

**“NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN NIÑOS  
ASMATICOS EN TRATAMIENTO”**

**Estudio prospectivo de niveles séricos de teofilina en  
50 niños asmáticos que asisten a la consulta externa  
del Hospital General del I.G.S.S.**

**GUSTAVO GARCIA ORTIZ**

## CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

REVISION BIBLIOGRAFICA

METODOLOGIA

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

## INTRODUCCION

El asma bronquial es una enfermedad frecuente en los niños Guatemaltecos. El asma es una de las pocas enfermedades de los niños que tiene un amplio margen de severidad. En un extremo están los niños que padecen de sintomatología leve y en el otro extremo están los niños que tienen un tipo de asma severa y crónica. El tratamiento de esta enfermedad tiene varias alternativas, pero actualmente la teofilina se considera como la droga de primera elección.

El éxito de la terapéutica con teofilina recae en la dosificación por Kg de peso, su concentración sérica terapéutica, el amplio margen de vida media de la droga y su toxicidad.

El objetivo principal de este estudio fue investigar si los valores de teofilina sérica en los pacientes objeto de estudio estaban dentro del rango considerado como terapéutico (10 a 20  $\mu\text{g/ml}$ ).

El presente estudio se realizó prospectivamente en 50 pacientes que asisten a la consulta externa de la pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con diagnóstico de asma bronquial, que estuviesen comprendidos entre las edades de 0 a 2 años, de uno u otro sexo y que se encontrasen bajo tratamiento con teofilina por vía oral.

Las determinaciones de teofilina sérica se efectuaron en el laboratorio de bioquímica y en el laboratorio Multidisciplinario de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por medio del método de Peter Atkow, el cual es una variante del método de Shack y

Los resultados del estudio mostraron que solamente el 14% de los pacientes se encontraban dentro de los límites terapéuticos (10 a 20 ug/ml), el 86% alcanzó niveles subterapéuticos (0 a 9 ug/ml). Además ningún paciente sobrepasó el umbral tóxico de 20 ug/ml. Todos los pacientes recibieron una dosis estándar de 5 mg por Kg de peso cada 6 horas.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El asma, como otras enfermedades atópicas, se puede controlar, pero no curar.

El éxito del tratamiento del asma bronquial recae en la terapéutica utilizada. Actualmente la teofilina está considerada como la droga de primera elección, tanto para el asma crónica como para el ataque agudo asmático.

El conocimiento de la farmacocinética y el metabolismo de la teofilina, es de suma importancia en el tratamiento de la enfermedad de las vías aéreas.

Se sabe que la concentración sérica de teofilina está directamente relacionada con la estabilización de la hiperactividad de las vías aéreas. Concentraciones séricas de teofilina inferiores a los 10 ug/ml producen inestabilidad en la función pulmonar, recaídas con crisis de broncoespasmo, inicio temprano de esteroides con sus graves efectos adversos y múltiples ingresos hospitalarios.

Cuando se logra mantener las concentraciones séricas de teofilina dentro del rango considerado como terapéutico (10 a 20 ug/ml) el paciente logra una óptima broncodilatación y mejoría en las pruebas de función pulmonar.

Finalmente, las concentraciones séricas de teofilina arriba de 20 ug/ml se han asociado a múltiples efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, arritmias cardíacas, hematemesis, convulsiones y muerte.



## ASMA BRONQUIAL

### DEFINICION.

El asma puede definirse como un síndrome complejo de hiperactividad bronquial, caracterizado por obstrucción de la vía aérea secundario a una exposición a diversos estímulos, la cual posee un alto grado de reversibilidad del broncoespasmo ya sea en forma espontánea o mediante la terapéutica adecuada. (5, 33, 39).

### FISIOPATOLOGIA.

La estrechez de las vías aéreas ocurre cuando menos por tres factores. Uno es la reacción inflamatoria, con su acompañamiento de ingurgitación vascular, edema, infiltración leucocitaria y finalmente proliferación fibroblástica. Otro es el esputo excesivo y viscoso producido por las glándulas hipersecretoras e hipertróficas. El material viscoso se adhiere, estrecha y produce irregularidades, aumentando el espesor de las paredes bronquiales. Finalmente está la constricción por la fibra muscular lisa de las paredes de los bronquios y bronquiolos.

Los acontecimientos que inician la liberación de mediadores químicos empiezan con la fijación de 2 moléculas de IgE y el alérgeno en la fracción Fc de la membrana celular de los basófilos y los mastocitos previamente sensibilizados. Esta acción causa un influxo de calcio dentro de la célula, con lo cual se activa la proesterasa y una liberación de mediadores químicos ocurre selectivamente desde los mastocitos (54). Algunos de estos mediadores -es decir, la histamina y el factor

quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia- son preformados y almacenados en gránulos citoplásmicos. Otros que incluyen la sustancia de reacción lenta de anafilaxia y el factor plaquetaria de agregación son sintetizados y liberados durante la respuesta alérgica (54). Se cree que la histamina, el factor quimiotáctico de los eosinófilos y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, sean los productores principales del aumento de la resistencia de la vía aérea en el asma bronquial mediada por reaginina. (28, 46)

La liberación de histamina origina edema de la mucosa, provocando aumento de la permeabilidad capilar, además de una constricción temprana y poco duradera del músculo liso, y un aumento de la secreción de las glándulas exócrinas. La sustancia de reacción lenta de anafilaxia contrae el músculo liso más lentamente que la histamina o la acetilcolina; sin embargo causa una contracción prolongada, y también potencia el efecto de la histamina. Se observa a si mismo un aumento de la actividad estimulante de la permeabilidad de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, que pudiera intervenir en los pulmones enfermos; La documentación de la liberación de el factor quimiotáctico de los eosinófilos por alérgeno-reaginina parece explicar las observaciones de acumulación de eosinófilos en el tejido alérgico. (46)

## EPIDEMIOLOGIA.

Las mejores estimaciones de la prevalencia del asma durante la edad pediátrica varían desde 1.4% en estocolmo, - 2.8% en denver, 4.8% en Escocia a 11.4% en Melbure, Australia.

En los Estados Unidos del 5 al 10% de los niños tienen,

alguna vez durante la infancia, signos y síntomas compatibles con el asma (26).

La mayoría de los reportes de la prevalencia del asma en la niñez indican una preponderancia de los niños sobre las niñas en una relación que varía de 1.3:1 a 3.3:1. La razón de que este hallazgo no persista después de la adolescencia es desconocido. (21, 26, 4, 28, 33)

## ETIOLOGIA.

El asma es una compleja enfermedad que envuelve factores bioquímicos, inmunológicos, infecciosos, endócrinos y psicológicos variando en grados diversos de un individuo a otro. (33)

### Factores Bioquímicos:

En el año de 1948, Ahlquist introdujo el concepto de receptores alfa y beta adrenérgicos para estimar las diferentes acciones de los agonistas simpaticomiméticos en los diferentes sitios. Lands y colaboradores, en 1967, adicionalmente subdividieron los receptores BETA en BETA-1 y BETA-2.

La estimulación de los receptores beta-2 causa broncodilatación y la estimulación de los receptores beta-1 es responsable de los efectos colaterales cardíacos de los broncodilatadores adrenérgicos. (54)

El papel estimulante adrenérgico beta es el primer mensajero, que activa lo que hoy se considera sea el complejo receptor beta-adenilciclase. Ello cataliza la producción del

3'5' AMP cíclico a partir de ATP (6, 54). Hay adenil-ciclasa en todas las células animales investigadas, excepto en los eritrocitos anucleados. (6)

El 3'5' AMP cíclico actúa como segundo mensajero en célula y su acción sobre el músculo liso bronquial es la de disminuir su tensión. (54)

El 3'5' AMP cíclico es degradado a 5' AMP por una enzima citoplásmica denominada fosfodiesterasa, la cual es activamente inhibida por las metilxantinas, particularmente la teofilina. (6, 31, 54)

El monofosfato guanosín cíclico (GMP c), otro segundo mensajero en la célula, parece estar bajo el control del sistema nervioso parasimpático. El GMP cíclico causa constricción de la musculatura lisa bronquial. La estimulación vagal se sabe desde hace mucho tiempo que produce broncoconstricción y causa incremento de la resistencia de las vías aéreas del hombre; la inhalación de carbachol es usada como test para la provocación de asma. Este efecto es bloqueado por la atropina y otros componentes anticolinérgicos.

El estado de reposo de la musculatura lisa bronquial es probablemente el resultado de un balance entre el AMP cíclico y el GMP cíclico y siendo así entre los estímulos simpáticos y parasimpáticos. La hipersensibilidad en las vías aéreas en las personas con asma puede ser causada por un rompimiento en este balance - falta de AMP o exceso de GMP cíclico. (54)

Szentivanyi ha sugerido que los asmáticos tienen un bloqueo parcial de los receptores beta y ellos muestran una disminución en la respuesta del AMP cíclico a los agentes

adrenérgico, que los observados en sujetos normales. El sistema colinérgico puede estar envuelto en broncoespasmo inducido por irritantes como aire frío, ozono y dióxido de sulfuro. (54)

#### Factores Inmunológicos:

En ciertos individuos que padecen la llamada asma alérgica o extrínseca, está claro que las crisis se presentan después de la exposición a factores ambientales como polvos, polen, cabellos y comidas. El aumento de las concentraciones tanto de IgE totales como específicas es un hallazgo frecuente, pero no universal en estos pacientes.

En otros individuos asmáticos que presentan una clínica similar, no pueden encontrarse pruebas de desarrollo de IgE. En este grupo de enfermos, las pruebas cutáneas son negativas y las concentraciones de IgE son bajas. Esta forma de asma que se encuentra frecuentemente en los 2 primeros años de vida y en las mujeres cerca de la menopausia, ha sido llamada asma intrínseca o asma no inmunológica. No se han encontrado diferencias en la reactividad inmunológica general de los 2 grupos intrínseco y extrínseco. (33, 39)

#### Factores Infecciosos:

Se ha demostrado que la infección bacteriana de las vías aéreas respiratorias no desempeña un papel etiológico en la exacerbación del asma, ni tampoco se ha demostrado la utilidad terapéutica de las vacunas bacterianas hiposensibilizantes. Por otro lado, se ha comprobado que ciertos agentes víricos provocan exacerbaciones de la dificultad respiratoria en los ni

ños asmáticos pequeños; tales son los virus parainfluenza y sincitial respiratorio. (33)

#### Factores Endócrinos:

El asma puede experimentar una exacerbación con la menstruación; en el momento de la menopausia, se inicia en algunas mujeres.

Por otro lado, mejora en algunos niños, cuando estos alcanzan la pubertad. (33)

#### Factores Psicológicos:

Se ha pensado siempre que el asma es un proceso altamente influido por los factores emocionales. El criterio actual, no asigna un papel etiológico primario a los factores psicológicos, pero reconoce, no obstante, que los incidentes emocionales son de importancia como precipitantes de los síntomas en muchos niños y adultos. (33)

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

El comienzo del asma puede ser insidioso o abrupto. Cuando el paciente está en estado asmático, clínicamente el niño se ve inquieto, cianótico, deshidratado, taquipneico, con sibilancias de predominio espiratorio, retracciones costales importantes con el uso de músculos respiratorios accesorios, ruido respiratorio disminuido; pudiéndose escuchar estertores y zonas de mayor hipoventilación. Se encuentra hipersonaridad a la percusión, taquicardia, pulso paradójico hígado descendi

do y ante la mayor gravedad, aparece depresión neurológica, llegando a el estado comatoso, disminución de las sibilancias y ausencia de ruidos respiratorios. (4, 33)

#### TRATAMIENTO.

Como ocurre con todas las enfermedades atópicas, el asma bronquial se puede dominar, pero no curar. (21)

El tratamiento del paciente con asma incluye: control ambiental, fisioterapia, educación familiar y el empleo de medicamentos broncodilatadores. (21, 26)

Existen medicamentos que impiden que ocurra estrechez de las vías aéreas y otros que alivian el broncoespasmo. Entre los primeros tenemos a la teofilina, cromoglicato disódico y el dipropionato de beclometasona. Las drogas que alivian el broncoespasmo son los beta adrenérgicos y las xantinas. (1, 2, 6, 11, 16, 21, 26, 28)

Aunque todas estas drogas han mostrado valiosa utilidad terapéutica, la teofilina se considera actualmente como la droga de primera elección en el tratamiento del asma aguda y crónica. Por lo que hablaremos de ella a continuación. (2, 11, 16, 26, 28, 34, 52, 58, 55, 60, 61)



## TEOFILINA

### QUIMICA.

La cafeína, la teofilina y la teobromina se encuentran clasificadas como estimulantes del sistema nervioso central, y se les denomina metilxantinas, derivados de las xantinas o simplemente Xantinas.

La xantina es una dioxipurina y tiene relación estructural con el ácido úrico. (37)

La cafeína es 1,3,7 - trimetilxantina.

La teofilina es 1,3 - dimetilxantina.

La teobromina es 3, 7 - dimetilxantina. (37)

### ACCIONES FARMACOLOGICAS.

La cafeína, la teofilina y la teobromina tienen varias acciones farmacológicas comunes de interés terapéutico. Estimulan el sistema nervioso central, obran en el riñón para producir diuresis, estimulan el miocardio y relajan la musculatura lisa, principalmente la bronquial (37). Las xantinas relajan la musculatura lisa de los bronquios, principalmente cuando estos se han estrechado por la administración experimental de histamina o por un ataque clínico de asma. La teofilina es más eficaz y produce un claro aumento de la capacidad vital. (37) La cafeína es un poderoso estimulante del SNC, la teofilina lo es menos y la teobromina es casi inactiva en este respecto. Así la cafeína suele usarse en la clínica por su acción central; sin embargo la teofilina también tie-

ne efecto etimulante respiratorio (37). La aminofilina administrada por vía parenteral también aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración aún en individuos normales (37). Cuando se administran grandes dosis de cafeína o de teofilina se estimula todo el SNC, incluso la médula espinal. Aumenta la excitabilidad refleja y son directamente excitados los centros motores inferiores. En animales de experimentación se producen convulsiones clónicas y muerte si se administran grandes dosis de xantinas. (37)

La acción miocardica directa de las xantinas, principalmente la teofilina, produce un aumento en el gasto cardíaco. Simultáneamente con este efecto disminuye la presión venosa de llenado, lo cual se debe al menos en parte, al vaciamiento más eficaz del corazón. En la insuficiencia cardíaca, la presión venosa al principio es ligeramente alta, y la estimulación cardíaca junto con la disminución de la presión venosa por teofilina aumenta el gasto cardíaco, casi inmediatamente en grado notable, aumento que persiste 30 minutos o más después de la administración intravenosa del alcaloide. Por eso, la teofilina es un medicamento útil en el tratamiento de urgencia de la insuficiencia cardíaca congestiva. (37)

Las metilxantinas también pueden estimular la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal (30, 34, 37), y después de la inyección intravenosa de una dosis terapéutica de aminofilina en el ser humano hay un gran aumento en la excreción de adrenalina por la orina (30, 37). Se advierte liberación semejante de noradrenalina por las terminaciones nerviosas adrenérgicas del corazón aislado, y contribuye a los efectos inotrópicos de las xantinas in vitro. (37)

En contraste con el efecto dilatador de los vasos sanguíneos generales, las xantinas producen un notable aumento de

la resistencia vascular cerebral y simultáneamente disminución del gasto sanguíneo cerebral y de la tensión de oxígeno en el cerebro. (37, 41)

Las xantinas aumentan la intensidad de la contracción que, en los músculos esqueléticos aislados es provocada por la estimulación eléctrica directa e indirecta y hacen que el músculo sea menos susceptible a la fatiga. (37)

En el sujeto humano la cafeína en dosis moderadas aumenta durante bastante tiempo la secreción gástrica. (37)

La cafeína y la teofilina son efectivas en el tratamiento de la apnea del recién nacido. Ambas ejercen su actividad anti-apneica por estimulación del centro respiratorio. (37)

Todas las xantinas aumentan la producción de orina. La teofilina es el diurético más poderoso, pero su acción dura poco. (37)

#### BASE CELULAR DE LA ACCION DE LAS XANTINAS.

Aunque la teofilina es ampliamente utilizada en el tratamiento de el asma bronquial, el mecanismo preciso por el cual causa broncodilatación es desconocido. Se sabe por diversos estudios que la óptima dilatación de los bronquios y los mínimos efectos tóxicos ocurren cuando la concentración sérica de teofilina se encuentra en el rango de 10 a 20  $\mu\text{g/ml}$ . (1, 15, 19, 34, 44, 53, 60). Sin embargo, un estudio reciente señala que existe mejoría en el volumen espiratorio forzado del 1 segundo ( $\text{VEF}_1$ ), la capacidad vital y en la resistencia a la vía aérea a concentraciones séricas de teofilina tan bajas como 4 a 5  $\mu\text{g/ml}$ . (43)

3 clases de efectos de las metilxantinas han recibido mayor atención en estudios sobre su mecanismo de acción:

En primer lugar, la teofilina actúa como inhibidor competitivo de la enzima citoplásmica fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos, con lo cual se obtiene un aumento del AMP cíclico y la subsecuente relajación de la musculatura lisa bronquial (31, 37). Debe advertirse que los efectos de las metilxantinas por sí solos o sobre la concentración del AMPc pueden ser mínimos cuando no hay estímulo de la síntesis de AMPc, pues la cifra basal de formación de AMPc suele ser baja (37). Debe señalarse que la inhibición de la fosfodiesterasa por sí sola no explica totalmente el mecanismo de acción de la teofilina, puesto que existen drogas con una mayor potencia inhibitoria de la actividad de la fosfodiesterasa que la teofilina, como la papaverina y el dipiridamole, las cuales no poseen efecto broncodilatador o este es mínimo. (30)

Otro mecanismo que explica la acción de las xantinas es el referente a las traslocaciones intracelulares de calcio. Probablemente las xantinas sensibilicen el mecanismo de liberación de calcio de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, con entrada de esta ión a la célula, en donde se une a la troponina. Esta combinación activa el fenómeno contractil, suprimiendo la inhibición que el conjunto troponina-tropomiosina ejerce sobre la unión entre la actina y la miosina, lo cual a su vez inicia la contracción. Con lo cual la teofilina previene el desarrollo de fatiga del músculo esquelético accesorio y lo más importante el músculo diafragmático. (37, 46, 49)

Por último, entraremos a considerar que un efecto importante de la acción de la teofilina se centra en que esta droga provoca liberación de catecolaminas desde la médula supra

renal, e incrementa la excreción urinaria de catecolaminas, - por lo cual parte de su acción se debe a la estimulación de los receptores beta adrenérgicos. (30, 37)

### METABOLISMO.

La teofilina es eliminada del cuerpo humano de los adultos principalmente por biotransformación por las enzimas oxidativas microsomaes hepáticas. (34, 50)

En el hombre, aproximadamente el 87% de la dosis de teofilina se excreta como metabolitos, cerca del 45% como 1,3 -dimetil- ácido úrico, el 25% como 1 metil ácido úrico, el 17% como 3 metilxantina y el 13% como teofilina inalterada. (34)

Nils Svedmyr en su publicación (34), señala que el promedio de vida media de la teofilina en adultos voluntarios y en asmáticos moderadamente enfermos es de 4.5 horas (con un rango de 2 a 11.6 horas) y en los niños es de 3.6 horas (con un rango de 1.5 a 9.5 horas).

En otro estudio (26), señala el autor que la teofilina se metaboliza más rápidamente en los niños que en los adultos, por lo cual se necesitan dosis mayores en los pacientes pediátricos. Sin embargo, se señala en el mismo artículo, - que existe una gran variabilidad entre los distintos sujetos, - con una vida media de teofilina que varía de 1 y media hora a 8 horas. Esto concuerda con lo que señala Elliot Ellis (13) quien indica que la vida media de la teofilina en los niños esta en el rango de 1.42 horas a 7.85 horas, y que la tasa de aclaramiento tiene un promedio de 87 ml/h/Kg en los niños y de 57 ml/h/Kg en los adultos. Así los niños eliminan

más rápidamente la droga que los adultos y muestran una vida media más corta de teofilina. Comparando los niños con los adultos, los primeros requieren grandes cantidades de teofilina por día y las dosis deben ser dadas a cortos intervalos de tiempo. Pero al mismo tiempo, señala el autor del artículo que un niño puede tener una vida media biológica de 1.4 horas y en el otro extremo otro niño puede tener una vida media biológica de 7.8 horas, lo cual señala una pronunciada diferencia de un individuo a otro, en la farmacodinamia de la teofilina.

Es aparente que los niños debajo de los 10 años requieren aproximadamente 2 veces en promedio por Kg de peso dosis oral de teofilina para alcanzar niveles séricos terapéuticos que los individuos de los 10 a los 19 años. (36)

En resumen, diversos autores (13, 18, 26, 34, 36) concuerdan en que los niños tienden a requerir altas dosis de teofilina por Kg de peso que los adultos para obtener niveles séricos entre los 10 y 20 ug/ml, a causa de grandes tasas de aclaramiento en los niños.

La farmacocinetica de la teofilina en el primer año de vida no ha sido claramente definida, pero se sabe que en el período neonatal la eliminación de teofilina y cafeína esta retardada, y que en las primeras semanas de edad la vida media de las xantinas esta prolongada. (50, 63)

El pasaje de teofilina de la madre al recién nacido ha sido plenamente comprobado (23, 47, 50). La potencial toxicidad por teofilina o cafeína en el recién nacido que ha recibido las drogas por vía trasplacentaria, viene a estar causado por la prolongada vida media (30.2 horas) de teofilina en los infantes pretermino y de 32 a 149 horas en el infante a término

no. El recién nacido pretérmino que presenta períodos de apnea y es tratado con cafeína muestra una vida media biológica de 36 a 144 horas. (23)

En una publicación aparecida en 1981, reportan los autores que tuvieron bajo tratamiento a 2 recién nacidos sanos, en quienes sus madres se encontraban tomando teofilina durante la gestación, y en el momento del parto los valores séricos de teofilina tomados del cordón umbilical eran equivalentes a los valores de la madre. La vida media de teofilina en los infantes fue de 25.4 y 26.5 horas respectivamente (63). En el mismo estudio los autores determinaron el aclaramiento de teofilina en 4 infantes entre las edades de 10 a 20 semanas de vida y este fue en promedio de 0.44 ml/Kg/minuto, concluyeron los autores de este estudio que los regímenes de dosificación para la teofilina en neonatos con apnea recurrentes son mucho más bajos que para los niños asmáticos, debido a la lenta eliminación de la droga en el período post-natal (63). Se ha señalado que la causa de eliminación lenta de teofilina en el período neonatal se deba a la deficiente actividad de la enzima hepática microsomal P-450 mono-oxigenasa. (23, 50)

El incremento de las reacciones tóxicas por teofilina en el neonato puede provenir de un aumento de teofilina libre versus teofilina unida a la proteína, ya que solamente el 35% de la teofilina está ligada a la proteína en el período neonatal, en comparación con el 56% en los adultos. (23)

La teofilina es altamente soluble en los fluidos del cuerpo, y muestra típicamente 2 compartimientos de distribución. Después de la administración hay un pico inicial en el volumen plasmático, y como la droga es absorbida dentro del volumen circulatorio, las concentraciones disminuyen en equi-

librio con el segundo compartimiento extravascular (53). La postura vertical normalmente causa un 12 a 15% de la reducción plasmática, y por esta razón un pico alto desde el nivel plasmático puede ser esperado en posición vertical (53). En un estudio en sujetos normales quienes estaban parados mostró una considerable elevación en el nivel plasmático cuando era inyectada, que en aquellos que estaban en posición supina. (53).

Wood y asociados (67), dan una explicación del ritmo circadiano de la teofilina, la cual es la siguiente: La teofilina es reabsorbida desde la vejiga urinaria y los factores dominantes que gobiernan la reabsorción son concentración de la droga, volumen de orina y tiempo. Con el uso de estos parámetros, la variabilidad en la excreción de diversas drogas puede ser predecido. De acuerdo con lo dicho, los niveles de la droga deben ser un poco elevados por la mañana, porque la retención urinaria es normalmente más elevada por la noche que en el día con las actividades normales de este y la ingesta de líquidos. Durante la noche los volúmenes de orina son menores que los que corresponden a el día y esta disminuida la frecuencia urinaria. Ambos factores pueden normalmente resultar en una gran reabsorción nocturna de la teofilina dentro de la circulación general. (67)

Comparando con la dieta normal, dietas altas en proteínas disminuyen marcadamente la vida media y dietas altas en carbohidratos prolongan la vida media de la teofilina. (17, 34)

La troleandomicina, un antibiótico del grupo macrolido, disminuye el aclaramiento de teofilina en un 50% en pacientes con función hepática normal. (26, 55, 57)



La eliminación de teofilina también puede tornarse lenta por la ingestión de etil succinato de eritromicina, otro antibiótico del grupo macrólido, pero el aclaramiento de la xantina es más variable y esta disminuido en un promedio del 25%. (25, 26, 55, 57)

El consumo de cigarrillo o de marihuana incrementan la tasa de eliminación de teofilina y al mismo tiempo incrementan los requerimientos de dosificación; descontinuar el tabaquismo puede resultar en una gradual disminución de la eliminación de teofilina, con una potencial toxicidad por acumulación de la droga, si las concentraciones séricas no son monitorizados y la dosis no es ajustada apropiadamente. (26, 57)

La cimetidina es un potente inhibidor de las enzimas hepáticas microsomales, y en consecuencia disminuye el metabolismo y la eliminación de teofilina en un 40%. (9, 57)

Los pacientes con hepatopatías tienen, en promedio, el aclaramiento de teofilina mucho más bajo (30 a 40%) que los individuos con función hepática normal. (55, 60, 61)

La vida media de eliminación de la teofilina esta prolongada en pacientes con edema pulmonar agudo e insuficiencia cardíaca congestiva severa. (55, 57, 66)

En el año de 1979 vallner y asociados reportaron que a un PH bajo la teofilina se une menos a las proteínas (51). En ese mismo año, Resar y colaboradores señalaron que el volumen de distribución de teofilina está elevado en sujetos con acidosis. Estos estudios sugieren que la acidosis puede estar asociada con un elevado aclaramiento de teofilina. Sin embargo, un reciente estudio, efectuado en pacientes críticamen

te enfermos, no demostró correlación entre el aclaramiento de teofilina y los cambios en el PH arterial. (64)

Se ha reportado, que la fiebre puede alterar agudamente la relación dosis/concentración de teofilina. Y que la fiebre sostenida mayor de 24 horas, es causa de eliminación lenta de teofilina, lo suficiente para justificar una reducción del 50% de la dosis. (57)

Existen reportes acerca de la eliminación lenta de teofilina por la administración de la vacuna influenza, pero esto no está totalmente demostrado. (57)

#### VIA ORAL.

En el año de 1974 un estudio cruzado doble ciego indicó que el tratamiento con teofilina estaba asociado con una dramática disminución de los síntomas y signos de asma crónica, sin efectos adversos, cuando se individualizaban las dosis, para mantener las concentraciones de teofilina entre 10 y 20 ug/ml; las dosis de teofilina que previamente se habían utilizado producían bajas concentraciones séricas y no eran efectivas en reducir los síntomas (62). Aunque algunos efectos broncodilatadores ocurren a bajas concentraciones de teofilina (32), estos datos sugieren que la estabilización de la hiperactividad de las vías aéreas en el asma, viene a ser más prominente a niveles arriba de los 10 ug/ml, y los efectos adversos son poco comunes a concentraciones séricas inferiores a los 20 ug/ml. (57)

Estudios posteriores (57, 55, 60, 68), y mucha experiencia clínica han mostrado el grado de eficacia y la relativa ausencia de efectos colaterales cuando las concentraciones sé

ricas de la droga son mantenidas en este rango terapéutico - (57). Además, se ha señalado que en el rango de 10 a 15 ug/ml se obtiene un máximo margen de seguridad.

El manejo del asma crónica frecuentemente requiere el uso de continua medicación para la supresión de los síntomas (60). Entre las drogas iniciales de elección se encuentran la teofilina y el cromoglicato disódico (11, 16, 60), y de estas 2 medidas, la teofilina es la más efectiva. (60)

La probabilidad de beneficio de la terapéutica profiláctica de el asma crónica puede ser incrementada si el paciente con obstrucción de la vía aérea que no responde a los broncodilatadores, es inicialmente tratado con un curso de altas dosis de corticosteroides. (60)

Algunas compañías farmacéuticas han continuado usando las llamadas sales de teofilina: Aminofilina (teofilina más etilendiamina) y oxitrifilina (teofilinato de colina). Estas formulaciones no tienen razón terapéutica ni farmacéutica (57). Los derivados de las xantinas han sido "etiquetados" como broncodilatadores. Dyphylline (dihydroxipropylteofilina), disponible en los Estados Unidos, tiene cerca de 1/10 de la potencia broncodilatadora de la teofilina, y la ventaja clínica sobre la teofilina, no ha sido establecida para esta droga, ni para otras xantinas. (57)

Los preparados de teofilina son muchos y diversos y existen en el comercio de los EEUU aproximadamente unas 200 marcas comerciales de teofilina de acción corta y unas 25 marcas de liberación lenta. (26, 57)

Las preparaciones más usuales de teofilina son las siguientes:

#### A.- SALES DE TEOFILINA PORCENTAJE DE TEOFILINA

Teofilina .....	100 %
Aminofilina .....	85 %
Teofilina salicilato de calcio	50 %
Teofilina amino-propanol ...	70 %
Teofilinato de colina (Oxi-trifilina) .....	64 %

#### B.- VERDADEROS DERIVADOS DE TEOFILINA

Dihidroxi-propil-teofilina...	(*)
Hidroxipropilteofilina .....	(o)

- (\*) Cerca de 1/5 de los efectos de la teofilina en base al peso.  
(o) Cerca de 1/10 de los efectos de la teofilina en base al peso.

Dado que la teofilina se absorbe por completo cuando se administra por la boca, es importante calcular la dosis adecuada de la teofilina base, que es el componente activo del fármaco. (26)

Weinberger y colaboradores recomiendan iniciar la terapéutica con teofilina base a 16 mg/Kg/día (teniendo en cuenta que en los pacientes obesos se debe utilizar el peso corporal ideal) o 400 mg por día para los pacientes adultos. Después de 3 días de tratamiento se iniciara un primer incremento a 20 mg por Kg de peso por día en niños de 1 a 9 años y a 600 mg por día en los pacientes adultos. Nuevamente pasados otros 3 días se efectuara un segundo incremento a -

24 mg por Kg día en los niños de 1 a 9 años y a 800 mg por día en los pacientes adultos. Las dosis deben ser divididas a intervalos adecuados dependiendo de la tasa de absorción del producto usado. La dosificación final se ajusta generalmente basados en una simple determinación de la concentración sérica, dependiendo del resultado se efectúa un incremento o se disminuye la dosis de acuerdo a la siguiente guía \* (60):

(\*) Recordar que cada paciente debe ser evaluado en forma muy individual, ya que aunque el paciente tenga muy bajos valores séricos, ligeros aumentos de la dosis de teofilina puede ocasionalmente llegar a dosis peligrosas.

<u>NIVEL SERICO</u> ug/ml	<u>AJUSTE</u>	<u>COMENTARIO</u>
- 5	100 % de incremento	Si el pte. es asintomático considerar un ensayo de la droga; repetir la medida de la concentración después de ajustar la dosis.
5 - 7.5	50 % de incremento	
8 - 10	10% de incremento con precaución, si está clínicamente indicado.	Si el paciente es asintomático el incremento no es necesario. Si los síntomas ocurren durante un IRS, ejercicio vigoroso el incremento está indicado.
11 - 13	10% de incremento con precaución, si está clínicamente indicado	Si el pte. es asintomático el incremento no es necesario. Si los síntomas ocurren durante un IRS, ejercicio vigoroso el incremento está indicado.
14 - 20	10% de disminución, por ocasional intolerancia.	Si ocurren efectos colaterales disminuir la dosis diaria total como está indicado.
21 - 25	10% de disminución	Si los efectos colaterales están ausentes.
26 - 30	25% de disminución	Si los efectos secundarios están ausentes, omitir la siguiente dosis, y disminuir la dosis diaria total, como esta indicado. Y repetir la medición de la concentración sérica.
31 - 35	33% de disminución.	
35	50% de disminución.	Omitir las 2 siguientes dosis, disminuir como está indicado. repetir la medición de la concentración sérica.

Los incrementos del 100% o del 50% deben ser hechos con incrementos de el 25%, con intervalos de 3 días, para asegurar su tolerancia.

Respecto a la dosificación por Kg de peso de teofilina, un estudio (61), señala que un límite aceptable y seguro parece ser el de 24 mg/Kg/día para los menores de 9 años; 20 mg/Kg/día para los niños de 9 a 12 años; 18 mg/Kg/día para las edades de 12 a 16 años y de 13 mg por Kg por día para los adultos. A estas dosis el 50% de los pacientes estarán dentro de los límites terapéuticos. Un 10 a un 20% de los pacientes tendrán el riesgo de exceder los 20 ug/ml. Sin embargo unos pocos excederán los 30 ug/ml. Asimismo se evita un excesivo número de determinaciones séricas.

Otro estudio elaborado por Zaske y asociados, reportan similares dosis de teofilina para niños asmáticos en tratamiento. (68)

En un estudio efectuado en España (35), los autores concluyeron que la dosis media efectiva para los pacientes entre los 18 meses y los 8 años era de 18.5 mg/Kg/día. Y señala el autor del estudio, que es importante tener en cuenta los factores étnicos al momento de efectuar la dosificación de los medicamentos empleados en el asma.

Los preparados de liberación constante o sostenida están resultando útiles para la asistencia de las sibilancias nocturnas, pues pueden administrarse con intervalos de 12 horas. (26)

La teofilina de acción corta es rápidamente absorbida, lo que está asociado frecuentemente con excesivas fluctuaciones en la concentración sérica de teofilina. Las formulaciones que disminuyen la tasa de absorción, resultan potencialmente en concentraciones séricas estables. (57)

En un estudio efectuado por Tabachnik y colaboradores



(48), concluyeron que los niños entre los 6 y los 13 años tienen una mejor respuesta clínica a la teofilina de acción prolongada administrada cada 12 horas que la teofilina regular que tiene que administrarse cada 6 horas. No se encontraron diferencias respecto a la espirometría o a los niveles séricos de teofilina.

Los preparados de liberación lenta ofrecen la potencial ventaja de largos intervalos entre las dosis y menor fluctuación en la concentración sérica de teofilina durante la terapia crónica, siempre que la absorción sea segura. (55)

Una desventaja importante de las xantinas es todos los preparados tienen sabor desagradable y amargo, y muchos pequeños no los ingieren con facilidad (26). Aproximadamente el 5 al 15% de las personas experimentan síntomas gastrointestinales a concentraciones séricas bajas de teofilina. Estos síntomas probablemente sean causados por irritación gástrica local; a menudo es útil cambiar de preparado. (26)

Hay discusión en cuanto a la eficacia de combinaciones que contienen teofilina, efedrina y fenobarbital. El fenobarbital en realidad puede disminuir la vida media de la teofilina. (26)

Cuando la teofilina es usada en combinación con efedrina, existe una aparente toxicidad sinérgica de las dos drogas, sin evidencia importante de mejoría clínica. (55)

Se afirma que la absorción de un preparado alcohólico es ventajosa, pero ello no se ha comprobado. El alcohol puede hacer vomitar a los niños de corta edad. (42, 26, 55)

Una compañía ha advertido el mérito de las tabletas

de teofilina microcristalina; sin embargo, la tasa de absorción de una tableta "sin" micronización es rápida, y esta tableta microcristalina no ofrece suficiente ventaja para justificar la diferencia en el precio. (55)

La teofilina de liberación prolongada debe ser usada con precaución en pacientes que tienen úlcera péptica o que padecen de síndrome convulsivo (57). Y si es posible debe ser evitada en pacientes con cor-pulmonale o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. (57).

Se han publicado diversos estudios (26, 65), en los cuales se señala que la combinación de una xantina y un simpaticomimético produce el mismo efecto que una dosis grande de cada uno de ellos aisladamente sin los efectos secundarios de estas dosis altas.

Actualmente existe una controversia respecto a el uso de las metilxantinas en combinación con los agonistas "Beta" (20, 27). Wilson y Sutherland afirman que el incremento de la frecuencia del asma fatal ocurrido en Nueva Zelanda en los pacientes entre los 5 y 34 años de edad fue causado por esta combinación. Además de esto la FDA ha advertido que la coincidente administración de los "Beta" agonistas y metilxantinas en animales produce cambios isquémicos miocárdicos en algunos de ellos. (20, 27)

A pesar de lo anterior Allan Isles y colaboradores no aceptan que el incremento de muertes por asma se deba a la terapia combinada de la teofilina por vía oral y los Beta agonistas inhalados; Ellos argumentan lo anterior basados en su experiencia. (20)

En un estudio reciente, se compararon los efectos broncodilatadores y la farmacocinética de la cafeína y la teofili-

na administradas por vía oral en pacientes asmáticos. Se encontró que el efecto broncodilatador de la cafeína no difiere significativamente de la teofilina. Leves efectos secundarios pasajeros se observaron después de la ingestión de teofilina y cafeína. Los signos vitales no cambiaron significativamente - después de la toma de las drogas. Los autores del estudio - concluyen, que la cafeína, un químico comúnmente disponible, es un efectivo broncodilatador en pacientes jóvenes. (7)

Otro estudio (45), señala que un grupo de investigadores de los Angeles, encabezados por el Dr. Gong, encontraron que 3 tasas de café (un promedio de 433 mg de cafeína) producían un incremento del 20% en el volumen espiratorio forzado del 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), equivalente al producido por 200 mg de aminofilina.

#### VIA INTRAVENOSA.

La administración intravenosa de teofilina es más efectiva en el ataque de asma agudo, especialmente cuando los pacientes no logran responder a las catecolaminas. (34)

La aminofilina es la xantina que más se utiliza en el ataque de asma aguda. La teofilina para uso parenteral se expende como aminofilina USP 25 mg/ml. La cual se utiliza en forma intravenosa (37, 55). La aminofilina es la combinación de teofilina (78 a 86%) más etilendiamina (37, 55). Esta amina parece ser terapéuticamente inerte, pero su presencia es importante porque aumenta 20 veces la cantidad de teofilina en solución (37). Otro autor reporta que el principal propósito de la etilendiamina es incrementar el PH lo suficiente para permitir que la teofilina se disuelva en una concentración conveniente en el envase. (55)

En el año de 1973 Mitenko Y Ogilvie (32), recomienda un régimen efectivo y seguro de terapia intravenosa de aminofilina; con una dosis de carga de 5.6 mg/Kg de peso en infusión lenta durante 15 a 20 minutos seguida de una dosis de mantenimiento de 0.9 mg/Kg/hr. Asegurando así que con esta dosis un 95% de los pacientes adultos alcanzan aproximadamente 10 ug/ml y una mejoría del 30 al 40% de la obstrucción de las vías aéreas.

Sin embargo, diversos autores (24, 56), coinciden en señalar que cuando se utiliza rutinariamente la dosis de mantenimiento de 0.9 mg/Kg por hora en los adultos, es peligroso, pues puede ocasionar acumulación de teofilina que sobrepase los niveles terapéuticos de 20 ug/ml, y puede llegar a producir convulsiones, coma y finalmente la muerte. Por lo que Weinberger propone el siguiente nonograma:

EDAD O CONDICION CLINICA	TASA DE INFUSION mg / Kg / Hr.
Niños de 1 a 9 años .....	0.85
Niños arriba de 9 años y adultos sanos fumadores .....	0.70
Adultos sanos no fumadores .....	0.40
Descompensación cardíaca o Disfunción hepática .....	0.20

Fox y asociados (18), recomiendan que la dosis de mantenimiento en los niños por vía intravenosa es 1.2 mg/Kg/hr para las edades de 1 a 9 años y de 1 mg/Kg/hr para los pacientes de 9 a 16 años.

En un reciente estudio (52), efectuado en pacientes en estado asmático, se evaluó las respuestas de la función pulmonar a las concentraciones de teofilina en los extremos del rango terapéutico: Bajas (10 ug/ml) versus altas (20 ug/ml). Los resultados del estudio indicaron que no existían diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a el apareamiento de efectos colaterales; pero las concentraciones plasmáticas de teofilina cerca de los 20 ug/ml mostraron una definitiva ventaja en el tratamiento de la enfermedad bronquial obstructiva.

La administración de aminofilina nunca debe ser por cateter venoso central, porque se elevan las concentraciones de la droga en el corazón lo que puede ser causa de fatalidades. (34)

La aminofilina siempre debe ser administrada en una vena periférica por un espacio de por lo menos 10 a 20 minutos. Así de esta manera se protege al corazón y a otros órganos de excesiva concentración. (34)

### TOXICIDAD.

La toxicidad por teofilina causa manifestaciones neurológicas y cardíacas, y está usualmente asociada con altas concentraciones séricas de la droga. (38)

Algunos de los factores predisponentes que inducen a la toxicidad por teofilina incluyen: Tasas rápidas de infusión, obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo, tabaquismo y disfunción hepática. (12, 38)

Las muertes más frecuentemente reportadas son en niños que han recibido dosis de adulto comúnmente administra-

das en forma de supositorios. El empleo de preparados rectales de aminofilina en niños ha motivado diversas complicaciones, que incluyen la muerte, se administran grandes dosis sin percatarse de ello, la absorción es errática y ocurre acumulación de la droga. Los supositorios deberán usarse con precaución si acaso se usan y nunca se recetarán a lactantes pequeños. (26) (58)

Irritabilidad, vómitos, convulsiones y pérdida de la conciencia es el curso común en muchos casos por intoxicación. (58)

En un estudio reportan que las convulsiones se presentan cuando el paciente tiene altas concentraciones séricas de teofilina con una media de 54 ug/ml (58). Sin embargo, en otros estudios subrayan que cuando las concentraciones de teofilina alcanzan 40 ug/ml se presentan las convulsiones (34, 55). Altas concentraciones conducen a seria toxicidad la cual puede ocurrir sin signos de advertencia (38, 60). Rasgos clínicos que incluyen sobredosis de teofilina incluyen dolor abdominal, hipotensión, hematemesis, taquiarritmias, náuseas y vómitos (8). En un estudio reciente (15), señalan los autores que observaron a un paciente con erosión esofágica secundaria a una preparación de teofilina de liberación prolongada. (15)

En los pacientes que han ingerido preparaciones de liberación lenta, una simple y temprana determinación de teofilina plasmática no refleja con exactitud el grado de intoxicación, y el médico puede no sospechar la potencial gravedad de la sobredosis. (8)

Una marcada hipokalemia es una frecuente complicación pasajera de el envenenamiento por teofilina. Esta hipokalemia puede ser un factor mayor en la genesis de las convulsio-

nes (8). Sin embargo, en otro estudio (41), los autores señalan que ya se ha demostrado que la aminofilina y la teofilina disminuyen el flujo sanguíneo y la tensión de O<sub>2</sub> en el cerebro. El mecanismo por el cual la teofilina induce anoxia cerebral ha sido citado como causa probable de las convulsiones; las cuales ocurren a concentraciones excesivas de teofilina. (37, 41)

El tratamiento de la intoxicación por teofilina consiste en la interrupción de la administración de la droga. En una taquicardia severa un bloqueador beta selectivo puede ser dado. Las convulsiones pueden ser controladas con diazepam. (34)

Las medidas de soporte intensivas incluyen frecuentes monitorizaciones del estado de los electrolitos; corrección de la hipokalemia, lo cual puede obviar la necesidad de la hemoperfusión extracorporea.

Miles Weinberger recomienda la rutina del uso de la hemoperfusión con carbón activado cuando las concentraciones séricas excedan de 60 ug/ml en ausencia de evidencia clínica de seria toxicidad, y sugiere que la medida debe ser considerada cuando las concentraciones séricas se encuentren entre los 40 a 60 ug/ml. La cual debe ser repetida cada 2 horas. (59)

Más recientemente, Park, et al, sugirieron que los pacientes con niveles plasmáticos de teofilina entre los 30 y 60 ug/ml deberían ser sometidos a hemoperfusión, si en adicción, ellos estaban arriba de los 60 años, tenían enfermedad significativa del hígado o si padecían de insuficiencia cardíaca congestiva. También incluía en esta categoría a los pacientes que tenían una vida media de teofilina mayor de 24 horas. En

el paciente angustiado por vómitos severos, resistente a los antieméticos, la hemoperfusión debe ser considerada. (8)

## MEDICION DE TEOFILINA.

Existen diversos métodos para determinar las concentraciones séricas de teofilina en sangre, entre las que podemos citar: Extracción solvente y cuantificación espectrofotométrica, cromatografía líquida de gas, cromatografía de alta presión, cromatografía de fase líquida y radioinmunoensayo. (40, 58)

Nos dedicaremos a comentar sobre el método de cuantificación espectrofotométrica. Este método fue publicado en el año de 1949, por los investigadores Schack y Waxler. Desde entonces ha sufrido variaciones y ha sido ampliamente utilizado (29, 31, 32, 40, 43, 58, 62, 68). Este método ha mostrado recientemente una ventaja favorable sobre el método de cromatografía líquida de alta presión. (43)

El método de Schack y Waxler efectúa lecturas de absorbancia a 275 y 310 nanometros en la longitud de onda de la luz ultravioleta. El método de Peter Atkow es una variante del método de Schack y Waxler y efectúa lecturas de absorbancia a 280 y 300 nanometros. (58)

Existen algunas drogas que pueden interferir con la lectura de las absorbancias, dando falsas elevaciones o lecturas falsamente bajas. Entre ellas tenemos: Furosemida, probenecid, fenilbutazona, sulfonamida, acetaminofen, barbitúricos y fenitoina. (36, 46, 58)

La hiperuricemia da falsas elevaciones de la concentra-



ción sérica por interferencia en la absorvancia. (58)

El café, el té, la cocoa, la teobromina y la coca co la también elevan las lecturas en menos de 3ug/ml. (31, 36, 43, 58)

Las estimaciones de la concentración sérica deben efectuarse cada 6 a 12 meses dependiendo de la tasa de crecimiento de el niño. Para efectuar determinaciones de la concentración sérica se acostumbra sacar sangre 1 a 2 horas después de ingerir el fármaco; y 4 a 6 horas después de un pre parado de liberación lenta. (26, 61)

Reportes de una relativa relación lineal constante entre las concentraciones de teofilina en saliva y en suero han sido apoyadas por diversas investigaciones (14, 22, 29). Sin embargo, la rutina del empleo de la medición de teofilina en saliva como sustituto no puede ser recomendada para uso general, en esta fecha. (58)

## METODOLOGIA

El presente estudio se efectuó prospectivamente en la consulta externa de la pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

De los pacientes que asisten a la clínica de Neumología, se escogió una muestra de 50 pacientes al azar. Dicha recolección se hizo mediante el empleo de la tabla de números aleatorios.

Los niños que se incluyeron en el presente estudio llevaron las siguientes características: Estar comprendidos entre las edades de 0 a 2 años, de uno u otro sexo, con diagnóstico de asma bronquial y que se encontraron bajo tratamiento con teofilina por vía oral, con un mínimo de 3 días de trata miento, sin importar si estaban tomando otros medicamentos - broncodilatadores.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaron fiebre, que estuviesen tomando antibióticos del grupo macrolido, que padeciesen de insuficiencia cardíaca congestiva o de enfermedad hepática severa. A los pacientes que no se les efectuó las muestras completas también se les excluyó del estudio.

A cada niño se le efectuó una "Encuesta Clínica Tera péutica", en la cual se anotaron los siguientes parámetros: - Edad, nombre; peso, el cual es importante porque la teofilina se da en base a Kg de peso, se anotó también la tempera tura, porque la elevación de la temperatura altera el metabolismo de la teofilina. Se auscultó el corazón para descartar que existiese alguna alteración cardíaca. Igualmente se aus-

cultó los pulmones para determinar clínicamente si el paciente presentaba broncoespasmo. En la encuesta también se anotaron otros medicamentos broncodilatadores que se le estaba administrando al paciente, tomando en cuenta la posología y la vía de administración que se utilizó.

A cada niño se le extrajo una muestra de 5 cc a las 8:00 A.M. y una segunda muestra de 5 cc a las 12:00 A.M. Las muestras se centrifugaron y del plasma obtenido se procedió a cuantificar los niveles séricos de teofilina. Por medio del método de Peter Atkow, el cual es una variante del método de Schack y Waxler. (38). 24 horas previas a la toma de la muestra, los pacientes no habían ingerido café, té, chocolate o bebidas de cola.

El método de Peter Atkow se describe en la siguiente página.

## TEOFILINA

### Reactivos:

Cloroformo / Isopropanol (95/5)

Buffer de Fosfato 0.5 M, ph 7.4

2.30  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$

200 MI

11.83  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

$\text{NaOH}$  0.1 M ( 4 grs / L )

$\text{NH}_4\text{Cl}$  2.0 M (26.74 grs — 250 ml)

PATRON CONCENTRADO: 10 mg de Teofilina en 10 ml de Metanol-Refrigerar

PATRON DE TRABAJO: (10 ug/ml) 1 ml del patrón concentrado a 100 ml con suero o plasma libre de droga. Estable por 6 meses en refrigeración.

### PROCEDIMIENTO.

- 1.- en embudo de separación de 60 ml, colocar 2 ml de suero, 2 ml de Buffer de fosfato y 30 ml de la mezcla Cloroforme / isopropanol.
- 2.- Agitar suavemente por 5 minutos y filtrar a través del papal de Whatman No. 1.

3.- a 25 ml del filtrado añadir 3 ml de  $\text{NaHO}$  0.1 M y agitar mecánicamente en vortex por 60 segundos. Permitir que se separen las fases.

4.- Tomar 2 ml de la capa acuosa superior y añadir 0.1 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  2 M

5.- Efectuar lectura contra blanco de muestra (2 ml de  $\text{NaOH}$  0.1 M + 0.1 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  2 M) a 280 y 300 nm.

6.- Cálculos:

$$\frac{\text{DOM 280} - \text{DOM 300}}{\text{D.OST 280} - \text{DOST 300}} \times \text{valor del St} = \text{ug/ml de teofilina}$$

VALORES TERAPEUTICOS NORMALES: 5 a 20 ug / ml.

Referencia: Clin - chem 21/10 1518-1520

## PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

# CUADRO No. 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA ESTUDIADA EN LA CONSULTA EXTERNA DEL DEPTO. DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA DEL IGSS.

EDAD (MESES)	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMENINO	
0 - 06	3	0	3
7 - 12	11	3	14
13 - 18	10	4	14
19 - 24	12	7	19
TOTAL	36	14	50

En este cuadro podemos observar, que el total de la muestra estudiada es de 50 pacientes, correspondiendo 36 casos (72%) al sexo masculino y 14 casos (28%) al sexo femenino.



CUADRO No. 2

RELACION ENTRE EL NUMERO Y PORCENTAJE  
DE LOS NIVELES SERICOS DE TEOFILINA

NIVEL SERICO ( ug/ml )	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE %
0 - 09	43	86.00 %
10 - 20	07	14.00 %
20	00	00.00 %
TOTAL	50	100.00 %

En este cuadro se puede observar que solamente 7 pacientes (14%) se encuentran dentro del rango terapéutico (10-20 ug/ml). Además 43 pacientes (86%) presentan niveles subterapéuticos. Ninguno de los pacientes sobrepasó el umbral tóxico de 20 ug/ml.

CUADRO No. 3

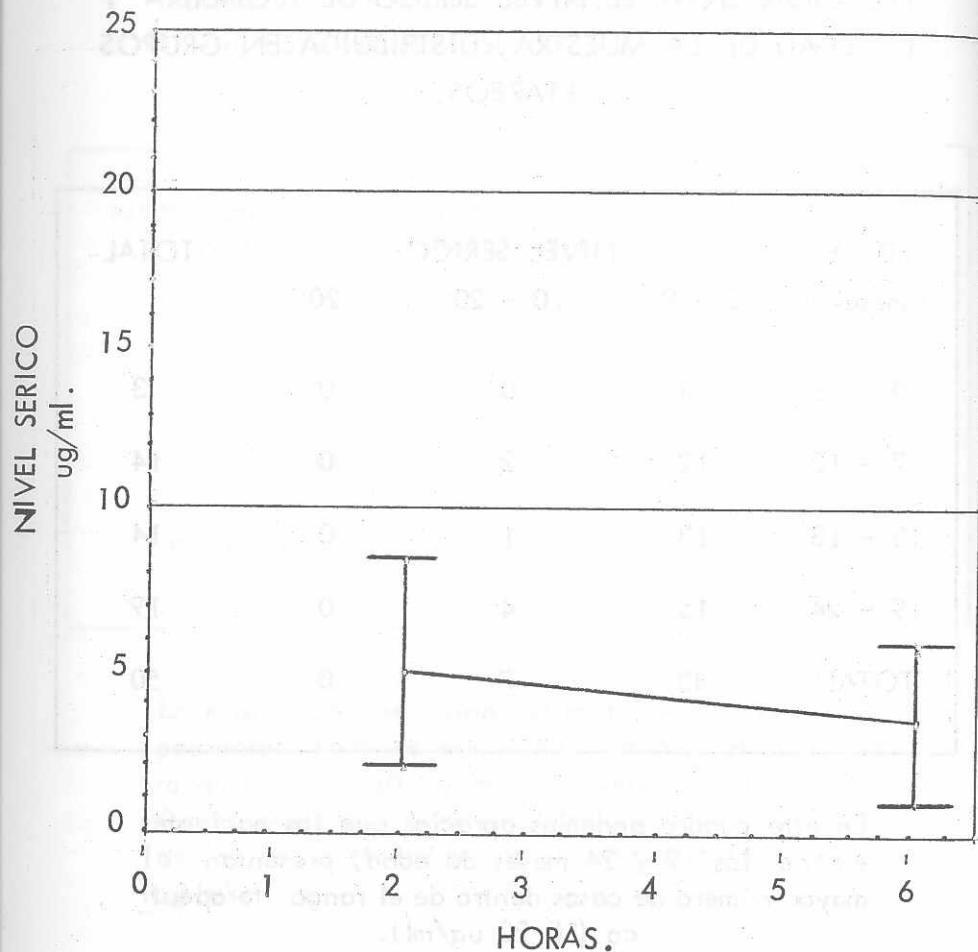
RELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DE TEOFILINA Y  
LA EDAD DE LA MUESTRA, DISTRIBUIDA EN GRUPOS  
ETAREOS.

EDAD ( meses )	NIVEL SERICO			TOTAL
	0 - 9	10 - 20	20	
0 - 6	3	0	0	3
7 - 12	12	2	0	14
13 - 18	13	1	0	14
19 - 24	15	4	0	19
TOTAL	43	7	0	50

En este cuadro podemos apreciar que los pacientes entre los 19 y 24 meses de edad, presentan el mayor número de casos dentro de el rango terapéutico (10-20 ug/ml).

FIGURA No. 1

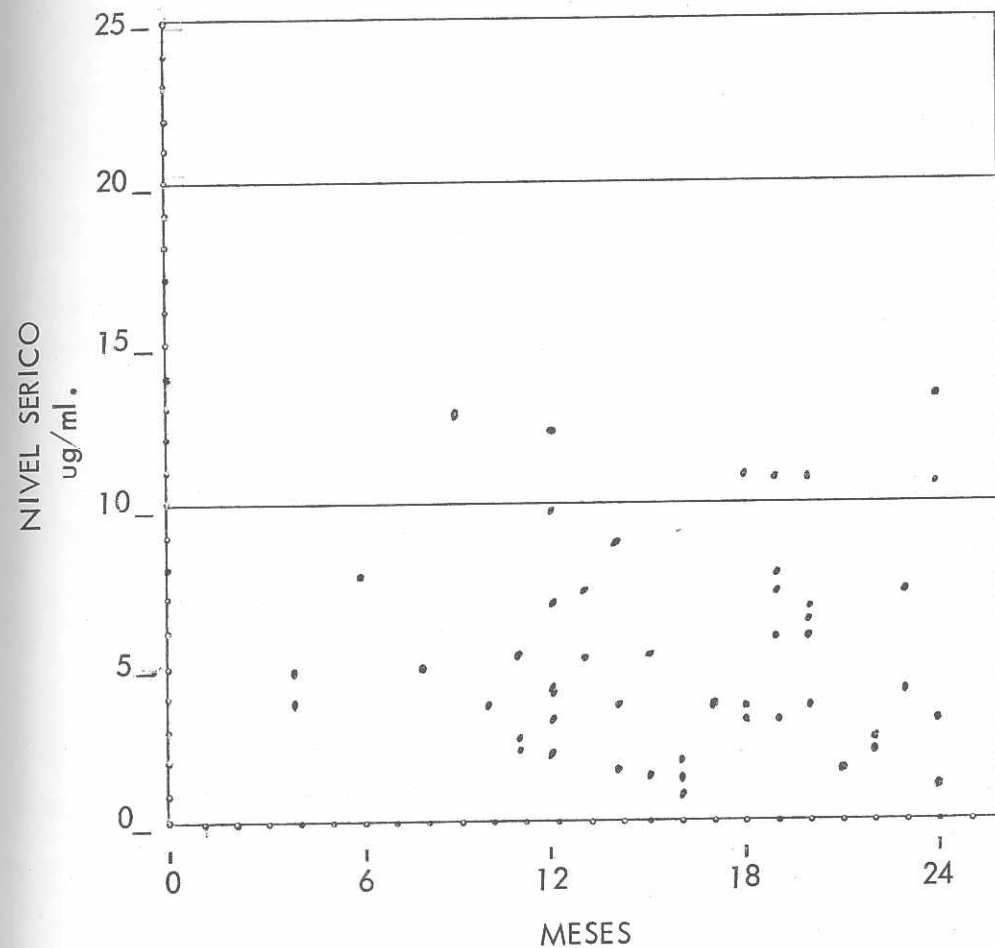
CONCENTRACION MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS NIVELES SERICOS DE TEOFILINA, A LAS 2 Y 6 HORAS DESPUES DE LA INGESTION DE LA DROGA.



En esta gráfica se puede apreciar el valor medio del nivel sérico de teofilina a las 2 horas (5.2 ug/ml  $\pm$  DS 3.26) y a las 6 horas (3.5 ug/ml  $\pm$  DS 2.63) de haber ingerido la xantina.

FIGURA No. 2

RELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE TEOFILINA Y LA EDAD DE LOS PACIENTES.



En esta gráfica podemos observar una amplia variabilidad en la distribución de los niveles séricos de teofilina. Se puede notar además que solamente 7 pacientes (14%) se encuentran dentro del rango terapéutico.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este trabajo podemos observar que se estudió una muestra de 50 pacientes, de los cuales 36 casos (72%) pertenecen al sexo masculino y 14 casos (28%) corresponden al sexo femenino. En una relación hombre:mujer de 2.5:1, lo cual concuerda con lo señalado por la literatura en lo referente a la presentación del sexo en los niños asmáticos antes de la pubertad.

La muestra de los pacientes mostró ser bastante uniforme, puesto que las edades oscilaron entre 4 y 24 meses, con una media de 15.7 meses ( $\pm$  DS 5.5). Y el peso osciló entre 13 y 28 libras, con una media de 20.4 libras ( $\pm$  DS 3.9). Al momento de efectuar el estudio todos los pacientes estaban recibiendo teofilina por vía oral a una dosis de 5 mg por Kg de peso cada 6 horas. (todos los productos de teofilina eran de la misma casa comercial).

Respecto a las determinaciones de teofilina sérica, señalaremos que se obtuvieron 2 muestras sanguíneas, la primera de ellas a las 2 horas y la segunda a las 6 horas de haber ingerido la xantina.

Comentaremos inicialmente la primera muestra (la de las 8:00 A.M.) Los resultados muestran una amplia variabilidad en los niveles séricos de teofilina, puesto que el nivel más bajo fue de 0.7 ug/ml y el nivel más alto fue de 13 ug/ml. Lo cual concuerda con lo señalado por diversos autores (13, 18, 26, 34, 36), quienes señalan que existe una marcada variabilidad en el metabolismo y farmacocinética de la teofilina entre los diferentes sujetos.

Respecto al rango considerado como terapéutico (10 a 20 ug/ml) se encontró que solamente 7 pacientes (14%) se encontraban dentro del nivel terapéutico. Y el resto de los casos: 43 pacientes (86%) alcanzaron niveles subterapéuticos.

El valor del nivel sérico medio fue de 5.2 ug/ml ( $\pm$  DS 3.26), a pesar de que este valor es considerado por la mayoría de los autores (1, 15, 19, 34, 44, 53, 60) como un nivel subterapéutico, el 96% de los pacientes no presentaron broncoespasmo por auscultación pulmonar. Ya que solamente 2 pacientes presentaron sibilancias (con niveles séricos 2.8 y 2.5 ug/ml respectivamente). Los cuales estaban siendo manejados con ventolin 1 mg cada 8 horas, además de la teofilina.

Sin embargo, es reconocido por algunos autores (43), - que dosis tan bajas como 4 a 5 ug/ml causan mejoría en el volumen espiratorio forzado del 1 segundo (VEF<sub>1</sub>), la capacidad vital y en la resistencia a la vía aérea.

De los pacientes que se encontraron dentro del rango terapéutico, una niña estaba ingiriendo teofilina de acción prolongada, era la única persona del estudio que se encontraba bajo tratamiento con este tipo de teofilina de liberación lenta, pues todos los demás pacientes se encontraban tomando teofilina de acción corta. El nivel sérico de la niña fue de 13 ug/ml.

En lo que respecta a la segunda muestra (12:00), observamos que la concentración media de teofilina fue de 3.5 ug/ml ( $\pm$  DS 2.63). Además en esta muestra únicamente el 4% de los pacientes se encontró dentro del rango terapéutico. Lo cual se explica por el hecho de que la gran mayoría de los niños estaban ingiriendo teofilina de acción corta. De los

2 pacientes que alcanzaron valores terapéuticos a las 6 horas de haber ingerido el fármaco, uno de ellos corresponde a la niña que se encontraba bajo tratamiento con teofilina de acción prolongada.

Además, ninguno de los pacientes sobrepasó el umbral tóxico de los 20 ug/ml, lo cual coincide con la sintomatología clínica, puesto que no se observaron síntomas de toxicidad por teofilina en los pacientes. Esto concuerda con lo que señala la literatura (1, 19, 15, 34, 38, 53), que mientras no se pase de los 20 ug/ml el paciente no presentara síntomas de toxicidad (náuseas, vómitos, convulsiones, coma).

## CONCLUSIONES

- 1.- Con una dosis de teofilina de 5 mg por Kg de peso ad ministrada cada 6 horas, solamente el 14% de los pacien-tes alcanzaron niveles séricos terapéuticos. (10 a 20 - ug/ml ).
- 2.- Ninguno de los pacientes del estudio sobrepasó el um-  
bral tóxico de los 20 ug/ml.
- 3.- Con una media de nivel sérico de teofilina de 5.2 ug/  
ml ( $\pm$  DS 3.26), el 96% de los pacientes mostró ausen  
cia clínica de broncoespasmo.
- 4.- Por vía oral, los niveles séricos de teofilina obtenidos  
muestran una variabilidad considerable.



## RECOMENDACIONES

- 1.- Efectuar dosificación de niveles séricos de teofilina en los pacientes asmáticos que presenten mayor inestabilidad en la función pulmonar.
- 2.- Iniciar estudios para determinar las dosis de teofilina - que logren llevar a nuestros pacientes a los límites terapéuticos de la concentración sérica de teofilina.

## RESUMEN

El asma bronquial como todas las enfermedades atópicas, se puede controlar pero no curar.

Actualmente se considera a la teofilina como la droga de primera elección en el tratamiento del asma.

Se sabe por diversos estudios, que la concentración sérica de teofilina esta directamente relacionada con la estabilización de la hiperactividad de las vías aéreas. A niveles séricos de 10 a 20 ug/ml se logra una óptima broncodilatación y se minimizan los riesgos de los efectos tóxicos.

El presente estudio se realizó para determinar si los niños de la clínica de neumología pediátrica de la consulta externa del Hospital General del I.G.S.S., con diagnóstico de asma y bajo tratamiento con teofilina por vía oral mantenían concentraciones séricas terapéuticas de la droga.

Se escogió una muestra al azar de 50 pacientes entre los 0 y 24 meses, con diagnóstico de asma y que estuvieran bajo tratamiento con teofilina por vía oral. Se les efectuó 2 determinaciones de la concentración sérica. Las mediciones de la concentración sérica se efectuaron en el laboratorio de bioquímica y en el laboratorio Multidisciplinario de fase II de la fac. de C.C.M.M. de la USAC, mediante el empleo de el método de Peter Atkow.

De los casos estudiados el mayor porcentaje correspondió a los hombres (72%). En una relación hombre:mujer de 2.5;1.

Respecto a los niveles séricos, estos mostraron una am-

plia variabilidad, puesto que el nivel más bajo fue de 0.7 ug/ml y el más alto fue de 13 ug/ml. De los 50 pacientes estudiados, solamente 7 pacientes mostraron límites terapéuticos y el resto (43 casos) alcanzaron límites subterapéuticos.

El valor del nivel sérico medio fue de 5.2 ug/ml ( $\pm$  DS 3.26) a pesar de lo cual el 96% de los pacientes no presentaron broncoespasmo por auscultación pulmonar. Además, ninguno de los pacientes sobrepasó el umbral tóxico de los 20 ug/ml.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Adinoff, A. et al. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983 Aug 4; 309(5):265-268
- 2.- Arango, L. et al. Efectividad y seguridad del dipropionato de beclometasona en el asma bronquial. *Revista de el Colegio Médico de Guatemala* 1980 Dic; 31:58-64
- 3.- Aubier, M. et al. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981 July 30; 305(5):249-252
- 4.- Arellano, M. **Cuidados intensivos en pediatría.** 2 ed. México, Interamericana, 1981. 282 pp. (pp. 43-94)
- 5.- Arnold, A. et al. The speed of onset and severity of acute severe asthma. *Br J Dis Chest* 1982 April; 76(4):157-163
- 6.- Avner, Sandford. Broncodilatadores adrenergicos beta. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1975 Feb; 1:131-141
- 7.- Becker, A. The bronchodilator effects and pharmacokinetics of caffeine in asthma. *N Engl J Med* 1984 - March 22; 310(12):743-746
- 8.- Buckley, B. Theophylline poisoning. *Lancet* 1983 Sep 10; 2(8350):618

- 9.- Campbell, M. Cimetidine decreases theophylline clearance. *Ann Inter Med* 1981 July; 95(1):68-69
- 10.- Denning, et al. Further problems with theophylline. - *Lancet* 1984 Jan 28; 1(8370):223
- 11.- Douglas, William. Cromolin sodico. En: Goodman L. y A. Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5 ed. México, Interamericana, 1978. - 1412 pp. (pp. 506)
- 12.- Eason, J. et al. Theophylline toxicity. *Lancet* 1983 Oct 8; 2(8354):850
- 13.- Ellis, E. et al. Pharmacokinetics of the theophylline in children with asthma. *Pediatrics* 1976 Oct; - 58(4):542-547
- 14.- Eney, R. Compliance of chronic asthmatics with oral administration of theophylline as measured by serum and salivary levels. *Pediatrics* 1976 April; 57(4):513-517
- 15.- Enzenauer, R. et al. Esophageal ulceration associated with oral theophylline. *N Engl J Med* 1984 Jan 26; 310(4):261
- 16.- Falliers, C. et al. Profilaxia con cromoglicato disódico. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1975 Feb; 1:154-147
- 17.- Feldman, C. et al. Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. *Pediatrics* 1980 Dec; 66(6):956-962

- 18.- Fox, J. et al. Theophylline blood levels as guide to intravenous therapy in children. *Am J Dis Child* 1982 Oct; 136(10):828-930
- 19.- Guyatt, G. et al. Relation of oral dose of oxitripline to serum theophylline level. *Can Med Assoc J* - 1981 Dec 15; 125(12):1336-1338
- 20.- Isles, A. et al. Combined beta agonist and methylxanthines in asthma. *N Engl J Med* 1983 Aug 18; 309(6):432
- 21.- Kempe, H. et al. *Diagnóstico y tratamiento pediátrico*. 3 ed. México, Interamericana, 1978. 1248 p. (pp. 993-997)
- 22.- Koysooko, R. et al. Relationship between theophylline concentration in saliva of man. *Clin Pharmacol Ther* 1974 Jan; 15(4):454-460
- 23.- Labonitz, E. Placental theophylline in pregnant asthmatics. *JAMA* 1982 Feb 12; 247(6):786-788
- 24.- Lackner, T. Theophylline Levels. *N Engl J Med* 1981 July 30; 305(5):286-287
- 25.- La Force, C. et al. Effect of erythromycin on theophylline clearance in asthmatic children. *J Pediatr* 1981 July; 99(1):153-156
- 26.- Landau, L. Valoración y asistencia del asma en pacientes externos. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1979 Agosto; 3:579-598



- 27.- Lehr, D. et al. More on combined beta agonist and methylxanthines in asthma. *N Engl J Med* 1983 Dec 22; 309(5):1581
- 28.- Levinson, H. et al. Asma. Conceptos actuales. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1974 Nov; 4: 952-967
- 29.- Levy, G. et al. Indirect plasma theophylline monitoring in asthmatic children by determination of theophylline concentration in saliva. *Pediatrics* 1974 June; 53(6): 873-876
- 30.- Mackay, A. et al. Action of intravenously administered aminophylline on normal airways. *Am Rev Respir Dis* 1983 May; 127(5):609-613.
- 31.- Masselli, R. et al. Pharmacologic effects on intravenously administered aminophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1970 May; 76(5):777-782
- 32.- Mitenko, P. et al. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973 Sep 20; 289(12): 600-603
- 33.- Nelson, W. et al. *Tratado de pediatría*. 7 ed. México, Salvat, 1980. t 2 (pp. 523-528)
- 34.- Nils, S. et al. Drugs in the treatment of asthma. *Journal International Enciclopedia of Pharmacology and Therapeutics* 1978 Jan; 1(1): 379-440
- 35.- Peña, J. et al. Individualization of dosage for oral theophylline therapy. *J Pediatr* 1982 Jan; 100(1): 169-170

- 36.- Pisit, R. et al. Aminophylline therapy in children: Guidelines for dosage. *J Pediatr* 1977 Aug; 91(2): 325-330
- 37.- Richie, J. Estimulantes del sistema nervioso central: - las xantinas. En: Goodman L. y A. Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5 ed. México, Interamericana, 1978. 1412 p. (pp. 309-318)
- 38.- Russo, M. Management of theophylline intoxication - with charcoal column hemoperfusion. *N Engl J Med* 1979 Jan; 300(1):24-26
- 39.- Salpuveda, R. Asma bronquial sus bases y su diagnóstico. *Rev Med Child* 1981 Nov; 109(4):757-761
- 40.- Schack, J. et al. An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 Jan; 97(1):238-291
- 41.- Schaa, J. The influence of corticosteroids and theophylline on cerebral function. *Chest* 1982 Aug; 82(2): 181-184
- 42.- Schuger, J. et al. The treatment of acute asthmatic attack with oral alcohol-water solution of theophylline. *Am J Med Sci* 1957 July; 234(1):28-30
- 43.- Senior, R. et al. Individualization. Clinical experience with theophylline. *JAMA* 1976 May 3; 235(18): 1983-1986

- 44.- Shapiro, G. et al. Individualization of theophylline dosage using a single serum sample following a test dose. *Pediatrics* 1982 Jan; 69(1):70-73
- 45.- Simmons, K. caffeine opens airways for asthmatics. *JAMA* 1984 Jan 27; 251(4):441
- 46.- Sodeman, W. et al. *Fisiopatología clínica*. 5 ed. México, Interamericana, 1978. 952 pp. (pp.424-435)
- 47.- Soyka, L. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol* 1979 March; 6(1):37-49
- 48.- Tabachnik, E. et al. Sustained-release theophylline: a significant advance in treatment of childhood asthma. *J Pediatr* 1982 March; 100(3):489-492
- 49.- Thomas, S. et al. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982 July; 126(1):46-50
- 50.- Tomris, T. Methylxanthines in apnea of prematurity. *Clin Perinatol* 1979 March; 6(1):87-105
- 51.- Vallner, J. et al. Effect of PH on the binding of theophylline to serum proteins. *Am Rev Respir Dis* 1979 Feb; 120(1):83-86
- 52.- Vozeh, Samuel. et al. Theophylline serum concentration and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction: The optimal use of intravenously administered aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1982 Feb; 125(2):181-184

- 53.- Warren, J. Theophylline concentrations and posture. *Lancet* 1983 Oct 8; 2(8354):850
- 54.- Webb-Johnson, D. et al. Bronchodilator therapy. *N Engl J Med* 1977 Sep 1; 297(9):476-482
- 55.- Weinberger, M. Theophylline for treatment of asthma. *J Pediatr* 1978 Jan; 92(1):1-7
- 56.- Weinberger, M. Guidelines for avoiding theophylline overdose. *N Engl J Med* 1979 May 24; 300(21):1217
- 57.- Weinberger, M. Slow-release theophylline: Rationales and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983 March 31; 308(13):760-764.
- 58.- Weinberger, M. et al. Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacokinet* 1978 July; 3(1):293-313
- 59.- Weinberger, M. Treatment of theophylline overdose. *J Pediatr* 1983 Dec; 103(6):1004
- 60.- Weinberger, M. et al. Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis child* 1978 Sep; 132(9):876-880
- 61.- Weinberger, M. et al. Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma. *J Pediatr* 1978 Jan; 92(1):125-130
- 62.- Weinberger, M. et al. Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 1974 March; 84(3):421-427

- 63.- Weinberger, M. et al. Theophylline disposition in infancy J Pediatr 1981 Jan; 98(1):158-160
- 64.- Westerfield, B. et al. The relationship between arterial blood gases and serum theophylline clearance in critically ill patients. Am Rev Respir Dis 1981 July; 124(1):17-20
- 65.- Wolfe, J. et al. Bronchodilator effects of terbutaline and aminophylline alone and in combination in asthmatic patients. N Engl J Med 1978 Feb 16; 298(7):363-367
- 66.- Woodcock, A. et al. Theophylline prescribing, serum, concentrations and toxicity. Lancet 1983 Sep 10; 2(8350):610-612
- 67.- Wood, J. et al. An explanation of circadian rhythm for the theophylline and other drugs. Lancet 1983 Sep 3; 2(8349):570
- 68.- Zaske, D. et al. Oral aminophylline therapy. JAMA 1979 April 4; 237(14):1453-1455

no Bo  
*Guatemala*  
 Universidad de San Carlos de Guatemala  
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
 OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS  
 DE LA SALUD  
 (C I C S)

INFORME:

Dr. Oscar A. Amado  
 ASESOR.

Dr. OSCAR AMILCAR AMADO A.  
 CLAVE 2527

SATISFECHO:

Dr. Roberto Maselli Ferras.  
 REVISOR.

Dr. Roberto Maselli P.  
 MEDICO Y CIRUJANO  
 Col. No. 963

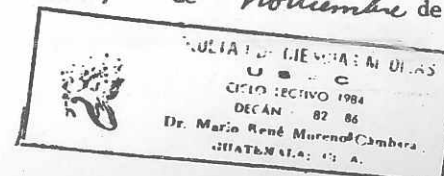
BADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambará  
 DECANO  
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
 U S A C .

Guatemala, 2 de noviembre de 1984



ceptos expresados en este trabajo  
 responsabilidad únicamente del Autor.  
 to de Tesis, Artículo 44).