

# Teofilina en el asma crónico infantil ¿Es su uso correcto en nuestro medio?

Dres. Juan C. Baluga, Luciana Nanni

*Se realizó una evaluación de la manera en que las teofilinas son empleadas en nuestro medio, para el tratamiento del asma crónico en la infancia.*

*Se estudiaron 40 niños con edades comprendidas entre 2 y 15 años, de ambos sexos, portadores de asma, en tratamiento con teofilina a permanencia y que concurren por primera vez a nuestra consulta.*

*Se valoraron las formas farmacéuticas de teofilina empleadas, las dosis e intervalos interdosis, así como la aplicación de monitoreo terapéutico de teofilina con niveles séricos para la individualización de dosis.*

*Se comprueba que sólo el 45% de los pacientes estudiados recibían formas farmacéuticas de teofilina adecuadas. Las dosis resultaron ser muy inferiores a las requeridas, con dosis total media de 11,15 mg/kg/día (rango: 1,2 a 23 mg/kg/día). Los intervalos interdosis fueron muy prolongados para los preparados empleados. Como consecuencia, el 77,5% de los pacientes presentaron niveles séricos de teofilina en rango subterapéutico. En ninguno de los casos se aplicaron las pautas de dosificación para la individualización de las dosis de teofilina.*

**Palabras clave:**  
Asma - terapia  
Teofilina - administración y dosificación

**Dr. Juan C. Baluga**  
Pediatra, Alergista.

**Dra. Luciana Nanni**  
Química Farmacéutica.

**Unidad de Alergia y Asma Infantil**  
Cátedra "A" Pediatría.  
Facultad de Medicina.  
Hospital Pereira Rossell.  
Montevideo.

## INTRODUCCION

La teofilina es un fármaco ampliamente utilizado desde hace muchos años para el tratamiento de las crisis agudas de asma. A partir de la década del 70 se amplía su uso, orientado ahora al tratamiento preventivo de la obstrucción crónica reversible de la vía aérea.

En los últimos años se generaliza su empleo en nuestro medio, como consecuencia de la aparición de varios preparados comerciales de teofilina de liberación lenta. Estas formas farmacéuticas de liberación sostenida son las de elección en la terapia oral continua del asma, sobre todo en niños, quienes metabolizan muy rápido la droga (1).

Estos preparados permiten mantener niveles séricos más estables, con menores fluctuaciones interdosis, permitiendo así espaciar las dosis cada 8 a 12 horas, mejorar el cumplimiento de la medicación, y dar una mayor cobertura del asma nocturna (2).

Su rango terapéutico estrecho y definido entre 10 y 20 mcg/ml (3), y la gran variabilidad intra e interpersonal de su farmacocinética (4, 5), hacen de la teofilina una droga de manejo complejo. Para ello es necesario individualizar dosis para cada paciente, a través de una estrategia terapéutica que permita máxima eficacia y menor toxicidad. Ella está basada en la aplicación de pautas de

dosificación que tengan en cuenta la farmacocinética y los niveles séricos de teofilina (6).

La posible ineficacia de esta droga en el tratamiento del asma crónico puede ser debido a que ella no sea la droga de elección, o bien a un inadecuado empleo de la misma.

Pensamos que muchos de los fracasos terapéuticos de la teofilina en nuestro medio puedan ser debido a su inadecuada utilización.

El objetivo del presente estudio ha sido el de determinar la forma en que ella es empleada en el tratamiento permanente del asma crónico en nuestro medio, evaluando:

- 1) Formas farmacéuticas empleadas.
- 2) Dosis e intervalos indicados.
- 3) Aplicación del monitoreo terapéutico con niveles séricos para la individualización de las dosis de teofilina.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 40 niños asmáticos entre 2 y 15 años de edad, de ambos sexos, que concurren por primera vez a la Unidad de Alergia y Asma infantil de la Cátedra "A" de Pediatría, Hospital Pereira Rossell. Dichos pacientes

sufrían de asma crónico, clínicamente no controlado, a pesar de estar en tratamiento permanente con teofilina. Ellos fueron enviados al Servicio a fin de realizar tratamiento especializado.

El criterio de selección fue el de incluir en el estudio a los primeros 40 niños asmáticos que cumplieran con las características anteriormente mencionadas. No se incluyeron aquellos con enfermedades crónicas (infecciosas, hepáticas, cardíacas), ni que estuvieran recibiendo concomitantemente otros fármacos que se sabe interfieren con la farmacocinética de la teofilina.

Se llenó un protocolo pre-establecido para cada paciente, en el cual se registraron datos filiatorios y antropométricos, tipo de teofilina utilizada, al igual que dosis e intervalo interdosis. Se valoró además, si los niños fueron dosificados siguiendo las pautas de dosificación progresiva propuestas por Weinberger y col. (7), y si se realizaron ajustes de dosis con medida de niveles séricos de acuerdo a dichas pautas.

A todos los niños se les determinó la concentración de teofilina en sangre durante el primer día de consulta, luego de 6 horas de la dosis matinal.

Las muestras de sangre se analizaron por la técnica de Inmunofluorescencia polarizada con un equipo TDx (Abbott Laboratories).

## RESULTADOS

Se analizaron los resultados de cada una de las siguientes variables:

### Elección de la fórmula farmacéutica

Se evaluó que fórmula farmacéutica recibía cada uno de los pacientes estudiados:

18 niños estaban en tratamiento con teofilina de liberación lenta, siendo los restantes medicados con teofilina de absorción rápida, ya sea en forma de comprimidos no recubiertos (15 pacientes), o soluciones orales (6 pacientes). Un paciente recibía comprimidos de sales de teofilina (aminofilina).

En la figura 1 se representan las frecuencias relativas para cada una de las fórmulas farmacéuticas administradas.

### Dosis de teofilina utilizadas

En el cuadro I se detallan las dosis de teofilina en mg/kg/día para cada paciente, en relación a la edad. Se conformaron 3 grupos etarios, que se sabe presentan perfiles farmacocinéticos diferentes para la teofilina (8):

\* Grupo de 1 a 9 años (15 niños). Recibían dosis media de teofilina de 11,45 mg/kg/día (rango: 1,2 a 23 mg/kg/día)

\* Grupo de 9 a 12 años (14 niños). Se les administraba dosis media de 11,3 mg/kg/día (rango: 4,4 a 19,3 mg/kg/día).

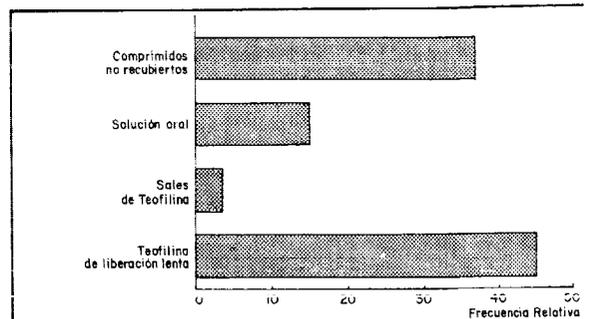


FIGURA 1

Frecuencia relativa de las formas farmacéuticas empleadas.

\* Grupo de 12 a 16 años (11 niños). Recibían dosis media de 10,7 mg/kg/día (rango: 5 a 20 mg/kg/día)

La dosis media para los 40 niños fue de: 11,15 mg/kg/día.

Según los parámetros farmacocinéticos de la teofilina para cada grupo etario, la dosis requerida media es de 24 mg/kg/día en el grupo de 1 a 9 años; 20 mg/kg/día en el de 9 a 12 años; y 18 mg/kg/día en el de 12 a 16 años (9).

Se calcularon las diferencias entre estos requerimientos y las dosis administradas a cada paciente. En las figuras 2, 3 y 4, se muestran los dispersogramas con las diferencias entre las dosis administradas a cada paciente y las requeridas medias para cada grupo etario.

### Concentración sérica de teofilina

A los 40 pacientes se les realizó una determinación de teofilina en sangre, luego de la primera entrevista, y 6 horas después de la dosis matinal. Los valores de cada uno de los pacientes, se detallan en el dispersograma de la figura 5. A través del mismo se comprobó que sólo 4 de ellos tenían niveles séricos en rango terapéutico (10 - 20 mcg/ml), estando el resto (36 pacientes) con niveles séricos subterapéuticos, no existiendo valores por encima de 20 mcg/ml (potencialmente tóxicos).

En la figura 6 se agruparon los valores de concentración sérica de teofilina:

- 9 pacientes presentaron niveles séricos inferiores a 2,5 mcg/ml.
- 14 pacientes entre 2,5 y 5 mcg/ml.
- 8 pacientes entre 5 y 7,5 mcg/ml.

Todos estos niveles se consideran subterapéuticos.

El grupo entre 7,5 y 10 mcg/ml (5 pacientes), si bien están en niveles subterapéuticos, podrían ser considerados como aceptables, si la respuesta clínica hubiese sido buena.

**CUADRO I**

Dosis de teofilina en relación a la edad y grupos etarios

EDAD (años)	DOSIS (mg/kg/día)
2	10,6
3	13,6
3	18,4
3	10,6
4	10,0
4	5,5
5	1,2
5	5,9
5	16,6
5	5,8
7	10,8
8	15,7
8	16,6
8	23,0
<hr/>	
9	9,0
9	15,0
9	7,1
9	9,3
10	19,3
10	10,0
10	13,0
10	16,0
10	5,4
10	15,3
11	11,4
11	19,3
11	4,4
11	4,5
<hr/>	
12	6,6
12	5,0
12	15,3
12	10,0
13	8,1
13	20,0
14	14,0
14	9,5
14	11,0
15	8,6
15	9,6

$\bar{X} = 11,45$  mg/kg/día  
(RANGO = 1,2 a 23)

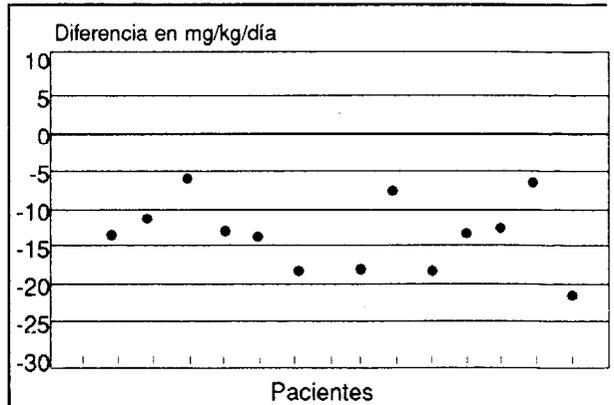
$\bar{X} = 11,3$  mg/kg/día  
(RANGO = 4,4 a 19,3)

$\bar{X} = 10,7$  mg/kg/día  
(RANGO = 5 a 20)

$\bar{X}$  TOTAL = 11,95 mg/kg/día

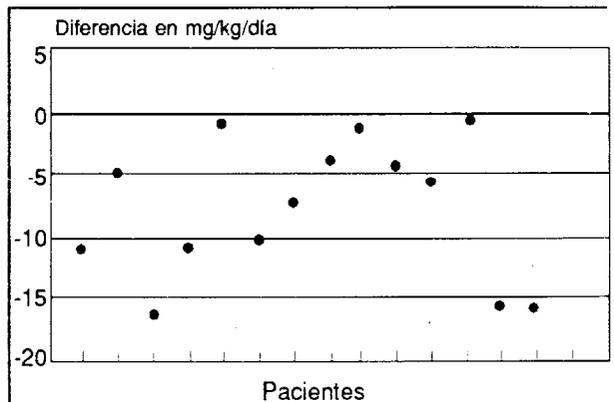
**Criterios de dosificación utilizados**

Los efectos secundarios de tipo cafeínico, que suelen manifestarse al comienzo del tratamiento con teofilina, pueden evitarse con la administración de dosis iniciales menores, e incrementándolas cada 3 días hasta llegar a la dosis teórica calculada (10). Estas pautas de dosifica-



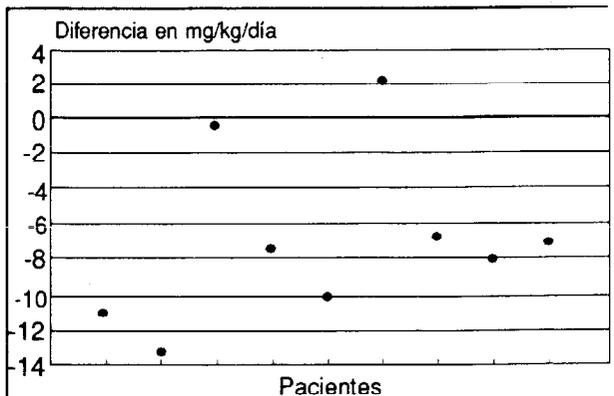
**FIGURA 2**

Diferencia entre dosis requerida media (24 mg/kg/día) y dosis administrada. 1 a 9 años.



**FIGURA 3**

Diferencia entre dosis requerida media (20 mg/kg/día) y dosis administrada. 9 a 12 años.



**FIGURA 4**

Diferencia entre dosis requerida media (18 mg/kg/día) y dosis administrada. 12 a 16 años.

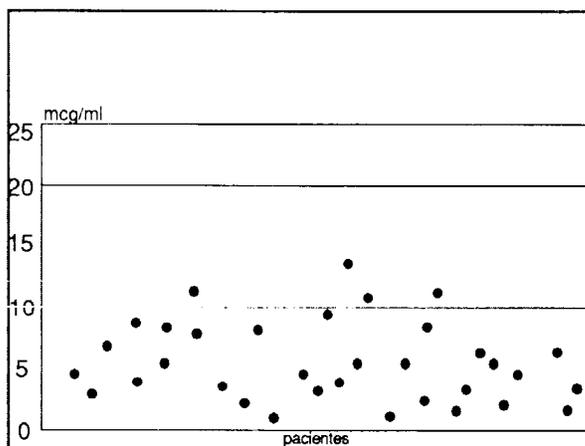


FIGURA 5

Teofilinemias. Valores hallados y rango terapéutico

ción aceptadas por la F.D.A., no han sido tenidas en cuenta en ninguno de los pacientes estudiados, aún en aquellos que estaban siendo tratados a dosis teóricamente correctas.

Se analizó además la frecuencia diaria de dosis (cuadro II), comprobándose que las formas farmacéuticas de absorción rápida (soluciones y comprimidos convencionales), que se dosifican cada 6 horas (o aún menos), fueron dosificadas cada 8 a 12 horas en la mayoría de los casos. Las formas farmacéuticas de liberación lenta (que se administran cada 8 o 12 horas), en su mayoría se dosificaron cada 12 horas.

### Monitoreo terapéutico de teofilina

De los 40 pacientes analizados, en sólo 2 casos se les había dosificado previamente la concentración de teofilina sérica.

### DISCUSION

La teofilina es una droga que por sus características farmacocinéticas requiere de un monitoreo terapéutico. Este consiste en administrar al paciente una dosis inicial basándose en parámetros farmacocinéticos poblacionales (11). Estas dosis son:

- 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 años a 16 años.

Para evitar efectos secundarios se inicia el tratamiento con dosis no mayores de 16 mg/kg/día, y se incrementan un 25% cada 3 días hasta alcanzar las dosis teóricas propuestas. Se determina nivel sérico de teofilina en condiciones pre-establecidas, y se hace el ajuste de dosis en función de los valores hallados.

En ninguno de los 40 pacientes estudiados se aplicó este esquema de dosificación, no teniéndose en cuenta el

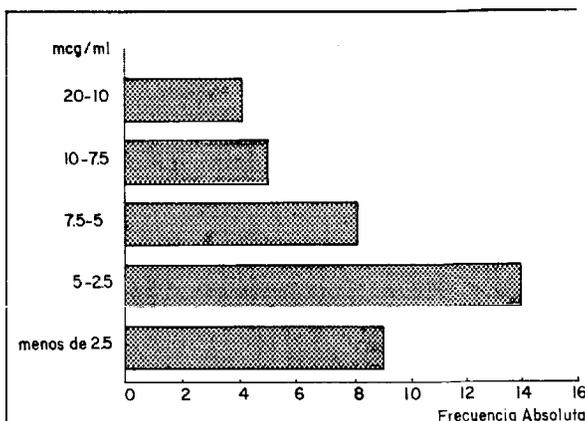


FIGURA 6

Distribución de teofilinemias.

CUADRO II

Frecuencia de dosis en relación a la forma farmacéutica utilizada.

	6 hs	8 hs	12 hs	24 hs
f.f. de lib. rápida	3	12	7	0
f.f. de lib. lenta	1	2	14	1

f.f.= forma farmacéutica lib= liberación

incremento progresivo de dosis ni la individualización de dosis con niveles séricos. Sólo a 2 pacientes se les determinó teofilinemia, pero sin aplicarseles las pautas de monitoreo terapéuticas expuestas.

Las dosis medias para cada grupo etario fueron muy inferiores a las teóricas requeridas, existiendo además una gran dispersión en las dosis administradas a cada grupo:

- Grupo de 1 a 9 años: 1,2 a 23 mg/kg/día (media 11,45 mg/kg/día).
- Grupo de 9 a 12 años: 4,4 a 19,3 mg/kg/día (media 11,3 mg/kg/día).
- Grupo de 12 a 16 años: 5,0 a 20 mg/kg/día (media 10,7 mg/kg/día).

Esta gran diferencia entre dosis requeridas teóricas y dosis recibidas se tradujeron en un alto porcentaje de pacientes (77,5%) con niveles séricos subterapéuticos a las 6 horas de administrada una dosis, predominando en la mayoría de ellos, niveles séricos por debajo de 5 mcg/ml.

En cuanto a la forma farmacéutica de teofilina, es de destacar que las de absorción rápida presentan grandes

fluctuaciones séricas interdosas, y requieren de intervalos de dosificación muy cortos (6 horas o menos) (12). Por el contrario, las formas farmacéuticas de liberación lenta mantienen niveles séricos más estables y requieren dosificaciones cada 8 a 12 horas, lo que determina que éstos preparados sean los de elección en el tratamiento del asma crónico, sobre todo en niños.

Del análisis de los datos se comprobó que sólo el 45% de los pacientes estaban siendo tratados con un preparado farmacéutico adecuado. Es de destacar que el grupo de pacientes tratados con teofilina de liberación lenta, en su gran mayoría (78%), se dosificaban cada 12 horas, lo cual puede considerarse como un intervalo inadecuado, sobre todo en el grupo etario de 1 a 9 años, que presentan una vida media para la teofilina muy corta (13). Por otra parte, el grupo de niños tratados con comprimidos convencionales, o soluciones, fueron dosificados también en su gran mayoría (86%), cada 8 o 12 horas, lo cual conduce a grandes fluctuaciones séricas con períodos prolongados a concentraciones subterapéuticas. Esto conduce a la aparición de manifestaciones clínicas de asma (14).

## CONCLUSIONES

1. Sólo al 45% de los pacientes se les administró formas farmacéuticas de teofilina adecuadas para el tratamiento permanente del asma crónico.
2. Las dosis recibidas resultaron muy inferiores a las requeridas, y los intervalos interdosas muy prolongados, para cada una de las formas farmacéuticas empleadas.
3. Como consecuencia se obtuvo un alto porcentaje de niveles séricos (77,5) por debajo del límite inferior del rango terapéutico.
4. En ninguno de los casos se aplicaron las pautas de dosificación para la individualización de dosis de teofilina.
5. Sólo a dos niños se les dosificó teofilina en sangre, a pesar que todos los pacientes presentaban una inadecuada respuesta clínica.

## Résumé

*On analysa comment les théophyllines sont utilisées pour le traitement de l'asthme chronique chez des enfants.*

*40 enfants asthmatiques des deux sexes entre 2 et 15 ans, traités avec de la théophylline, assistèrent pour la première fois à notre cabinet de consultation. On considéra les formes pharmaceutiques de théophylline employées, la dosification et ses intervalles, ainsi que le monitoring thérapeutique de théophylline à niveaux sériques pour individualiser la dose.*

*On prouva que seulement 45% des patients étudiés recevaient la dose correcte de théophylline. Les doses étaient très inférieures aux exigées, avec une dose totale moyenne de 11,15mg/kg/jour (rang: 1,2 a 23 mg/kg/jour). Les intervalles entre les doses furent très longues. Par*

*conséquent, 77,5% des patients présentèrent des niveaux sériques de théophylline trop bas. D'ailleurs, en aucun cas ne furent appliqués les critères de dosification pour individualiser les doses de théophylline.*

## Summary

*An evaluation was carried out of the manner in which theophyllines are used in this country for the treatment of child chronic asthma.*

*A study was undertaken of 40 asthma-affected children aged from 2 to 15 years, of both sexes, chronically treated with theophylline, who consulted at our clinic for the first time.*

*An assay was conducted of the pharmaceutical forms of theophylline used, dosage and inter-dosage intervals, as well as the application of theophylline therapeutic monitoring with serum levels aimed at the identification of dosage.*

*It was found that only 45% of patients studied received adequate theophylline pharmaceutical forms. The doses given proved far lower than those required, with a mean total dose of 11.15 mg/kg/day (range 1.2 to 23 mg/kg/day). The interdoses intervals were very prolonged for the preparations used. As a result, 77.5% of patients presented sub-therapeutic theophylline serum levels. In none of the cases were dosage guidelines designed to identify theophylline doses, found to be applied.*

## Bibliografía

1. WEINBERGER M, HENDELES L: Slow release theophylline rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983; 308: 760-4
2. BARNHART A G, HILL M, SZEFLER S J: Sustained release theophylline preparation. Practical recommendation for prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs* 1988; 35: 711-26
3. HENDELES L, WEINBERGER M: Measurement of theophylline serum concentration in the physician's office. *Immunol Allergy Pract* 1984; 6: 104-10.
4. DODERICH R A, SZEFLER S J, GREEN E R: Intersubject variation in sustained release theophylline absorption. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 465-71.
5. MAC ELNAY J, SMITH G, MELLING D.: A practical guide to interaction involving theophylline Kinetics. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 533-41.
6. MUNGALL D, MARSHALL J, PENN D: Individualizing theophylline therapy. The impact of clinical pharmacokinetics on patient outcomes. *Ther Drug Monit* 1983; 5:95-101.
7. HENDELES L, WEINBERGER M, WYAT R: Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978; 876-9.
8. NASSIF E G, WEINBERGER M, SHANNON J: Theophylline disposition in infancy. *J. Pediatr* 1981; 98: 158-61.
9. WEINBERGER M, HENDELES L: Therapeutics effect and dosing strategies for theophylline in the treatment of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 762-8.
10. BALUGA J C, NANNI L: Teofilina de liberación lenta en el tratamiento del asma crónico del niño. Evaluación clínica y monitoreo terapéutico. *Rev Med Uruguay* 1988; 4: 128-38.

11. HURLEY S F, DZIUKAS LJ, MC NEIL J J: A randomized controlled clinical trial of pharmacokinetic theophylline dosing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1219-24.

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

13. HILL M R, CRIBARI J, LA BRECQUE J: Twenty four hour theophylline concentration profiles during therapy with slow release theophylline: experience with 122 asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 20.

14. TABACHNIK E, SCOTT P, CORREIA J: Sustained release theophylline. A significant advance in the treatment of childhood asthma. *J Pediatr* 1982; 489-92.