

Teofilinas de liberación sostenida de 12 y 24 horas. Estudio comparativo

M. Vendrell, X. Muñoz, J. de Gracia, L. Pou*, F. Morell, A. Anguera y C. Mayordomo

Servicio de Neumología. *Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

El objetivo de este trabajo ha sido comparar en pacientes asmáticos una teofilina de acción sostenida de administración cada 24 horas con las de administración cada 12 en relación a: la estabilidad clínica y funcional respiratoria, los efectos secundarios y las dosis requeridas en función de la tolerancia clínica y las concentraciones plasmáticas.

Se seleccionaron pacientes con asma bronquial en fase estable que seguían tratamiento con teofilinas de 12 horas. Cada sujeto recibió teofilinas de 12 y de 24 horas en un estudio prospectivo, cruzado y con datos apareados durante períodos de 15 días. Se evaluaron las dosis de teofilinas, teofilinemia, evolución clínica y funcional respiratoria, y los efectos secundarios.

Se incluyeron 20 casos. No hubo diferencias notables en las dosis medias de teofilina por kilogramo de peso requeridas para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas entre los 2 tratamientos (tratamiento A: $9,36_1 \pm 1,88$ mg/kg/día, tratamiento B: $9,6 \pm 1,7$ mg/kg/día). La teofilinemia media en el momento previo a la administración de la siguiente dosis fue menor con las teofilinas de 24 horas, pero dentro de los márgenes terapéuticos (tratamiento A: $7,31 \pm 2,27$ µg/ml; tratamiento B: $10,66 \pm 2,86$ µg/ml; $p = 0,002$). No hubo diferencias en los efectos secundarios tras el periodo de ajuste ni en el FEV₁ al finalizar cada periodo de tratamiento. El flujo espiratorio máximo se mantuvo estable durante todo el estudio.

En los pacientes asmáticos, las teofilinas retardadas de 24 horas en relación a las de 12 horas, consiguieron con dosis similares concentraciones plasmáticas terapéuticas durante las 24 horas del día.

Palabras clave: Teofilina retardada. Asma bronquial.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 397-402

Introducción

La teofilina ha sido uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento del asma en los últimos 50 años. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de su acción, estudios recientes han demostrado que, además

A comparison of 12 and 24 hours sustained-release theophylline formulas

To compare 24-h and 12-h delayed-release theophylline in asthmatic patients, in terms of clinical stability and respiratory function, side effects and required dose, clinical tolerance and plasma concentrations.

Patients with bronchial asthma in stable phase taking theophylline every 12 h were selected. Each patient received 12-h (treatment A) and 24-h (treatment B) theophylline formulas in a prospective, cross-over study with paired data for periods of 15 days. We evaluated theophylline doses, blood levels, clinical course, lung function and side effects.

Twenty patients were enrolled. No significant differences between the two treatments were observed in mean dose of theophylline per kg body weight required to obtain therapeutic plasma concentrations (treatment A: 9.36 ± 1.88 mg/kg/day; treatment B: 9.6 ± 1.7 mg/kg/day). Mean blood level just before administration of a the next dose was lower with the 24-h formula, but still within therapeutic margins (treatment A: 7.31 ± 2.27 µg/ml; treatment B: 10.66 ± 2.86 µg/ml; $p = 0.002$). There were no differences in side effects after the adjustment period or in FEV₁ after each treatment period. Peak expiratory flow remained stable during the study.

The 24-h delayed release theophylline formula was similar to the 12-h formula in dose required by asthmatic patients and in therapeutic plasma concentrations throughout the day.

Key words: Delayed-release theophylline. Bronchial asthma.

del efecto broncodilatador, posee un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que pueden apreciarse incluso a dosis bajas¹⁻⁴. Su uso ha disminuido con la aparición de nuevas medicaciones antiastmáticas como los estimulantes betaadrenérgicos, que tienen una acción broncodilatadora más potente e inmediata, y los corticoides por vía inhalada que poseen un potente efecto antiinflamatorio⁵.

En la actualidad las teofilinas se recomiendan en el asma moderada-grave⁶⁻⁸ y para el control de los sínto-

Correspondencia: Dra. M. Vendrell. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. P.^o Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: 18-12-95; aceptado para su publicación: 5-3-96.



mas nocturnos⁸⁻¹² ya sea ante el fracaso de otras medidas terapéuticas (corticoides, betamiméticos) o como complemento de las mismas. En cuanto al tratamiento del asma leve o moderada-grave en niños¹³, un amplio estudio multicéntrico, en el que se compara el efecto de la beclometasona con el de la teofilina, ha demostrado que esta última es también efectiva en estos pacientes.

Uno de los principales aspectos a tener en cuenta en el tratamiento con xantinas es el estrecho margen existente entre las concentraciones plasmáticas terapéuticas y las que dan lugar a efectos tóxicos¹⁴⁻¹⁷. A ello se debe añadir la amplia variabilidad interindividual en su cinética (absorción, metabolización y eliminación)^{8,18,19} y la susceptibilidad de ésta a modificarse por la ingesta alimentaria²⁰, la interacción con otros fármacos, la presencia de hábitos tóxicos (tabaquismo, enolismo) y la interacción de otras enfermedades²¹. Por todo ello es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas de teofilina en cada individuo^{18,22}.

Por otra parte, el cumplimiento en la toma de la medicación es un problema importante en el tratamiento de las enfermedades crónicas; en la enfermedad obstructiva crónica el cumplimiento es bajo cuando se utilizan fármacos por vía inhalatoria, incluso cuando se administran en estudios controlados la adherencia es sólo del 15%²³. Este cumplimiento es superior con las teofilinas que con los corticoides inhalados y, dentro de las teofilinas, con las retardadas de 12 horas^{18,19,24,25}.

Recientemente han aparecido en el mercado teofilinas con acción sostenida que permiten la administración de una única dosis al día²⁶⁻²⁸. Entre las ventajas que aportan estas teofilinas destacan la de facilitar la administración, lo que podría mejorar el cumplimiento, así como la consecución de concentraciones plasmáticas terapéuticas estables durante las 24 horas, minimizando las fluctuaciones que se producen invariablemente con la toma de una nueva dosis.

El presente trabajo tiene como finalidad comparar en sujetos asmáticos una teofilina de acción sostenida de administración cada 24 horas con otra de administración cada 12 en relación a la estabilidad clínica y funcional, efectos secundarios y dosis requeridas en función de la tolerancia clínica y concentraciones plasmáticas.

Población, material y método

Población

Se seleccionaron para el estudio pacientes ambulatorios con asma bronquial en fase estable, con edades comprendidas entre 18 y 65 años, que, además de su medicación con betamiméticos y corticoides inhalados, seguían tratamiento con teofilinas con pauta de administración cada 12 horas, y que acudieron de forma consecutiva a consultas externas de neumología de nuestro hospital. Se consideró que un sujeto estaba estable cuando no había presentado ninguna reagudización en el último mes y no había requerido ingreso hospitalario en los 3 meses previos. Se excluyeron los pacientes que previamente al estudio precisaban corticoides orales diarios para su control, los que habían presentado una descompensación del asma que había requerido tratamiento con corticoides por vía oral o sistémica en el último mes, los que presentaban enfer-

medades que pudieran alterar la farmacocinética de las teofilinas²¹, así como los individuos con diabetes mellitus, glaucoma, úlcera gastroduodenal, hipertensión grave, embarazo o lactancia.

Diseño del estudio

Cada paciente recibió teofilinas de 12 horas y teofilinas de 24 horas en un estudio prospectivo cruzado y con datos apareados, después de ser asignados de forma aleatoria a uno de los 2 grupos siguientes: grupo 1: los pacientes recibieron teofilinas de 24 horas durante 15 días una vez alcanzadas concentraciones terapéuticas, seguido de teofilinas de 12 horas durante otros 15 días, y grupo 2: los enfermos recibieron teofilinas de 12 horas durante 15 días seguido de teofilinas de 24 horas durante otros 15 días (siempre tras alcanzar concentraciones terapéuticas).

Las variables estudiadas fueron: dosis de teofilinas requeridas en función de la tolerancia clínica y de las teofilinemias, concentraciones de teofilina en sangre; efectos adversos; estabilidad clínica y estado funcional del asma.

Tratamiento. Tratamiento A: teofilina retardada de 24 horas (Chantoline® Lab. Madaus Cerfarm) administrada durante 15 días una vez conseguidas concentraciones séricas terapéuticas de teofilina. Tratamiento B: teofilina retardada de 12 horas administrada durante un período de 15 días una vez conseguidas concentraciones séricas terapéuticas.

Dosis de teofilina. La dosis inicial de teofilina se calculó en relación al peso ideal del individuo (10 mg/kg/día) y posteriormente se ajustó para mantener valores de teofilinemia entre 5-15 µg/ml⁶.

Teofilinemia. A los 7 días de iniciar la dosis calculada se determinó la concentración plasmática de teofilina; ésta se realizó a las 12 y 24 horas de la administración del fármaco durante el tratamiento A y a las 12 horas en el tratamiento B. En caso de no lograr concentraciones terapéuticas se ajustó la dosis y se repitió la teofilinemia a los 7 días. Las determinaciones se realizaron por fluorinmunoanálisis²⁹.

Otros tratamientos. En todos los casos se respetó la utilización de otros fármacos para el tratamiento del asma cuando su prescripción fue previa al estudio y contribuían a mantener el asma en fase estable, sin modificar las dosis durante el estudio.

Seguimiento clínico. Al inicio del estudio y al final de cada periodo de tratamiento se realizó una valoración clínica de cada paciente que consistió en interrogar acerca del estado clínico del asma, la existencia de enfermedades intercurrentes y tratamientos requeridos. Además, cada sujeto registró en una hoja diaria de control individual el valor del flujo máximo espiratorio diurno y nocturno, anotando así mismo la aparición de crisis asmáticas, duración de las mismas, necesidad de tratamiento con betamiméticos inhalados o corticoides por vía oral y aparición de efectos secundarios (náuseas, vómitos, pirosis, síntomas neurológicos, insomnio, palpitaciones). Para la monitorización del flujo espiratorio máximo se utilizó un *mini wright peak-flow meter* (Clement Clarke International Ltd., Inglaterra), registrándose el valor máximo de 3 intentos, realizados previamente a la administración de tratamiento broncodilatador.

Pruebas de función respiratoria. Aparte del registro diario del flujo espiratorio máximo, se practicó una espirometría forzada con un espirómetro seco (MS 2000) al inicio de cada pe-

riodo de tratamiento, tras haber comprobado que la teofilinemia estaba dentro de los niveles terapéuticos y al finalizar cada uno. Se realizó según la normativa SEPAR³⁰, siempre por la mañana, retirando los broncodilatadores inhalados 8 horas antes. Los parámetros determinados fueron la FVC, FEV₁, FEV₁%, MEF 25%, MEF 50%, MEF 75%, PEF, FEF 25-75%, FEF 75-85% y CV. Los resultados se expresaron en valores absolutos y en porcentajes según los valores de referencia establecidos por la CECA³¹.

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables cualitativas se ha utilizado una prueba de homogeneidad tipo McNemar con un grado de libertad y nivel de significación de 0,05. Para las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de la t de Student o el análisis múltiple de la variancia (MANOVA).

Se consideró que hubo variabilidad en el registro del flujo espiratorio máximo para un determinado período cuando la diferencia entre la determinación diurna y la nocturna fue del 20% o superior durante 3 días o más.

Resultados

Entre junio de 1993 y marzo de 1994 se incluyeron en el estudio 20 pacientes, 14 eran mujeres y 6 varones, con una edad media de $48,9 \pm 14,72$ años (límites: 19-65). Además de teofilina, todos los casos recibían corticoides y betaadrenérgicos inhalados de forma habitual. Cinco pacientes recibían también nedocromil sódico, cuatro cromoglicato disódico y dos bromuro de ipratropio. A excepción de los betamiméticos inhalados, no se modificaron las dosis de los demás tratamientos recibidos durante todo el estudio. Los betamiméticos siempre se suspendieron 12 horas previas como mínimo a la valoración funcional. Ninguno de ellos era fumador.

Diez sujetos fueron asignados al grupo I y 10 al dos. No existieron diferencias significativas entre los grupos en relación a la edad de los pacientes, sexo y estado funcional respiratorio (tabla I). Tampoco hubo diferencias en el resto de la medicación administrada en los grupos.

Tratamientos

Tratamiento A

Las dosis requeridas oscilaron entre 375 y 750 mg/24 horas con una media de $650 \pm 125,65$ mg/24 horas (IC 95%: 591,1-708,8). La dosis media por kilogramo de peso requerida para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas fue de $9,36 \pm 1,88$ mg/kg/día (IC 95%: 8,48-10,2). La teofilinemia media a las 12 y 24 horas fue de $11,56 \pm 3,13$ µg/ml (IC 95%: 10,09-13,02) y de $7,31 \pm 2,27$ µg/ml (IC 95%: 6,2-8,3) respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En 9 pacientes fue necesario reajustar la dosis inicial con un período medio de ajuste de $10,5 \pm 4,6$ días (IC 95%: 8,3-12,6). Trece sujetos presentaron efectos adversos; sin embargo, sólo en cuatro persistieron durante todo el período de control (tabla II). Los efectos adversos que se autolimitaron en la primera semana de tratamiento fueron: pirosis en 3 pacientes, cefalea en

TABLA I
Características de los grupos de estudio

	Grupo 1 n = 10	Grupo 2 n = 10	p
Edad (años)	$48,8 \pm 13,6$	$49,0 \pm 16,4$	NS
Sexo (mujeres)	7	7	NS
FEV ₁ (porcentaje)	$78,4 \pm 25,7$	$80,1 \pm 28,6$	NS

NS: no significativo (prueba de la t de Student).

TABLA II
Efectos secundarios tras alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas

	Tratamiento A	Tratamiento B	p
	n = 20		
Efectos secundarios	4	4	NS
Pirosis	3	2	
Náuseas/vómitos	1	0	
Temblor	0	1	
Insomnio	0	1	

NS: no significativo aplicando la prueba de McNemar.

tres, náuseas y vómitos en dos, palpitaciones en dos e insomnio en otros dos. En ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. Tres individuos presentaron una agudización del asma que requirió tratamiento con corticoides por vía oral, sin requerir ingreso hospitalario y pudiendo finalizar el protocolo de estudio.

Tratamiento B

Las dosis requeridas oscilaron entre 200 y 525 mg/12 horas con una media de $311,25 \pm 82,11$ mg/12 horas (IC 95%: 272,8-349,6). La dosis media por kilogramo de peso requerida para obtener concentraciones terapéuticas fue de $9,6 \pm 1,7$ mg/kg/día (IC 95%: 8,88-10,9). La teofilinemia media fue de $10,66 \pm 2,86$ µg/ml (IC 95%: 9,3-11,9). Hubo que reajustar la dosis inicial en 2 pacientes siendo el tiempo medio necesario de $7,8 \pm 2,5$ días (IC 95%: 6,6-8,9). Cuatro casos presentaron efectos adversos que persistieron a lo largo del tratamiento (tabla II), si bien no fue necesario suspender el mismo en ninguno de ellos. A diferencia del tratamiento A, ningún enfermo presentó efectos secundarios autolimitados ($p = 0,01$). Uno de los pacientes presentó una agudización que requirió tratamiento con corticoides orales sin requerir ingreso hospitalario, pudiendo finalizar el estudio.

Comparación entre los tratamientos A y B

Las dosis medias de teofilina por kilogramo de peso en ambos tratamientos fueron similares ($p > 0,1$); sin embargo, al comparar las teofilinemias en el momento previo a la administración de la siguiente dosis, fueron menores con las teofilinas de 24 horas ($p = 0,002$), aunque éstas se mantuvieron dentro del rango terapéutico.

El tiempo medio necesario de ajuste de la dosis fue inferior con el tratamiento B ($p < 0,029$); sin embargo, se ha de tener en cuenta que todos los casos habían seguido tratamiento con teofilinas de 12 horas antes de

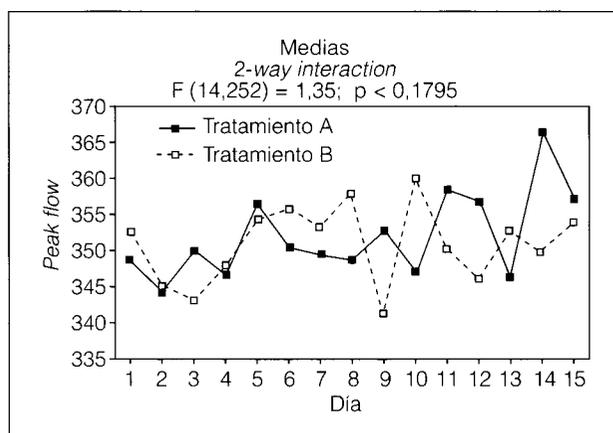


Fig. 1. Valores de flujo espiratorio máximo medios matutinos diarios para ambos tratamientos.

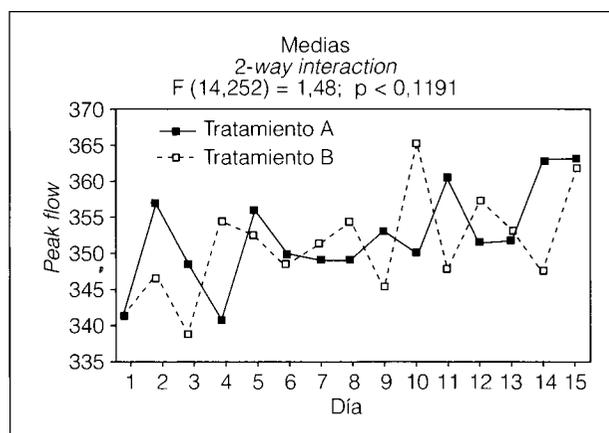


Fig. 2. Valores de flujo espiratorio máximo medios nocturnos diarios para ambos tratamientos.

iniciar el estudio y, por tanto, la dosis de las mismas ya se había ajustado previamente. No hubo diferencias en cuanto a los efectos adversos tras el período de ajuste entre los 2 tratamientos.

En la tabla III se muestra el valor del FEV₁ de cada paciente al finalizar cada período de tratamiento. No se objetivaron diferencias significativas al finalizar los dos.

Al analizar los valores diurnos del flujo espiratorio máximo mediante análisis múltiple de la variancia, no se hallaron diferencias para el factor tratamiento (p = 0,9884), para el factor tiempo (p = 0,6480) ni para la interacción de ambos (p = 0,1795) (fig. 1). Tampoco se encontraron diferencias para el factor tratamiento (p = 0,7205), para el factor tiempo (p = 0,4463) ni para la interacción de ambos (p = 0,1191) al analizar los valores

nocturnos (fig. 2). Al analizar las variaciones diarias para cada individuo, 3 sujetos presentaron variaciones durante ambos tratamientos, tres las presentaron sólo durante el tratamiento A y uno sólo durante el tratamiento B sin que se demostrara significación estadística (p = 0,625).

DISCUSIÓN

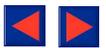
Los resultados de este estudio demuestran que en pacientes asmáticos, las teofilinas retardadas de administración cada 24 horas en relación a las de 12, consiguieron, con dosis similares, concentraciones plasmáticas terapéuticas durante las 24 horas del día, manteniendo estable el flujo espiratorio máximo durante todo el período de estudio; al final del mismo se objetivó un grado de broncodilatación similar al obtenido con las teofilinas de administración cada 12 horas. A pesar de que se ha asumido una indicación correcta de la teofilina en estos pacientes, y no se demuestra su influencia directa en la función respiratoria, el hecho de que ambas formas de presentación mantengan concentraciones plasmáticas del mismo principio activo similares (teofilina anhidra) supone que se consiga una estabilidad funcional similar. A pesar de que la teofilina ha sido utilizada durante varias décadas en el tratamiento del asma, todavía hoy no se conoce con exactitud su mecanismo de acción³². Se sabe, sin embargo, que su acción terapéutica no se limita sólo al efecto broncodilatador, sino que también inhibe la respuesta tardía e incluso la inmediata^{2,10,11} en las pruebas de provocación bronquial específicas con alérgenos³³ y que posee, además, un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que se manifiesta a bajas concentraciones plasmáticas¹⁻⁴.

Las teofilinas retardadas de 24 horas se han introducido en el tratamiento del asma para mantener concentraciones plasmáticas estables a lo largo de todo el día y, sobre todo, por la noche, con una sola administración del fármaco. En este estudio se confirma que dichas teofilinas permiten mantener concentraciones plasmáticas en los límites terapéuticos durante las 24 horas del

TABLA III
Estudio de FEV₁

Pacientes	Tratamiento A FEV ₁ (ml) (%)	Tratamiento B FEV ₁ (ml) (%)	Diferencia
1	1.250 (79)	1.220 (77)	+30
2	1.540 (100)	1.530 (96)	+10
3	3.010 (111)	2.660 (100)	+350
4	2.640 (93)	2.490 (88)	+150
5	3.330 (106)	4.330 (137)	-1.000
6	4.120 (116)	3.990 (113)	+130
7	980 (39)	1.070 (43)	-90
8	700 (33)	860 (41)	-160
9	2.840 (95)	3.200 (107)	-360
10	1.390 (83)	1.420 (85)	-30
11	1.680 (66)	1.690 (66)	-10
12	1.470 (70)	1.130 (53)	+340
13	2.290 (88)	2.270 (88)	+20
14	1.450 (57)	1.240 (49)	+210
15	4.190 (101)	4.360 (105)	-170
16	2.660 (81)	2.900 (88)	+370
17	1.130 (64)	1.140 (65)	-10
18	1.630 (78)	1.730 (83)	-100
19	3.250 (111)	3.040 (104)	+210
20	1.160 (55)	1.140 (53)	+20

El análisis estadístico mediante la aplicación de la prueba de la t de Student para datos apareados no demostró diferencias significativas (p > 0,05).



día, sin producir grandes variaciones en las concentraciones séricas. Con dosis similares de ambas teofilinas, las concentraciones séricas antes de la siguiente administración fueron inferiores con las teofilinas de 24 horas. Si bien estas diferencias fueron estadísticamente significativas, el 95% de los pacientes durante el tratamiento con teofilinas de 24 horas mantuvieron concentraciones entre 5-15 µg/ml, intervalo aceptado por el consenso internacional sobre el diagnóstico y tratamiento del asma⁶. Estas diferencias no tuvieron repercusión clínica funcional; no se observaron diferencias en el flujo espiratorio máximo ni en los valores espirométricos entre un tratamiento y otro.

Los pacientes asmáticos presentan variaciones diarias del flujo espiratorio máximo de hasta un 40%, registrándose los valores más bajos a primera hora de la mañana^{19,34,35}, tiempo en el que el riesgo de muerte por asma es mayor³⁶. En comparación con las de 12 horas, las teofilinas retardadas de 24 horas, cuando se administran por la tarde, producen concentraciones séricas mayores y un mayor efecto broncodilatador entre las 2 y las 8 horas de la madrugada^{27,37,38}. Además, se han demostrado tan eficaces como las de 12 horas durante el resto del día^{27,39}. En nuestro estudio el análisis del flujo espiratorio máximo no mostró diferencias entre los 2 tratamientos.

Los efectos adversos de la teofilina están generalmente relacionados con concentraciones plasmáticas superiores a 20 µg/ml^{16,17}; sin embargo, algunos pacientes presentan estos efectos adversos incluso a bajas concentraciones⁵. En nuestro estudio ninguno obligó a suspender el tratamiento y no hubo diferencias en la presencia de los mismos entre los 2 tipos de teofilina tras el período de ajuste de la dosis. Los efectos secundarios durante el mismo fueron superiores con las teofilinas de 24 horas, probablemente debido a que todos los pacientes, previamente al inicio del estudio, habían seguido tratamiento con teofilina de administración cada 12 horas, por lo que las dosis adecuadas eran conocidas de antemano. Estos efectos adversos observados durante el período de ajuste pueden ser reducidos si se inicia el tratamiento con dosis bajas y se incrementan paulatinamente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas^{5,22,26}.

Uno de los problemas en el tratamiento del asma como enfermedad crónica es el cumplimiento de la medicación por parte del paciente. En un estudio controlado para un ensayo clínico se observó que el cumplimiento de la medicación inhalada sólo era de un 15% cuando se medía por métodos automatizados²³. Sin embargo, en este sentido, el cumplimiento fue superior con las teofilinas que con los corticoides inhalados⁴⁰, y dentro de las teofilinas mejoró con la aparición de las retardadas cada 12 horas^{19,24,25}. Probablemente la facilidad en la posología de las teofilinas retardadas de 24 horas podría incrementar este cumplimiento^{37,41,42}.

En conclusión, las teofilinas retardadas de administración cada 24 horas en pacientes asmáticos producen a las mismas dosis que las convencionales de 12 horas concentraciones plasmáticas terapéuticas, con una incidencia similar de efectos secundarios tras alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas. Las ventajas

que aportarían serían su facilidad en el uso, lo que contribuiría a disminuir los errores en la posología y a mejorar el cumplimiento y el mejor control de los síntomas nocturnos.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. Ferran Torres en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

- Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1.006-1.008.
- Crescioli S, Spinazzi A, Plebani M, Pozzani M, Mapp CE, Boschetto P et al. Theophylline inhibits early and late asthmatic reactions induced by allergens in asthmatic subjects. *Ann Allergy* 1991; 66: 245-251.
- Ward AJM, McKenniff M, Evans JM, Page CP, Costello JF. Theophylline-an immunomodulatory role in asthma? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 518-523.
- Banner AS. Theophylline: should we discard an old friend? *Lancet* 1994; 343: 618.
- Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-591.
- National Asthma Education Program. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma 1992. NIH Publication N.º 93-3091. Bethesda, Maryland: NHLBI Information Center.
- Picado C, Benlloch E, Casan P, Duce F, Manresa F, Perpiñá M et al. Recomendaciones para el tratamiento del asma en los adultos. *Arch Bronconeumol* 1993; 29 (Supl 2): 8-13.
- Vestal RE, Cusack BJ, Mercer GD. Aging and drug reactions. I. Effects of cimetidine and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 488-500.
- Heins M, Kurtin L, Oellerich M, Maes R, Sybrecht GW. Nocturnal asthma: slow-release terbutaline versus slow-release theophylline therapy. *Eur Respir J* 1988; 1: 306-310.
- Zwillich CW, Neagey SR, Circutto L, White DP, Martin RJ. Nocturnal asthma therapy: inhaled bitolterol versus sustained-release theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 470-474.
- Barnes PJ, Greening AP, Neville L, Timmers J, Poole GW. Single dose slow-release aminophylline at night prevents nocturnal asthma. *Lancet* 1982; 1: 299-301.
- Neuenkirchen H, Wilkens JH, Oellerich M, Sybrecht GW. Nocturnal asthma and sustained release theophylline. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 196-204.
- Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.
- Sessler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990; 88: 567-576.
- Gómez F, Otero MJ, Royo JA. Toxicidad de la teofilina. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 101-108.
- Greenberger PA, Cranberg JA, Ganz MA, Hubler GL. A prospective evaluation of elevated serum theophylline concentrations to determine if high concentrations are predictable. *Am J Med* 1991; 91: 67-73.
- Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1.161-1.167.
- Morell F, de Gracia J, Orriols R, Fraile M, Laporte JR. Teofilina: niveles plasmáticos en asmáticos tratados con teofilinato de colina cada 8 horas. *Med Clin (Barc)* 1983; 81: 746-748.
- Morell F, Cusidó E, Orriols R, Curull V, de Gracia J, Vidal X. ¿Aportan las teofilinas de liberación sostenida ventajas clínicas en el tratamiento de pacientes asmáticos crónicos? I. Estudio clínico y farmacocinético sobre los efectos terapéuticos. *Rev Farmacol Clin Exp* 1987; 4 (4): 333-339.



20. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Ed. Médica Panamericana, 1982.
21. Barnes P. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.517-1.527.
22. Jenne JW. What role for theophylline? *Thorax* 1994; 49: 97-100.
23. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmonds MS, Bleecker ER, Kussek JW et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.559-1.564.
24. Tinkelman DG, Vanderpool GE, Carrol MS, Page EG, Spangler DR. Compliance differences following administration of theophylline at six and twelve-hours intervals. *Ann Allergy* 1980; 44: 283-286.
25. Taylor DA, Kinney CD, McDevitt DG. Patients compliance with oral theophylline therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 15-20.
26. Dockhorn RJ, Cefali EA, Staughn AB. Comparative steady-state bioavailability of Theo-24 and Theo-Dur in healthy men. *Ann Allergy* 1994; 72: 218-222.
27. D'Alonzo GE, Smolensky MH, Feldman S, Gianotti LA, Emerson MB, Staudinger H et al. Twenty-four hour lung function in adult patients with asthma. Chronooptimized theophylline therapy once-daily dosing in the evening versus conventional twice daily dosing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 84-90.
28. Welch JM, Kemp JP, Ostrom NK, Orgel A, Meltzer EO, Romero L et al. A comparative study of a new once-a-day theophylline preparation with Theo-Dur given twice daily. *J Asthma* 1993; 30: 211-218.
29. Jolley ME. Fluorescens polarization immunoassay for the determination of therapeutic drug level in human plasma. *J Anal Toxicol* 1983; 5: 236-244.
30. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría clínica. Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ediciones Doyma, 1985.
31. Quanjer PH. Standardized lung function testing report working party "standardization of lung function tests". European Community for coal and steel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19 (Supl 5): 7-10.
32. Torphy TJ, Udem BJ. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. *Thorax* 1991; 46: 512-523.
33. Mapp C, Boschetto P, Dal Vecchio L, Crescioli S, de Marzo N, Paleari D et al. Protective effect of antiasthmatic drugs on late asthmatic reactions and increased airway responsiveness induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.403-1.407.
34. Hetzel M, Clark T. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738.
35. Turner-Warwick M. Observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.
36. Bateman JRM, Clark SW. Sudden death in asthma. *Thorax* 1979; 34: 40-44.
37. Goldenheim PD, Schein LK. Chronotherapy of reversible airways disease with once daily evening doses of a controlled-release theophylline preparation. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618: 490-503.
38. Vilka V, Brander P, Hakulinen A, Laitinen J, Sahlstrom K, Aalto E et al. Once-daily theophylline in the treatment asthma. *Eur Clin Pharmacol* 1990; 39: 341-343.
39. Arkinstall WW, Atkins ME, Harrison D, Stewart JH. Once-daily sustained-release teophylline reduces diurnal variation in spirometry and symptomatology in adult asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 316-321.
40. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.349-1.352.
41. Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM et al. Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator anti-asthma medications. *Ann Allergy* 1991; 66: 294-298.
42. Jordan TJ, Reichman LB. Once-daily versus twice-daily dosing of theophylline. A decision analysis approach to evaluating theophylline blood levels and compliance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.573-1.577.