la teofilina eleve niveles urinarios de catecolaminas, y que la adrenalectomía reduzca los efectos broncodilatadores de la teofilina ha llevado a pensar que la liberación de catecolaminas de las glándulas adrenales promovido por la teofilina sea un posible mecanismo de acción.

* Actividad beta agonista: Recientes estudios (10) sugieren que parte de los efectos broncodilatadores de la teofilina podrían ser atribuidos a la actividad beta agonista de la teofilina en las vías aéreas.

* Inhibición del metabolismo del GMPc.

* Acción sobre el calcio libre intracelular, disminuyendo su concentración en el citosol, y reduciendo el acoplamiento excitación-contracción.

* Inhibición en la generación de prostaglandinas broncoconstrictoras (11).

FARMACOCINETICA

La teofilina se caracteriza por ser una droga con una farmacocinética de gran variabilidad intra e interpersonal en los procesos de absorción y eliminación.

* La absorción se realiza muy bien y completamente en el aparato digestivo, siempre y cuando la forma farmacéutica se disuelva adecuadamente. Su absorción es influida por los siguientes factores:

- 1) Motilidad gastrointestinal. La alteración digestiva modifica la absorción de la droga (diarrea, vómitos, etc).
- 2) Presencia de alimentos en el estómago: Los alimentos alteran no solo la cantidad de teofilina absorbida, sino también su velocidad de absorción. La influencia de los alimentos es más marcada en los preparados de liberación lenta. A su vez las diferentes formas de liberación lenta pueden ser alteradas de distinta manera por la presencia de alimentos. Ello justifica la necesidad de conocer el perfil de absorción del preparado comercial si la teofilina se administra junto con las comidas (12,13).
- 3) Administración concomitante de otras drogas: La interferencia en la absorción de la teofilina puede ser motivada ya sea porque el fármaco afecte la motilidad gastrointestinal (metoclopramida), o porque afecte la estabilidad de la teofilina (administración concomitante de antiácidos).
- 4) Ritmo Circadiano de la absorción de la teofilina: Esta droga tiene un ritmo circadiano de absorción, siendo la misma más lenta durante la noche en relación al día. (14).
- 5) Formas farmacéuticas de teofilina: Las soluciones orales y los comprimidos no recubiertos tienen una ab-

CUADRO I

Vida media de la teofilina en las diferentes edades.

EDAD	VIDA MEDIA
* PREMATUROS	24 -36 horas
* RECIEN NACIDOS	12 -24 horas
* LACTANTES MENORES DE 24 SEMANAS	10 -15 horas
* LACTANTES MAYORES DE 24 SEMANAS	6 - 10 horas
* NIÑOS DE 1 A 9 AÑOS	1 - 4 horas
* NIÑOS DE 9 A 12 AÑOS	4 - 6 horas
* ADOLESCENTES 12 A 18 AÑOS	6 - 8 horas
* ADULTOS NO FUMADORES	8 - 12 horas
* ADULTOS FUMADORES	4 - 8 horas

sorción rápida y completa en 1 hora para las primeras, y entre 1 y 1,5 horas para las segundas. En cambio en las teofilinas de liberación lenta, la velocidad y cantidad de absorción dependen del preparado. Estos muestran diferencias significativas en su biodisponibilidad, y dado que no son bioequivalentes se debe tratar de no sustituir un preparado comercial por otro durante el tratamiento farmacológico del asma crónico.

* Distribución: La teofilina se distribuye regularmente, con un volumen de distribución de 0,5 l/kg. Este volumen está disminuido en los obesos, por lo cual la administración de teofilina en asmáticos obesos se debe calcular en base a su peso ideal.

* Eliminación: La eliminación de la teofilina tiene las siguientes características que deben ser tenidas en cuenta:

1) Su metabolización se realiza en un 90% a nivel hepático, fundamentalmente por demetilación y oxidación por el sistema de las oxidasas microsomales. El 10% restante se elimina por la orina como teofilina.

2) Las enzimas hepáticas que la metabolizan son saturables, por lo que existe posibilidad que en algunos casos exista cinética dependiente de dosis. Esto significa que al aumentar la dosis puedan saturarse los mecanismos de eliminación, y producirse una disminución del aclaramiento de la droga y el consiguiente aumento desproporcionado de los niveles séricos.

3) Gran variabilidad de la eliminación, siendo la misma influida por los siguientes factores: a) edad, b) patología asociada, c) administración concomitante de drogas, d) dieta, e) hábito de fumar.

a) La edad influye en la eliminación de la teofilina, existiendo diferencias marcadas entre el niño y el adulto. Esta variabilidad es función del ritmo de biotransformación hepática que en promedio cambia con la edad. En la edad pediátrica a su vez existen diferentes grupos etarios con perfiles de eliminación propios. (Cuadro I)

En el niño prematuro y en el recién nacido, la teofilina tie-

ne una vida media más prolongada, debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos que la metabolizan.

Durante la lactancia, el niño adquiere una mayor capacidad de metabolización de la droga, hasta que entre 1 y 9 años se configura un grupo de metabolizadores rápidos, con una vida media de 1 a 4 horas. Entre los 9 y 12 años la vida media es de 4 a 6 horas.

En la adolescencia (grupo entre 12 y 18 años), la metabolización se entelrece, siendo la vida media de 6-8 horas, hasta alcanzar el ritmo de eliminación del adulto (vida media de 8-12 h).

El deterioro de la función hepática en la vejez lleva a un enlentecimiento marcado en su metabolización, resultando una vida media más prolongada.

La aparición de patología propia de la vejez coadyuva a entelrecer la eliminación de la teofilina.

Es importante destacar además, que dentro de cada grupo etario descrito existe a su vez una gran variabilidad individual en la velocidad de metabolización, lo cual hace difícil individualizar los requerimientos de dosis.

b) Patología asociada: Ciertas enfermedades interfieren en el metabolismo de la teofilina, disminuyendo su eliminación, tales como la insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas como la cirrosis y hepatitis, enfermedades infecciosas, cuadros febriles prolongados, etc. Por el contrario en la fibrosis quística existe un marcado incremento de su eliminación, pudiendo llegarse a duplicar el clearance de la droga.

c) Administración concomitante de drogas: como toda droga metabolizada a nivel hepático por el sistema de las citocromo-oxidasas, está sujeto a procesos de inducción e inhibición enzimática. La inducción enzimática promovida por ciertas drogas aumenta el clearance de la teofilina. La ingestión concomitante de fenobarbital, fenitoina, carbamacepina, isoniacida, rifampicina, condicionan requerimientos mayores de teofilina. Por otra parte, otras drogas como eritromicina, propranolol, isoproterenol, cimetidina, anovulatorios, alopurinol en altas dosis,

actúan retardando la eliminación de teofilina, haciendo necesaria una reducción de dosis (15).

e) Dieta: la ingestión de alimentos o bebidas ricas en xantinas (cafeína, teobromina) como el café, té, chocolate, disminuyen la metabolización de teofilina a través de un mecanismo de competencia enzimática (16). Por el contrario las dietas ricas en proteínas y pobres en carbohidratos causan un incremento en la eliminación de la droga.

f) Hábito de fumar: los componentes del tabaco (nicotina, hidrocarburos), son inductores enzimáticos del metabolismo de la teofilina, por lo cual los fumadores requieren dosis de teofilina mayores, similares a las de los niños (metabolizadores rápidos).

RELACION ENTRE NIVELES SERICOS Y EFECTOS TERAPEUTICOS

Existe una relación significativa entre la concentración sérica de la teofilina y su grado de eficacia y toxicidad. Entre 5 y 10 mcg/ml se comprueba una mejoría de los parámetros clínicos y funcionales, obteniéndose sus efectos máximos entre 10 y 20 mcg/ml (rango terapéutico).

La eficacia de esta droga en el asma puede ser evaluada a través de la mejoría clínica y del ahorro de medicación asociada (17), o de parámetros espirométricos como el VEF1 (18), CVF, FEF 25-75%, PFE, etc.

Diversos estudios han demostrado la capacidad de la teofilina en disminuir la hiperreactividad bronquial al ejercicio (19,20), al igual que la de inhibir el broncoespasmo por alérgenos o metacolina (21).

La toxicidad de la teofilina está también en estrecha relación con sus niveles séricos, evidenciándose cuando estos exceden los 20mcg/ml (efectos dependientes de la concentración). Los síntomas precoces de toxicidad se manifiestan por náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas. Su mayor toxicidad está dada por convulsiones, arritmia cardíaca y posible muerte. Estos síntomas aparecen con niveles séricos superiores a 30-40 mcg/ml.

Existen también efectos tóxicos que son independientes de la concentración sérica de la teofilina, tales como nerviosismo, náuseas, epigastralgias, excitación leve del sistema nervioso central. Estos efectos de "tipo cafeínico" suelen aparecer al inicio del tratamiento, aún en rango terapéutico, desapareciendo con la continuidad del mismo. Como veremos más adelante los mismos pueden ser evitados iniciando el tratamiento con dosis subterapéuticas y aumentando progresivamente las mismas (22).

En los últimos años se han publicado estudios que refieren trastornos del comportamiento y del rendimiento escolar en niños tratados con teofilina (23). Si bien otros trabajos no son tan concluyentes al respecto, es probable que la teofilina tenga el potencial efecto de producir

trastornos del aprendizaje y comportamiento en algunos pacientes, ignorándose su frecuencia y magnitud (24). Frente a situaciones de este tipo es aconsejable el cambio de medicación antiasmática por otros fármacos como beta agonistas, cromoglicato disódico, corticoides, etc.

MONITOREO TERAPEUTICO

La teofilina es una droga que tiene un rango terapéutico estrecho y bien definido, con una buena relación entre sus niveles séricos y eficacia y toxicidad. Si se considera además lo ya explicado en relación a su gran variabilidad intra e interpersonal en su farmacocinética, se justifica la necesidad de individualizar las dosis a través del monitoreo terapéutico. Este consiste en determinar las dosis de teofilina para cada paciente, basándose en la medida de los niveles séricos de la droga, y la aplicación de los principios de la farmacocinética clínica.

El monitoreo terapéutico de la teofilina consiste en administrar una dosis inicial de teofilina, calculada en base a parámetros poblacionales (vida media de la droga), determinación de sus niveles séricos y posterior ajuste de dosis en función de dicho nivel. Este ajuste puede realizarse empleando algoritmos, nomogramas, o fórmulas farmacocinéticas (25-27).

La finalidad del monitoreo terapéutico es la de lograr máxima eficacia y seguridad en el uso de drogas, así como permitir una mayor objetividad en el empleo de las mismas. Se aplica para aquellas drogas como la teofilina, que tienen un rango terapéutico estrecho, y en las que no existe ningún parámetro clínico fácilmente cuantificable que nos permita evaluar su eficacia y/o toxicidad.

USO CLINICO EN EL ASMA

Crisis aguda de asma

La teofilina está indicada en la crisis aguda de asma cuando el paciente no responde al tratamiento inicial con drogas beta agonistas inhaladas o inyectadas. En estos pacientes, la administración de teofilina tiene efectos beneficiosos, aumentando la broncodilatación.

Para las crisis agudas, se deben administrar formas farmacéuticas que aseguren una rápida absorción, ya sea por vía oral, las formas líquidas o tabletas no recubiertas, o por vía intravenosa, la aminofilina.

El tratamiento de la crisis aguda consta de dos fases: 1) dosis de carga, 2) dosis de mantenimiento.

A través de una dosis de carga a pasar en infusión de 30 minutos se pretende elevar el nivel sérico de teofilina a un punto medio entre 10 y 20 mcg/ml.

Se debe destacar que desde el punto de vista práctico, por cada mg/kg/dosis de teofilina que se administra se

eleva aproximadamente 2 mcg/ml la teofilinemia.

La dosificación de teofilina sérica a los 30 minutos (final de la dosis carga), da una orientación para una posible dosis carga adicional, o para posterior tratamiento de mantenimiento por infusión.

El tratamiento de mantenimiento intravenoso de las 12-24 horas siguientes debe realizarse en base al siguiente esquema de dosificación:

* 1 a 9 años = 0,8 mg/kg/hora de teofilina

* 9 a 16 años = 0,6 mg/kg/hora de teofilina

* Adultos = 0,4 mg/kg/hora de teofilina.

Una vez lograda la mejoría clínica y funcional, se debe continuar el tratamiento con una formulación oral, dividiendo la dosis total diaria calculada en partes iguales, y en intervalos apropiados para las características de las formulaciones orales y la tasa de eliminación.

Asma crónico

Además de la utilidad comprobada de la teofilina en el tratamiento de la crisis aguda de asma, esta droga ha adquirido relevancia en los últimos años para el tratamiento preventivo y permanente de la obstrucción crónica reversible del asma. Las formas farmacéuticas de liberación lenta han promovido y facilitado dicha utilidad, ya sea como droga de uso único o bien asociada a otros fármacos antiastmáticos.

El uso permanente de teofilina en el asmático se justifica cuando el paciente presenta las siguientes situaciones clínicas (28):

a) Promedio de una o más crisis mensuales, las cuales justifiquen tratamiento medicamentoso durante varios días en cada oportunidad.

b) Crisis no tan frecuentes como las anteriores, pero de un grado de severidad tal, que requieran tratamiento hospitalario.

c) Patrón de sufrimiento asmático que condicione ausentismo escolar, trastornos del sueño nocturno, y/o limitación de la actividad física habitual (correr, jugar, etc).

El tratamiento farmacológico permanente busca en este caso la normalización o mejoramiento de la función respiratoria, a fin que el paciente pueda acceder a una vida normal, o lo más normal posible, evitando así secuelas físicas y/o psíquicas, y promoviendo su integración social.

Las dosis de teofilina requeridas para lograr niveles séricos en rango terapéutico (10-20mcg/ml) deben ser calculadas en base a la edad y peso corporal, y eventualmente a los factores que se sabe modifican la farmaco-

cinética de la droga.

Como vimos anteriormente, los requerimientos de dosis varían en función de los diferentes grupos etarios pediátricos, debido a lo variable de su vida media. Las dosis a usar son las siguientes (29):

Edad	Dosis diaria total (mg/kg/día)
Lactantes de 6 - 51 semanas	0,3 x edad en semanas + 8.
Niños de 1 - 9 años	24
Niños de 9 - 12 años	20
Niños de 12 - 16 años	18
Adultos	13

Es de destacar que las dosis expuestas son dosis promedio, y que existe una gran variabilidad en los requerimientos individuales de dosis (30) que para Hendeless y col se sitúan entre 16 y 40 mg/kg/día. Según nuestra experiencia en tratamiento con teofilina de liberación lenta, los requerimientos oscilaron entre 14 y 24,9 mg/kg/día (31).

Las dosis indicadas deben administrarse en forma progresiva, dado que el elevar niveles séricos en forma brusca puede generar síntomas de intolerancia transitoria (efectos cafeínicos), que pueden hacer discontinuar la terapéutica. Por este motivo es necesario comenzar toda terapéutica crónica con teofilina con dosis más bajas, de 16mg/kg/día y no excediendo de 400mg/día, e incrementar las dosis en aproximadamente 25% cada tres días según tolerancia, hasta alcanzar las dosis máximas propuestas. Alcanzadas las mismas, se debe realizar la dosificación de teofilina sérica, la cual guiará los ajustes definitivos en las dosis (figura 2).

Una vez alcanzados los niveles séricos óptimos, éstos suelen permanecer constantes, siendo suficientes controles séricos anuales, salvo en los periodos de rápido crecimiento o frente a la incidencia de situaciones clínicas que modifiquen la farmacocinética de la teofilina (medicamentos, patología asociada, etc.)

La administración concomitante de eritromicina es una de las situaciones más comunes de interacción medicamentosa a la que se enfrenta el médico. Esto afecta temporariamente la eliminación de teofilina y por consiguiente sus requerimientos de dosis. Ante la necesidad de medicar con eritromicina se aconseja reducir un tercio la dosis de teofilina durante el periodo de tratamiento.

Con fármacos como la trioleandomicina y la cimetidina la reducción de dosis debe ser del 50%.

Los cuadros como la trioleandomicina y la cimetidina la reducción de dosis debe ser del 50%.

Los cuadros febriles prolongados justifican también una

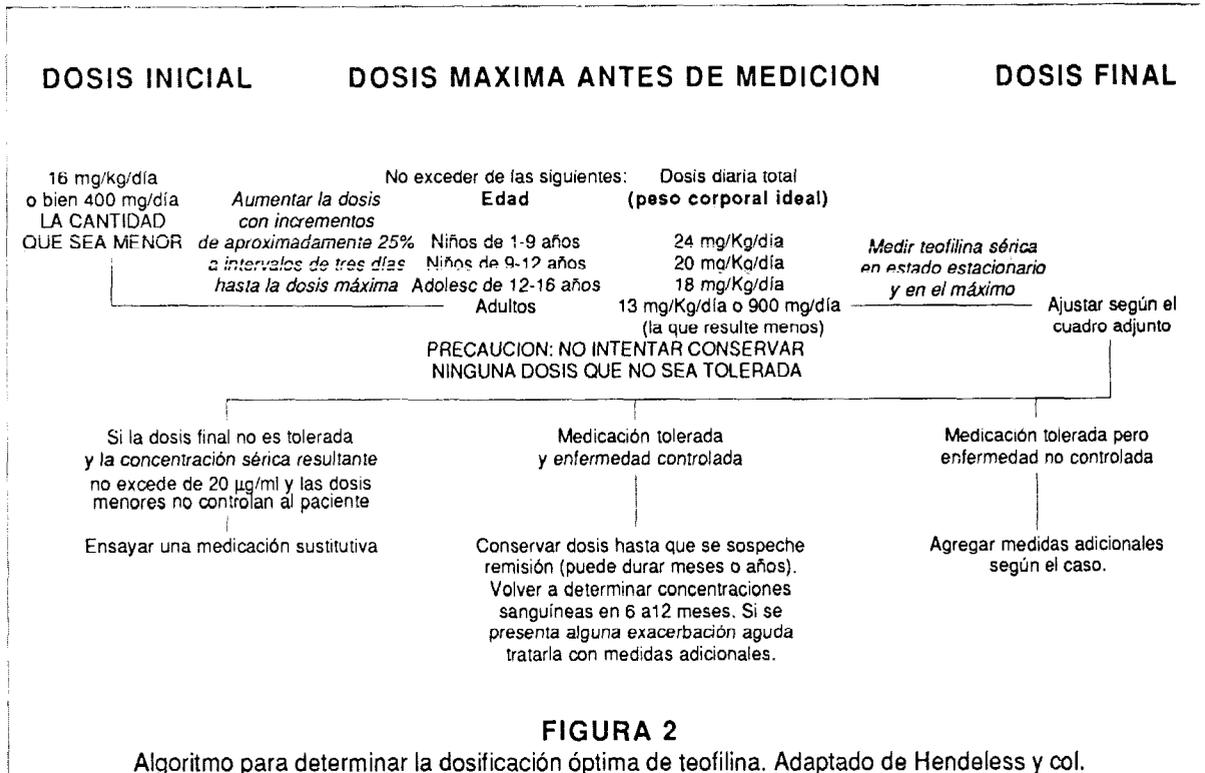


FIGURA 2

Algoritmo para determinar la dosificación óptima de teofilina. Adaptado de Hendeless y col.

reducción de dosis de aproximadamente 50%. Los frecuentes cuadros febriles banales que acompañan las infecciones respiratorias virales no suelen requerir dichas reducciones.

La enfermedad hepática activa y la insuficiencia cardíaca alteran la eliminación de teofilina, y requieren del monitoreo terapéutico para ajuste de dosis, lo mismo que la administración de fármacos como fenitoína y fenobarbital, que aumentan la eliminación de la droga.

FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION SOSTENIDA

El mayor beneficio terapéutico de la teofilina en el asma crónico se logra manteniendo sus niveles séricos dentro del rango terapéutico, evitando fluctuaciones excesivas que puedan hacer variar la respuesta clínica entre las dosis (32) (Cuadro II).

Los comprimidos convencionales y las soluciones

CUADRO II

Ajuste final de dosis en función de los niveles séricos de teofilina

Concentración sérica	Directivas a seguir
10 a 20 mcg/ml	Mantener la dosis si se tolera Nueva teofilinemia a los 6 -12 meses o ante situaciones clínicas que alteren farmacocinética de la droga.
20 a 25 mcg/ml	Disminuir la dosis en un 10%
25 a 30 mcg/ml	Saltear la próxima dosis y disminuir las subsiguientes un 25%
Más de 30 mcg/ml	Saltear las siguientes 2 dosis y disminuir las subsiguientes un 50%, y nueva teofilinemia.
7,5 a 10 mcg/ml	Aumentar dosis 25% según tolerancia
Menos de 7,5 mcg/ml	Aumentar dosis 25% y nueva teofilinemia.

CUADRO III

Nombre comercial	Fórmula farmacéutica	Contenido teofilina	Laboratorio
Meridian AP	Cápsulas lib. lenta	100 – 200 mg	Roemmers
Meridian 300			
dividosis	Comp div	300 mg	Roemmers
Teofilin	Comp	100 mg	Szabo
Teofilin AS	Comp lib lenta	125 – 250 mg	Szabo
Teofilín Jarabe	Solución	5,4 mg	Szabo
Teolién 125	Cápsulas lib lenta	125 mg	Galien
Teolién 250	Cápsulas lib lenta	250 mg	Galien
Theolair A.S.	Comp lib lenta	125 mg	Antia Moll
Theolair	Comp	200 mg	Antia Moll
Theolair líquido	Solución	5.3 mg/ml	Antia Moll
Tiodilax	Comp	200 mg	Gramon
Tiodilax Retard	Cápsulas lib lenta	125-250 mg	Gramon
Tiodilax solución	Solución	10 mg/ ml	Gramon

Comp=comprimidos

lib=liberación

div=divisible

provocan grandes fluctuaciones de los niveles séricos interdosis, particularmente en pacientes metabolizados rápidos de la droga como los niños, adultos fumadores, y cierto porcentaje de adultos no fumadores (33).

Los preparados de liberación lenta logran niveles séricos más constantes, facilitando el control de la hiperreactividad bronquial. Estas formas farmacéuticas son un avance de importancia para el tratamiento permanente del asma crónico. El incremento de su uso y su general aceptación está justificado por:

1) El logro de un mayor cumplimiento de la medicación por parte del paciente, al disminuir el número de tomas diarias (34).

2) El mantenimiento estabilizado de niveles séricos interdosis, mejora la sintomatología clínica (35) y funcional del paciente, permitiendo una mayor tolerancia al ejercicio, y mejorando su calidad de vida.

Las fluctuaciones de los niveles séricos durante el tratamiento con comprimidos convencionales y soluciones de teofilina puede llegar a ser de 120% (180% en los metabolizadores rápidos) (36) entre el nivel máximo y mínimo al ser administradas cada 6 horas. Ello determina que durante un período del intervalo interdosis, puedan existir niveles séricos por debajo del rango terapéutico y la aparición de sintomatología previa a la próxima dosis.

Los preparados de liberación lenta tienen una fluctuación interdosis mucho menor (60–80% según el preparado), lo cual estabiliza la sintomatología de dicho intervalo.

3) Los preparados de liberación lenta dan una mayor cobertura al asma nocturno (37). Este beneficio es muy importante sobre todo en el niño, que se sabe duerme más horas que el paciente adulto.

Existen varios métodos para la preparación de fórmulas farmacéuticas de liberación lenta (38). Todos ellos tienen en común el controlar la liberación de la droga del preparado, haciendo que la velocidad de disolución de la teofilina sea más lenta que su absorción.

En nuestro medio existen varios preparados de teofilina de liberación lenta. Muchos contienen microgránulos encapsulados, donde la droga está incluida en dichos microgránulos, cuya cubierta retarda su disolución. La velocidad de disolución a su vez está controlada por el espesor de la cubierta de los gránulos. (Cuadro III)

Otros preparados incorporan los microgránulos con la droga en una tableta comprimida, donde parte de la dosis de teofilina es liberada de la tableta y parte liberada más lentamente desde los microgránulos.

Ciertas formas farmacéuticas emplean el diseño del núcleo de erosión lenta con o sin dosis inicial, donde la droga es liberada por erosión superficial desde la tableta intacta.

Como ya dijimos, los niños son los principales beneficiados por los preparados de liberación lenta. Para ello existen fórmulas farmacéuticas especiales como la de microgránulos en cápsulas dispersables en una cuchara con alimentos, o formas líquidas de acción prolongada con microgránulos en suspensión en excipiente adecuado.

Existen actualmente preparados de teofilina de liberación ultralenta, para ser administrados 1 vez al día. La absorción de estos preparados debe controlarse adecuadamente, dado que ellos contienen la dosis diaria total, y posibles factores que interfieran en su liberación pueden generar niveles séricos no deseados.

Estos preparados no existen aún en nuestro medio.

Résumé

La théophylline est un médicament antiasthmatique très efficace à l'obstruction chronique des voies aériennes. Actuellement, elle est de plus en plus utilisée pour le traitement préventif.

La théophylline à libération lente a permis un plus grand équilibre des niveaux en sang avec amélioration clinique, un contrôle plus étroit de l'asthme nocturne et une plus facile exécution de la médication.

Etant donné qu'il s'agit d'une drogue à thérapeutique étroite et dont la pharmacocinétique varie selon de différents facteurs (tels que l'âge, d'autres maladies chroniques, médicaments associés, diète et des facteurs qui peuvent troubler son absorption), son dosage n'est pas du tout simple.

Les doses varient selon les différents groupes pédiatriques; voilà pourquoi il faut analyser quelle est la dose appropriée pour chaque patient à l'aide du monitoring thérapeutique tout en mesurant les niveaux sériques.

On réussit une meilleure efficacité et une toxicité minimale au traitement de l'asthme chronique tenant compte de la pharmacocinétique de la drogue et des niveaux en sang et contrôlant son dosage.

Summary

Theophylline is a drug of proved antiasthmatic action in cases of reversible chronic obstruction of the airway. Its use has increased over the last few years and it currently involves the preventive treatment of chronic asthma.

The pharmaceutical forms of slow-release theophylline have provided a wider stabilization of serum levels with clinico-functional improvement, a better control of night asthma, and fulfilment of medication requirements.

Its dosage is not simple since we are dealing with a drug of a narrow therapeutic range, with a very variable pharmacokinetics depending on factors such as age, intercurrent diseases, associated drugs, diet and factors that may alter absorption.

Dosage requirements are very variable in the different pediatric age groups and hence it is necessary to identify the dosage for individual patients by therapeutic monitoring with concomitant measurement of serum levels.

Its greater effectiveness and minimal toxicity in the treatment of chronic asthma is attained by applying dosage guidelines taking into account the pharmacokinetics of the drug and the assay of its serum levels.

Bibliografía

1.- PERSSON C: Some pharmacological aspects of xantines

in asthma; a tribute to H H SALTER. Thorax 1985; 40: 881-910.

2.- BAGNULO H, RODRIGUEZ QUEREILHAC A, PRATT G, BALUGA JC. Evaluación de teofilina de liberación lenta mediante el índice de fluctuación. Arch Med Intern 1984; 6: 103-106.

3.- BAGNULO H, PRATT G, BALUGA JC, RODRIGUEZ QUEREILHAC A. Ensayo clínico con teofilina de liberación sostenida en pacientes asmáticos. Arch de Med Intern 1984; 6: 107-112.

4.- WANNER A. Effects of Methyl-xantines on Airway Mucociliary function. Am J Med 1985; 79: 16-21.

5.- AUBIER M, DE TROYER A, SAMPSON M et al. Aminophylline improve diaphragmatic contractility. N Engl J Med 1981; 305: 249-252

6.- KOLBECK RC, SPIER WA, CARRIER G, BRANSOME ED. Apparent irrelevance of cyclic nucleotides to the relaxation of tracheal smooth muscle induced by theophylline. Lung 1979; 156: 173-183.

7.- CHURCH M, FEATHERSTONE R, CUSHLEY M. Relationship between adenosina, nucleotides and xantines in asthma. J Allergy Clin Immunol 1985; 78: 670-675.

8.- CUSHLEY MJ, HOLGATE S T. Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma: role of mast cell mediation release. J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 272-278.

9.- PERSSON G. Overview of theophylline. J Allergy Clin Immunol 1985; 78: 780-787.

10.- MACKAY AD, BALDWIN C J, TATTERSFIELD AE. Action of intravenously administered aminophylline in normal airways. Am Rev Respir Dis 1983; 27: 609-613.

11.- BUROWSKY M, NAKATSU K, MUNT P. Theophylline reassessed. Ann Intern Med 1984; 101: 63-73.

12.- AZIZ K. Effects of food on the bioavailability of theophylline from controlled release products in adults. J Allergy Clin Immunol 1986; 78(4): 695-703.

13.- PEDERSON S. Effects of food on the absorption of theophylline in children. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 704-722.

14.- SMOLENSKY M, SCOTT P, KRAMER W. Clinical significance of day-night differences in serum theophylline concentration with special reference to Theo-Dur. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 716-722.

15.- JONKMAN J, UPTON R. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. Clin Pharmacokin 1984; 19: 309-334.

16.- MC ELNAY J, SMITH G, HELLING D. A practical guide to interactions involving theophylline kinetics. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16: 533-541.

17.- NASIF EG, WEINBERGER M, THOMPSON R, HUNTNEY V. The value of maintenance theophylline in steroid dependent asthma. N Engl J Med 1981; 304: 71-75.

18.- MASSELLI EF, CASAL G L, ELLIS EF. Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children. J Pediatr 1970; 76: 777-782.

19.- ELLIS EF. Inhibition of exercise induce asthma by theophylline. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 690-692.

20.- POLLOK J, KIECHEL F, COOPER D, WEINBERGER M. Relationship of serum theophylline concentration to inhibition of exercise -induced bronchoconstriction and comparison with Cromolyn. Pediatrics 1977; 60: 840-844.

21.- MC WILLIAMS BC, MENENDEZ R, KELLY HW, HORICK J. Effects of theophylline on inhaled methacholine and histamine in asthmatic children. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 191-197.

22.- WEINBERGER M. The pharmacology and therapeutic use of theophylline. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 525-540.

23.- FUROKAWA CT, SHAPIRO GG, DU HAMEL T, et al. Learning and behavior problems associated with theophylline therapy. Lancet 1984; 1: 621.

24.- WEINBERGER M, LINDGREN S, BENDER B, LENDER JA, SZEFFLER S. Effects of theophylline on learning behaviour: reason for concern or concern without reason? J

Pediatr 1987; 111: 471-477.

25.- **GLYNN-BARNHART AL, HILL M, SZEFLER J.** Sustained release theophylline preparations. Practical recommendations for prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs* 1988; 35: 711-726.

26.- **SHAPIRO GG, KOUP JR, FUOKAWA CT et al.** Individualization of theophylline dosage using a simple serum sample following a test dose. *Pediatrics* 1982; 69: 70-73.

27.- **WING DS, DUFF HJ.** Evaluation of a therapeutic drug monitoring program for theophylline in a teaching hospital. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 702-706.

28.- **NASPITZ C, TINKELMAN D.** Therapeutic Approaches to the Treatment of Chronic Asthma. In: *Childhood Asthma*. New York, M Dekker. 1987.

29.- **HENDELES L, WEINBERGER M, WYAT R.** Guide for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978; 132: 876-880.

30.- **GICHANSKY E, WEINBERGER M.** Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. *J Pediatr* 1977; 91: 655-660.

31.- **BALUGA JC, NANNI L.** Teofilina de liberación lenta en el tratamiento del asma crónico del niño. Evaluación clínica y monitoreo terapéutico. *Rev Med Uruguay* 1988; 4: 128-138.

32.- **GOLDBERG P, LEFFERT F, GONZALEZ M, GO-**

YENOLA L, ZERBO C O. Intravenous aminophylline therapy for asthma. A comparison of two methods of administration in children. *Am J Dis Child* 1980; 134: 596-599.

33.- **WEINBERGER M, HENDELES L, WONG L.** Relationship of formulation and dosing interval to fluctuation of serum theophylline concentration in children with chronic asthma. *J Pediatr* 1981; 99: 145-152.

34.- **SBARBARO J.** Strategies to improve compliance with therapy. *Am J Med* 1985; 79 (6A):34-37.

35.- **RICHER C, MATHIER M, BAH H L, THUILLEZ C, DUROUX P, GIUDICCELLI J.** Theophylline kinetics and ventilatory flow in bronchial asthma and chronic airflow obstruction. Influence of Erytromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(5): 579-586.

36.- **HENDELES L, IAFRATE P, WEINBERGER M.** A clinical and Pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokin* 1984; 9: 95-135.

37.- **JAMES TC, LIM D, REED ChE.** Nocturnal asthma and timing of treatment. *Am J Med* 1985; 79: (6A), 10-15.

38.- **NOTARI R.** An overview of pharmacokinetic in clinical practice. In: *Biopharmaceutics applications and clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. New York; Marcel Dekker, 1980.