

Niveles salivales de teofilina en niños asmáticos. Una alternativa para el monitoreo terapéutico

Dr. Juan Carlos Baluga, Dra. Luciana Nanni

Resumen

Con el objetivo de evaluar la aplicabilidad del monitoreo terapéutico de teofilina en muestras de saliva, se estudió la relación entre niveles séricos y salivales del fármaco en un grupo de 20 niños asmáticos entre 7 y 18 años de edad, en tratamiento con una teofilina de liberación lenta.

En muestras simultáneas de sangre y saliva extraídas en estado estacionario y 6 horas después de una dosis, se encontró una relación lineal, con una correlación significativa ($r = 0,96$, $SD 1,4 \mu\text{g/ml}$).

Si bien se obtuvo una buena correlación entre niveles séricos y salivales, la variabilidad de 56% del rango terapéutico no ofrece la precisión requerida para estimar niveles séricos de teofilina a partir de niveles salivales.

Palabras clave:
Asma. Teofilina
Monitoreo fisiológico.

Dr. Juan Carlos Baluga
Jefe Unidad de Alergia y Asma Infantil.
Clínica Pediátrica A.
Facultad de Medicina. Hospital Pereira
Rossell. Montevideo, Uruguay.
Dra. Luciana Nanni
Química Farmacéutica
Dpto. Monitoreo Terapéutico de Drogas
Lab. CIE. Montevideo, Uruguay.

Introducción

La teofilina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento del asma bronquial, tanto en las crisis agudas, como en el manejo del asma crónico (1).

En el empleo de este medicamento se debe tener presente que el mismo tiene un rango terapéutico estrecho, entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$, con una buena relación entre su nivel sérico, eficacia y toxicidad. A esto se agrega la gran variabilidad intra e interpersonal de su farmacocinética, que hace necesaria la individualización de dosis para cada paciente (2).

El monitoreo terapéutico de teofilina consiste en medir sus niveles séricos, y para ello es necesario realizar dosifica-

ciones de teofilina en varias muestras de sangre para un mismo paciente. Este inconveniente ha llevado a que muchos autores buscaran medir la teofilina en otros líquidos biológicos de alternativa, como la saliva (3-9).

La posibilidad de poder realizar ajuste de dosis de teofilina en saliva en lugar de sangre, tiene la ventaja de que la obtención de muestras se realiza por un método no invasivo ni doloroso. Este hecho tiene especial importancia en el grupo pediátrico, donde la particularidad de la farmacocinética de la teofilina hace necesario controles más frecuentes (10,11).

El objetivo de este estudio ha sido el de buscar la posible relación existente entre niveles séricos y salivales de teofilina, a los efectos de evaluar la aplicabilidad del monitoreo terapéutico de este fármaco a través de muestras de saliva.

Material y método

Se estudiaron 20 niños asmáticos, de ambos sexos (16

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Baluga
Alejandro Gallinal 1689
CP 11400. Montevideo, Uruguay.
Recibido 15/4/91
Aceptado 20/11/91

CUADRO I
Valores de concentración de teofilina en sangre y saliva en los 20 pacientes estudiados

| Sangre | Saliva |
|--------|--------|
| 11.2 | 6.2 |
| 11.3 | 7.4 |
| 19.0 | 10.7 |
| 11.9 | 6.4 |
| 7.1 | 4.5 |
| 9.5 | 6.0 |
| 10.5 | 6.0 |
| 16.2 | 10.1 |
| 5.5 | 2.5 |
| 8.8 | 5.7 |
| 19.9 | 11.7 |
| 9.0 | 6.1 |
| 18.2 | 11.2 |
| 12.3 | 7.3 |
| 23.4 | 14.7 |
| 14.5 | 10.0 |
| 13.8 | 6.23 |
| 10.4 | 9.7 |
| 16.2 | 7.8 |
| 9.1 | 4.8 |

CUADRO II
Características de algunos de los estudios publicados referentes al tema

| Referencia | Edades | Nº de pacientes | Nº de deter. | Extracción de muestra | Preparado de Teofilina | r |
|--------------------|--------------------------|-----------------|--------------|-------------------------|---------------------------|------|
| Levy et al | 8-15 años | 16 | 22 | hora variable | comp. sol. comp. l.l.* | 0.94 |
| Eney and Goldstein | 3-16 años | 22 | 14 | 0.5-2-4-6h postdosis | Sol. alcohólica | 0.97 |
| Hendelest et al. | 64 años | 23 | 84 | hora variable | Sol I/V | 0.85 |
| Kelly et al | 6-17 años | 19 | 78 | 4-6-10 h. postdosis | comp. l.l.* | 0.80 |
| Khanna et al | prematuros 10-22 días | 10 | 68 | 2-4-6 h. postdosis | Sol I/V Sol oral | 0.70 |
| Aviram et al | 2.5 meses - 10 años | 68 | 137 | 2-10 h. postdosis | comp. l.l.* Sol I/V | 0.96 |

* Comprimidos de liberación lenta

masculinos, 4 femeninos) en tratamiento con teofilina de liberación lenta (*), provenientes de la Unidad de Alergia Infantil de la Clínica A de Pediatría del Hospital Pereira Rossell (Facultad de Medicina). Sus edades estuvieron comprendidas entre 7 y 18 años, con un peso corporal de 24 a 81 kg. Estos pacientes recibían tratamiento permanente con teofilina por padecer obstrucción crónica de la vía aérea, que justificaba su uso continuo. Las dosis recibidas estuvieron comprendidas entre 12,7 mg/kg./día y 31,2 mg/kg./día. No se incluyeron en el estudio a los pacientes que padecieran patología asociada, ni otras situaciones que se sabe modifican la farmacocinética de la teofilina.

La dosificación de la teofilina para cada paciente se realizó en base a las pautas normatizadas F.D.A. (12), y en dosis calculadas según edad y peso del paciente. Una vez alcanzado el estado estacionario (3 días a la misma dosis), se procedió a realizar la extracción de sangre por punción venosa a las 6 horas de la ingestión de la teofilina matinal. Simultáneamente se obtuvieron muestras de saliva estimulada, para lo cual se le indicó a cada paciente masticar goma de mascar, recogiendo las muestras de saliva en recipiente adecuado. Se analizó el contenido de teofilina en suero y sobrenadante de saliva por inmuno-

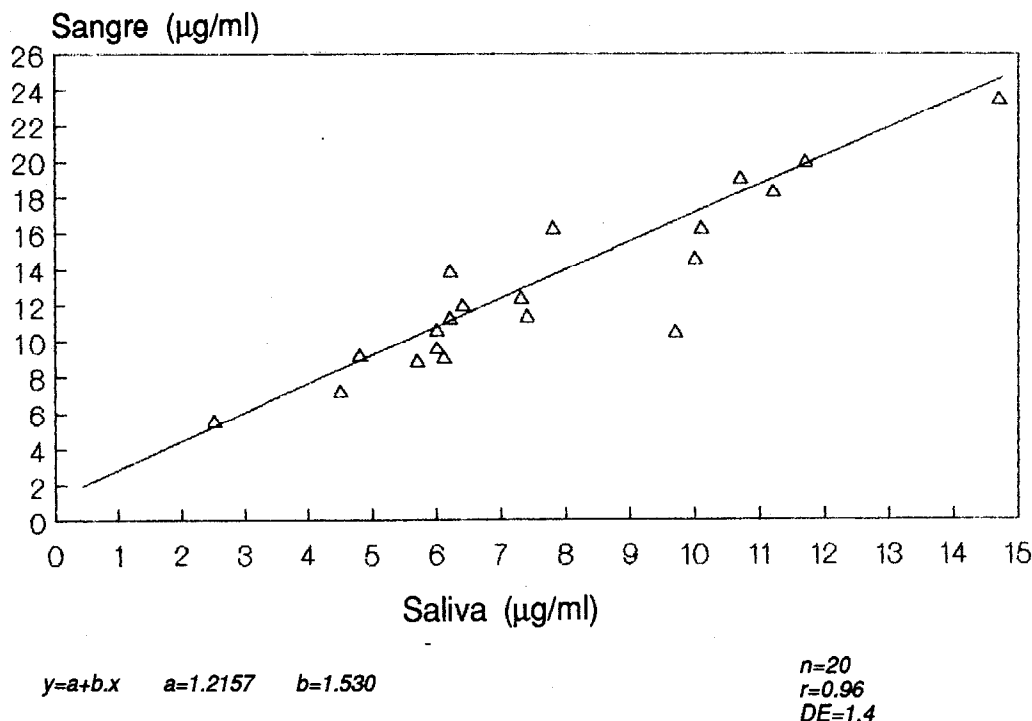


Figura 1 Concentración de teofilina. Correlación sangre — saliva

nálisis de fluorescencia polarizada (TDx Abbott Laboratories).

La relación entre concentración de teofilina en sangre y saliva se analizó estadísticamente por el método de correlación y regresión lineal.

Resultados

Los análisis realizados en sangre y saliva mostraron los resultados que se detallan en el cuadro I.

Las concentraciones séricas de teofilina estuvieron comprendidas en un rango de 5,5 µg/ml y 23,4 µg/ml, y las concentraciones salivales entre 2,5 µg/ml y 14,7 µg/ml. La relación hallada al graficar concentración sérica versus concentración en saliva mostró una relación lineal, con una correlación significativa $r = 0,96$ DE 1,4 µg/ml. La ecuación que relaciona el valor de y (concentración en sangre) en función de un valor de x (concentración en saliva) es; $y = 1,2157 + 1,530 \cdot x$ (Figura 1).

Discusión

Los estudios realizados por Levy y col en 1974 (3), encontraron que los niveles de teofilina podían ser estimados en forma precisa a partir de la concentración salival del fármaco. Este estudio alentó la posibilidad de estandarizar un método de monitoreo terapéutico de teofilina, que utilizase niveles salivales en lugar de séricos, con la consiguiente ventaja que ello implica.

A posteriori de estos trabajos, se realizaron otros, con resultados variables, ya que mientras unos encontraron una buena correlación entre teofilina en sangre y saliva,

otros no confirmaron dichos hallazgos. Las características de estos estudios se describen en el cuadro II.

En nuestro medio Fagiolino y col (13) postularon un modelo farmacocinético que permitiría explicar la variabilidad de los resultados encontrados por los diferentes autores. Ello consideran que existe una mayor variación en la relación entre concentración de teofilina en sangre y saliva durante la etapa de absorción de las formas orales de teofilina, hasta que se alcanzaría una relación estable una vez finalizada la fase de absorción. Dicha variación dependería también de las formas farmacéuticas empleadas, siendo menor con los preparados de liberación lenta. Estos autores consideran, además, que la relación entre concentración sérica y salival de teofilina se estabiliza luego de la administración de varias dosis, cuando se ha alcanzado el estado estacionario.

En base a estas consideraciones decidimos emplear un preparado de liberación lenta y realizar las determinaciones de teofilina séricas y salivales, en muestras extraídas en el estado estacionario, 6 horas después de la dosis matinal. Con esos valores se hizo una correlación regresión, donde cada paciente estuvo presente en la curva una única vez.

Se encontró una correlación significativa ($r = 0,96$, DE = 1,4 µg/ml). El rango de normalidad de 2DE (5,6 µg/ml) equivale a 56% del rango terapéutico de la teofilina (10 a 20 µg/ml).

Conclusiones

Por varias razones se justifica el interés demostrado por los diferentes autores en hallar una relación entre niveles

séricos y salivales de teofilina, sobre todo en el grupo pediátrico:

1. El muestreo de saliva tiene la ventaja de ser no invasivo, no doloroso y fácilmente accesible a la obtención de frecuentes muestras.
2. La posibilidad de utilizar niveles salivales para estimar niveles séricos permitiría no sólo realizar el monitoreo terapéutico de la teofilina, sino además facilitar los estudios de absorción de las diferentes formas farmacéuticas de teofilina, dado que los mismos requieren habitualmente la extracción de múltiples muestras de sangre (14). Los estudios de absorción permitirían además evaluar el ritmo circadiano de absorción de este fármaco y su posible repercusión sobre el manejo del asma nocturna.

La relación encontrada entre los niveles salivales y séricos de teofilina, resultó ser lineal, con una correlación significativa, pero con una dispersión que equivale a 56% del rango terapéutico. Por lo tanto, si bien existe una buena correlación entre niveles séricos y salivales, la variabilidad hallada no permitiría una estimación de la precisión requerida para el monitoreo terapéutico de teofilina.

Es nuestra intención continuar este estudio, con el objetivo de evaluar la posible reducción de la dispersión, a partir de un número mayor de muestras.

Résumé

Ayant comme but l'évaluation de l'emploi du monitoring thérapeutique de théophylline à la salive, on fit l'étude de la relation entre les niveaux sériques et salivaires de la drogue chez 20 enfants asthmatiques de 7 à 18 ans, traités avec de la théophylline à libération lente.

Extraits en état stationnaire 6 heures après la dose, le sang et la salive montrèrent une relation linéaire à corrélation significative ($r=0,96$, SD 1,4 $\mu\text{g/ml}$).

Pourtant, la variabilité de 56% du rang thérapeutique n'offre pas la précision exigée pour estimer des niveaux sériques à partir des niveaux salivaires.

Summary

With the aim of evaluating the applicability of the therapeutic monitoring of theophylline in saliva samples, a study was carried out of the relationships between seric and salivary levels of the drug in a group of 20 asthmatic children aged between 7 and 18 years, in a treatment with a theophylline of slow release.

In simultaneous samples of blood and salive extracted in a stationary state and 6 hours after a dose, it was possible to find a lineal relationship, with a significant correlation ($r=0.96$, SD 1.4 $\mu\text{g/ml}$).

Although a good correlation was obtained between seric and salivary levels, the 56% variability of the therapeutic range fails to offer the required precision for the estimation of seric levels of theophylline on the basis of salivary levels.

Bibliografía

1. **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: 128-38.
2. **Baluga JC, Nanni L.** Visión actual de la teofilina en el tratamiento del niño asmático. *Rev Med Uruguay* 1989; 5: 28-37.
3. **Levy G, Ellis E, Koysoko R.** Indirect plasma-theophylline monitoring in asthma children by determination of theophylline concentration in saliva. *Pediatrics* 1974; 53: 873-5.
4. **Eney R, Goldstein E.** Compliance of chronic asthmatics with oral administration of theophylline as measured by serum and salivary levels. *Pediatrics* 1976; 57:513-7.
5. **Galant SP, Gilman SA, Cummins LH, Kozak PP, Orcutt JJ.** Reliability of salivary theophylline as a guide to plasma theophylline levels. *Am J Dis Child* 1977; 131: 970-2.
6. **Hendeles L, Burkey S, Bighley L.** Unpredictability of theophylline salive measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 335-8.
7. **Kelly HW, Hadley WN, Murphy SA, Skipper BG.** Monitoring children on sustained release therapy by salivary theophylline levels. *Am J Dis Child* 1981; 135: 137-9.
8. **Khanna N, Bada HS, Somani SM.** Used of salivary concentrations in the prediction of serum caffeine and theophylline concentrations in premature infants. *J Pediatr* 1980; 96: 494-9.
9. **Aviran M, Tal A, Ben-Zvi Z, Gorodischer R.** Monitoring theophylline therapy using citric acid-stimulated saliva in infants and children with asthma. *Pediatrics* 1987; 80: 894-7.
10. **Giinn-Barnhart AL, Hill M, Szeffler J.** Sustained release theophylline preparations. Practical recommendations for prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs* 1988; 35: 711-26.
11. **Baluga JC, Nanni N.** Teofilina en el asma crónico infantil. ¿Es su uso correcto en nuestro medio? *Rev Med Uruguay* 1989; 5: 91-6.
12. **Burton M, Vasco M, Brater S.** Comparison of drug dosing methods. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 1-37.
13. **Faqiolino P, Galante G, Cousillas A et al.** Niveles salivales de teofilina en la administración de formas farmacéuticas de acción prolongada. Relación de concentraciones saliva-plasma como testigo del perfil de liberación in vivo. *Rev AEFH* 1988; 12 (1): 51-7.
14. **Vaughan LM, Milavetz G, Weinberger MM et al.** Evaluation of passively absorbed saliva for determination of oral slow-release theophylline bioavailability in children. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 684-7.