



# BASES FARMACOLOGICAS DE LA UTILIZACION CLINICA DE LAS TEOFILINAS DE LIBERACION RETARDADA

E. GIL LUNA, R. AZAGRA LEDESMA y J.A. SALVA MIQUEL

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona.

Un preparado teofilínico de liberación retardada pretende disminuir la velocidad de absorción del fármaco para obtener concentraciones plasmáticas sin fluctuaciones y aumentar así el intervalo de dosificación. Esto se consigue habitualmente mediante el sistema galénico de microencapsulación.

Lo que distingue a estos preparados de los clásicos de absorción rápida son sus características farmacocinéticas: inician sus efectos más tardíamente, mejoran el cumplimiento de la prescripción, evitan fluctuaciones y estabilizan los niveles plasmáticos. Clínicamente están indicados en asmáticos con síntomas nocturnos y en aquellos metabolizadores rápidos de teofilina.

La dosis a utilizar (para adultos), es de 13 mg/kg/día, a la que se llega de forma escalonada. La dosis de mantenimiento vendrá determinada por los resultados de la monitorización plasmática del fármaco.

Numerosos factores alteran el aclaramiento de teofilina, y hay que tenerlos en cuenta para poder modificar adecuadamente las pautas de dosificación.

En caso de intoxicación masiva, debe iniciarse tan pronto como sea posible una hemoperfusión extracorpórea con carbón activado.

*Arch Bronconeumol 1986; 22:6-12*

Pharmacological bases for the clinical use of slow release theophylline

A slow release theophylline preparation is designed to decrease the absorption rate and so attain non-fluctuating plasma concentrations and thus increase the dosing interval. This usually is achieved with the galenic method of micro-encapsulation.

These preparations differ from the classical rapidly absorbed ones in their pharmacokinetic characteristics in that their activity starts later, improve prescription compliance, avoid fluctuations and stabilize plasma levels. They are indicated for clinical use in asthmatic patients with nocturnal attacks and those who rapidly metabolize theophylline.

The adult dosage is 13 mg/kg/day reached through staggered administration; the maintenance dosing is established on the basis of the results of plasma monitoring.

There are numerous factors influencing theophylline clearance and these must be taken into account for adequate modification of the dosing schedule. In cases of severe intoxication, extracorporeal hemoperfusion with activated carbon should be started as soon as possible.

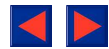
## Introducción

La teofilina es uno de los fármacos más utilizados en clínica para el tratamiento del asma y de otras enfermedades respiratorias que cursen con broncoespasmo. Para su correcta utilización es necesario que sus niveles plasmáticos se mantengan sin fluctuaciones dentro de unos márgenes terapéuticos establecidos para ella.

La reciente introducción en el mercado de los preparados teofilínicos de liberación retardada, permite alargar el intervalo de dosificación y, lo que es más importante, disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, proporcionando así una mayor efectividad terapéutica y una menor incidencia de efectos indeseables.

La presente revisión pretende sentar las bases de la utilización clínica de estos preparados que, por sus propias características, tienen unas indicaciones y unas normas de administración diferentes de las de los preparados clásicos.

Recibido el 19-2-1985 y aceptado el 18-10-1985.



## Definición

Un preparado de liberación retardada de teofilina es aquel que produce una liberación gradual, a una velocidad constante y durante un período de tiempo superior al de las preparaciones convencionales de liberación rápida<sup>1</sup>. Ello va a permitir obtener concentraciones séricas más estables, durante más tiempo y dentro de los márgenes terapéuticos aceptados (10-20 µg/ml).

Las concentraciones plasmáticas de un fármaco dependen, fundamentalmente de tres variables<sup>2</sup>: 1. Tasa de absorción del producto (dependiente del producto). 2. Tasa de eliminación (dependiente del paciente). 3. Intervalo entre las dosis (variable de la prescripción).

Modificando cualquiera de estas tres, podemos conseguir una menor fluctuación en las concentraciones séricas del fármaco. Así, podríamos disminuir la tasa de eliminación alterando la función de los enzimas microsomales hepáticos, mediante la utilización de otro fármaco (cimetidina, por ejemplo), impracticable desde el punto de vista clínico. Otra forma de evitar fluctuaciones sería la de disminuir el intervalo entre dosis, actuando sobre la variable de prescripción, aún a riesgo de empeorar el cumplimiento de las órdenes médicas. La tercera vía, que es la que utilizan los preparados de liberación retardada, es la de disminuir la velocidad de absorción de la teofilina.

## Posibilidades galénicas para disminuir la velocidad de absorción

Existen, fundamentalmente tres métodos para disminuir la velocidad de absorción de un fármaco<sup>3</sup>.

El sistema de microencapsulación utiliza una cápsula rellena de gránulos de teofilina, a su vez recubiertos por una sustancia que se disuelve en el tracto gastrointestinal. El grosor de la cubierta del gránulo es el que controla la velocidad de absorción del fármaco y si, además, dentro de la cápsula se incluyen gránulos con diferentes grosores de cubierta, la absorción será continua.

Otro método es el de introducir gránulos en el interior de una tableta. De esta forma, parte de la dosis se libera a partir de las capas externas de la tableta, y el resto lo hace más lentamente a partir de los gránulos. Otros productos utilizan una presentación a base de un núcleo de erosión lenta.

A pesar de todas estas preparaciones, no existe relación entre los diseños de presentación y la eficacia clínica del preparado. La velocidad y el grado de absorción de la teofilina es variable entre los distintos productos dotados del mismo diseño, así como entre productos de diseño distinto<sup>4</sup>.

La presentación ideal sería aquella que proporcionara unos niveles plasmáticos similares a los de una infusión endovenosa continua.

Así, para los preparados disponibles en los EE.UU., existen diferencias tanto «in vitro» como «in vivo» en sus características farmacocinéticas. En España disponemos solamente de dos estudios publicados de farmacocinética «in vitro» e «in vivo» de los diferentes preparados disponibles en nuestro país<sup>5,6</sup>, en los que también se demuestra que existen diferencias entre ellos.

## Propiedades farmacológicas

No existen, prácticamente, diferencias farmacodinámicas entre los preparados teofilínicos clásicos y los de liberación retardada. Su mecanismo de acción y sus propiedades farmacológicas sobre el individuo son las mismas. Si existen, sin embargo, diferencias farmacocinéticas entre las unas y las otras, fundamentalmente a nivel de absorción, lo que determina que los preparados de liberación retardada deban ser utilizados de forma diferente a los preparados clásicos<sup>2</sup>.

Las características farmacocinéticas de los preparados de liberación retardada, como son la menor velocidad de absorción, y el que las concentraciones terapéuticas se alcancen más lentamente pero se mantengan durante un período de tiempo más prolongado, implican que estos preparados no deban ser utilizados cuando se desee alcanzar el efecto con rapidez y, que si el tránsito intestinal está acelerado por cualquier motivo, debe limitarse su utilización. Debido a sus características galénicas antes comentadas, no deben ser masticadas trituradas o disueltas. Los niños pueden ingerir los gránulos esparcidos sobre comida blanda. Dado que la biodisponibilidad varía entre varios preparados, no pueden utilizarse varios de forma indiscriminada, y, una vez alcanzados los niveles plasmáticos estables con un preparado, no debe cambiarse a otro. Por último, debe destacarse que el método más seguro para ajustar las dosificaciones y el intervalo entre las dosis, es la determinación de las concentraciones plasmáticas.

Ya hemos comentado que no existen diferencias farmacodinámicas entre ambos tipos de preparados, y sus acciones sobre el aparato respiratorio son las mismas. Estas acciones incluyen:

1. Aumento de la frecuencia, amplitud y volumen respiratorio.

2. Mejora del intercambio gaseoso, aumentando la saturación arterial de O<sub>2</sub> y disminuyendo la concentración arterial de CO<sub>2</sub>.

3. Mejora de la hipertensión pulmonar, no por acción directa sobre las arterias pulmonares, sino mejorando la hipoxia, causa principal de aquélla.

4. Mejora de las propiedades contráctiles del diafragma, antes y después de la fatiga muscular<sup>7,8</sup>.

Este último efecto puede explicar los beneficios obtenidos tras la administración de aminofilina en individuos con obstrucción irreversible de las vías

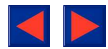


TABLA I

**Comparación entre las teofilinas de liberación retardada y las de liberación rápida**

*Retardadas*

Obtención tardía de niveles plasmáticos eficaces.  
Intervalo de dosificación más amplio.  
Mejor cumplimiento de la prescripción.  
Niveles nocturnos estables.  
Pocas fluctuaciones.  
Mayor precio relativo.  
No pueden masticarse ni triturarse.

*Rápidas*

Obtención rápida de niveles plasmáticos eficaces.  
Intervalo de dosificación más corto.  
Peor cumplimiento de la prescripción.  
Niveles nocturnos inestables.  
Fluctuaciones importantes.  
Menor precio relativo.  
Pueden masticarse o triturarse.

aéreas. La disnea y la insuficiencia respiratoria son debidas, en parte, a la fatiga del músculo diafragmático. Esto explicaría también las discrepancias existentes entre el pobre efecto broncodilatador de la teofilina en estos casos y la mejoría clínica observada.

La teofilina es una inhibidora de la fosfodiesterasa del nucleótido cíclico<sup>9</sup> (AMPc), lo que provoca una acumulación de AMPc y, éste ha sido desde siempre el mecanismo de acción sugerido en la explicación de los efectos de la teofilina. Sin embargo, no se ha comprobado la participación del AMPc en la relajación del músculo liso bronquial, y la teofilina tiene otras acciones que no son consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa.

Se han implicado otras dos posibles bases celulares<sup>10</sup>:

1. Las asociaciones a cambios del Ca intercelular.
2. Las mediadas por el bloqueo de los receptores de adenosina.

**Comparación entre las teofilinas de liberación retardada y las de liberación rápida**

Las características farmacocinéticas de los preparados de liberación retardada conllevan una serie de diferencias con respecto a los preparados clásicos, que son, fundamentalmente, las siguientes (tabla I):

1. Las teofilinas retardadas alcanzan los niveles terapéuticos y su efecto máximo con lentitud, mientras que los preparados clásicos lo hacen de forma rápida.
2. El intervalo de dosificación de las formas retardadas es mucho más amplio (de 8 a 12 horas), mientras que el de los preparados clásicos es estrecho (aproximadamente 6 horas). Esto implica, a

su vez, que el cumplimiento de la prescripción por parte del enfermo será mejor con los preparados retardados, puesto que existe una relación inversa entre el número de tomas diarias y el cumplimiento de la prescripción.

3. Los niveles nocturnos son más estables con las formas retardadas, a la vez que se respeta el tiempo de sueño (8-12 horas).

4. Las fluctuaciones de los niveles plasmáticos son más acusadas con los preparados clásicos que con los nuevos preparados retardados.

5. La tolerancia gastrointestinal es prácticamente la misma con los dos preparados, a la vez que las interacciones medicamentosas y los factores que pueden modificar las propiedades farmacocinéticas son asimismo iguales.

6. Las teofilinas de liberación retardada tienen un precio relativo más elevado, aunque esto puede ser consecuencia de un peor cumplimiento de la prescripción con los preparados de liberación rápida.

7. La monitorización plasmática de teofilina, representa el método más seguro para determinar la dosis y el intervalo de dosificación para ambos preparados.

**Indicaciones**

Las indicaciones clínicas de la teofilina son las siguientes:

1. Episodios de asma agudo con síntomas severos y que no remiten con fármacos agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos. Es preferible utilizar preparados de absorción rápida que permiten alcanzar concentraciones terapéuticas a los 30-60 minutos de su administración por vía oral.

2. Asma crónica con frecuentes síntomas intercrisis.

3. En los episodios de apnea en el neonato, la administración de teofilina a dosis de 2,3 mg/kg/6 h, produce una disminución del número de episodios apnéicos así como una mayor ritmicidad en la respiración, al aumentar la contractibilidad diafragmática, haciendo al diafragma menos sensible a la fatiga.

4. En el resto de enfermedades que cursan con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), no está bien definida su utilización. Hay que tener en cuenta que varios de los factores que modifican el aclaramiento de teofilina, están habitualmente presentes en este tipo de enfermedades (edad avanzada, hábito de fumar, cor pulmonale, infecciones virales respiratorias, función hepática alterada, tratamientos con eritromicina). Así pues, en las enfermedades pulmonares que cursen con OCFA, lo más adecuado es tratarlas con fármacos agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (fármacos de primera elección), y si los síntomas persisten, añadir al tratamiento teofilina y monitorizar sus niveles<sup>12</sup>.



TABLA II

Guía para la utilización de teofilinas de liberación retardada (modificado de L. Hendeles et al<sup>24</sup>)

<p>DOSIS INICIAL: • Adultos: 16 mg/kg/día, hasta un máximo de 400 mg/día. • Lactantes (2-24 meses): 8 mg/kg/día. • Si el paciente ya tomaba teofilina de liberación rápida, administrar la misma dosis.</p> <p>Aumentar la dosis un 20 % cada 3 días.</p> <p>DOSIS HASTA LA DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No mantener la dosis si es intolerada.</li><li>• Utilizar el peso ideal en pacientes obesos.</li><li>• No rebasar las siguientes dosis: 1-9 años: 24 mg/kg/día 9-12 años: 20 mg/kg/día 12-16 años: 18 mg/kg/día Más de 16 años: 13 mg/kg/día, hasta un máximo de 900 mg/día</li></ul> <p>DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Debe determinarse el nivel sérico máximo (pico).</li><li>• No debe variarse la dosis en los tres días previos.</li><li>• La extracción de la muestra se realizará dos horas después de la toma en los preparados de liberación rápida y 4 horas después en los preparados de liberación retardada.</li><li>• Si los niveles séricos son de: 5-10 µg/ml: Aumentar la dosis un 25 % y repetir la determinación. 10-20 µg/ml: Mantener la dosis si se tolera. Repetir los niveles cada 6-12 meses. 20-25 µg/ml: Disminuir la dosis un 10 % y repetir niveles. 25-30 µg/ml: No dar la siguiente dosis y disminuir las posteriores en un 25 %. Repetir niveles. Más de 30 µg/ml: No dar las dos siguientes dosis y disminuir en un 50 % las posteriores. Repetir niveles.</li></ul>
--

Las teofilinas de liberación retardada, por sus especiales características, tienen unas indicaciones clínicas más concretas:

1. En los niños, adultos fumadores y en un 25 % de los adultos no fumadores, dado que metabolizan más rápidamente la teofilina, tendrán una vida media plasmática inferior a las 6 horas. En estas condiciones, los preparados teofilínicos de liberación rápida les van a producir fluctuaciones excesivas a menos que se administren a intervalos de 4-5 horas. Estas fluctuaciones se evitan con la administración de teofilinas de liberación retardada a intervalos de 8 a 12 horas.

2. Los preparados retardados son especialmente útiles para controlar a los asmáticos con síntomas nocturnos.

3. En los adultos que están afectados de otras enfermedades que cursen con OCFA o hiperreactividad bronquial, la teofilina retardada puede añadirse al tratamiento en caso de no responder a los fármacos agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, que son el tratamiento de elección.

### Utilización clínica

#### 1. Elección de preparado:

Los productos de liberación retardada que contengan combinaciones a dosis fijas de teofilina y otros productos, no son adecuados para el tratamiento del asma crónico. Asimismo no son reco-

mendables los productos de liberación retardada que contengan las llamadas sales de teofilina (aminofilina, teofilinato de colina). Las distintas bases utilizadas (colina, etilendiamina), carecen de efectos farmacológicos y aumentan la solubilidad de la teofilina, lo que no es lógico en un preparado de liberación retardada con el que se pretende disminuir la tasa de disolución del producto.

Tampoco los derivados N-7 sustituidos (difilina, etamfilina), son adecuados. Sus concentraciones séricas no presentan las mismas relaciones farmacodinámicas que la teofilina, no se ha descrito para ellas un rango terapéutico y tienen un efecto broncodilatador notablemente inferior que la teofilina anhidra<sup>13,15</sup>.

#### 2. Dosis a utilizar (tabla II)

##### 2.1. Dosis de ataque:

2.1.1. Pacientes que están recibiendo teofilinas de liberación rápida, sales de teofilina o aminofilina ev: En dichos pacientes, en los que ya se conoce la dosis que proporciona unos niveles plasmáticos adecuados o una situación clínica estable, la dosis de preparados retardados a utilizar será siempre la misma. La única precaución a tomar será la de dividir esa dosis total diaria en intervalos de 8 o 12 horas.

Si al paciente se le administraba aminofilina ev, lo más adecuado será efectuar una ligera disminución de la dosis.



Hay que tener en cuenta, por último, para los pacientes que estaban tomando sales de teofilina del tipo aminofilina u oxitriplina, que éstas contienen, respectivamente, un 75-85 % y el 65 % de teofilina anhidra, y que la dosificación será necesariamente más alta.

#### 2.1.2. Pacientes que no recibían teofilina:

El inicio de un tratamiento con teofilina, puede asociarse con efectos indeseables moderados y transitorios como náuseas, cefaleas o insomnio. Para evitarlos, la dosis inicial ha de ser baja, del orden de 8 mg/kg/día para los niños pequeños (lactantes de 2 a 24 meses), y de 16 mg/kg/día para adultos y niños mayores, sin sobrepasar nunca los 400 mg/día como dosis total.

Si estas dosis se toleran, se irán aumentando de forma lenta en un 25 % de la dosis cada 3 días, hasta alcanzar las siguientes:

Lactantes:  $(0,3 \text{ mg} \times \text{edad en semanas}) + 8 \text{ mg/kg/día}$ .

1-9 años: 24 mg/kg/día.

9-12 años: 20 mg/kg/día.

12-16 años: 18 mg/kg/día.

Más de 16 años: 13 mg/kg/día, sin sobrepasar un máximo de 900 mg/día.

#### 2.2. Dosis de mantenimiento:

La teofilina tiene un rango terapéutico definido entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$ , lo que permite correlacionar los niveles plasmáticos con la eficacia clínica y con sus efectos indeseables, y establecer unos márgenes de dosificación seguros<sup>16</sup>. Se obtienen muestras de sangre 4 horas después de la última administración del preparado (para productos de liberación retardada). Se determina el nivel sérico máximo («pico») y, en función de éste se modifica si es necesario la pauta de administración, siguiendo el esquema:

10-20  $\mu\text{g/ml}$ : Mantener la dosis si se tolera. Repetir cada 6-12 meses.

20-25  $\mu\text{g/ml}$ : Disminuir la dosis un 10 %.

25-30  $\mu\text{g/ml}$ : No administrar la siguiente dosis y disminuir las sucesivas en un 25 %.

Más de 30  $\mu\text{g/ml}$ : Saltar las dos siguientes dosis y disminuir las posteriores en un 50 %. Comprobar de nuevo los niveles.

7,5-10  $\mu\text{g/ml}$ : Si clínicamente está indicado, aumentar la dosis un 25 %.

5-7,5  $\mu\text{g/ml}$ : Aumentar la dosis un 25 % y volver a comprobar la teofilina sérica a fin de tener una guía para el posterior ajuste de la dosis.

Hay que tener en cuenta que, para evitar errores, los niveles que deben ser detectados son los niveles máximos o «pico». La utilización única de las concentraciones mínimas es potencialmente peligrosa, ya que, por ejemplo, un nivel mínimo inferior a 10  $\mu\text{g/ml}$  puede estar asociado a un nivel máximo cercano a los 20  $\mu\text{g/ml}$ . En estas condiciones, si se aumenta la dosis para obtener niveles mínimos aceptables, es probable que los niveles máximos excedan de los 20  $\mu\text{g/ml}$ .

### 3. Intervalo de dosificación:

El intervalo de dosificación vendrá determinado por la situación clínica del paciente y de sus concentraciones séricas de teofilina. La elección del intervalo se basará en el grado de fluctuación de las concentraciones séricas que sean clínicamente aceptables para el médico y el paciente. Los preparados de liberación retardada, tienen una absorción lo suficientemente lenta como para permitirse intervalos de 12 horas entre las dosis. Los pacientes cuya eliminación sea excesivamente rápida (tiempo de vida media inferior a las 2 horas), necesitarán intervalos interdosis no superiores a las 8 horas. Clínicamente estos enfermos se identifican por las dosis muy elevadas necesarias para alcanzar niveles terapéuticos (superiores a 1.200 mg/día en adultos).

En la mayoría de niños, adultos fumadores y en un 25 % de los no fumadores sanos se necesitarán intervalos de dosificación de 8 horas.

En pacientes con eliminación muy lenta (tiempo de vida media superior a las 10 horas), se pueden mantener concentraciones séricas dentro del rango terapéutico con los preparados de absorción más lenta administrados una vez al día.

En cuanto a la utilización de los preparados de liberación ultra lenta, administrados una vez al día, hay que hacer las siguientes consideraciones<sup>17,18</sup>. Para un preparado de absorción ultra lenta, el tiempo de absorción media es de unas 6 horas, mientras que el tiempo de tránsito intestinal para partículas pequeñas es de 2 a 12 horas. En estas circunstancias, parte de la dosis no será absorbida y pasará a intestino grueso, donde los procesos de absorción son mucho más lentos, erráticos y desconocidos. Estos residuos en intestino grueso son los que provocan que las fluctuaciones en los niveles séricos de teofilina sean mucho más intensas que las producidas por los preparados retardados, administrados cada 12 horas. Además, aquellos pacientes con aclaramientos inferiores a 60 ml/kg/h, o con tiempos de vida media inferiores a 5 horas o que requieran niveles plasmáticos mínimos de 10  $\mu\text{g/ml}$ , van a ver disminuido el efecto terapéutico de la teofilina si son utilizados estos productos.

Recientemente se ha comprobado también la elevación hasta niveles tóxicos de los valores plasmáticos de teofilina si estos productos son ingeridos con las comidas<sup>19</sup>.

### 4. Formas de administración:

Por sus propias características galénicas, los preparados retardados no deben ser masticados, disueltos o triturados, puesto que perderían su capacidad de absorción lenta.

En los niños, que no pueden tragar los comprimidos habituales, se pueden verter los gránulos



existentes dentro de la cápsula en una cucharada del alimento preferido por ellos, adecuado la dosis (para lo que existen dosificadores), y evitando que los gránulos sean masticados.

### **Interacciones farmacológicas y factores que alteran la disposición de teofilina**

Numerosos factores pueden modificar las características farmacocinéticas de la teofilina, aumentando o disminuyendo su aclaramiento (acl.) y su vida media plasmática ( $t_{1/2}$ )<sup>7,15,20,21</sup>. Todo ello condiciona que las pautas de administración de los preparados teofilínicos deban modificarse en relación a esos cambios. Es pues, necesario si se quiere utilizar con éxito la teofilina, conocer estos factores y en qué medida van a alterar las características farmacocinéticas y poder modificar las pautas de administración para obtener el máximo efecto terapéutico con su empleo.

#### *1. Factores que modifican el aclaramiento de teofilina:*

1.1. Edad: En el adulto los valores normales de acl. son de 40-50 ml/kg/h ( $t_{1/2}$  de 3-9 horas). Estos valores se ven alterados en función de la edad del paciente de la siguiente forma:

- Prematuros: Disminuye el acl.: 26,4 ml/kg/h.
- 1 año-adolescencia: Aumenta el acl.: 94,2 ml/kg/h.
- Más de 65 años: Disminución del acl.: 35 ml/kg/h.

1.2. Obesidad: La obesidad disminuye el volumen de distribución, aumenta muy poco la  $t_{1/2}$ , y no modifica el acl.

1.3. Sexo: No tiene ningún efecto.

1.4. Dieta: Dietas ricas en xantinas (café, té, chocolate), reducen el metabolismo de la teofilina, con lo que disminuye el acl.

Dietas pobres en hidratos de carbono y ricas en proteínas, aumentan el acl., al igual que la carne a la brasa muy hecha.

1.5. Tabaco: El hábito de fumar tabaco o marihuana, por sus efectos inductores enzimáticos, aceleran el metabolismo de la teofilina, aumentando el acl. hasta 60-100 ml/kg/h.

1.6. Enfermedad hepática: En las hepatopatías, especialmente la cirrosis, el acl. disminuye de forma importante. En cirrosis descompensadas, el acl. disminuye hasta 7,1 ml/kg/h. La hepatitis también disminuye el acl. aunque no de forma tan importante. Las colestasis no tienen ningún efecto sobre el acl. de teofilina.

1.7. Enfermedad cardíaca: Debido a la hipoxia, a la disminución del flujo, a la congestión pasiva, en el cor pulmonale, el acl. disminuye hasta 28,8 ml/kg/h.

1.8. Infecciones víricas: Debido probablemente a alteraciones en el metabolismo hepático, las infecciones víricas del aparato respiratorio disminuye el acl. en niños asmáticos. La vacuna antigripal produce un aumento de la vida media ( $t_{1/2}$ ) del 122 %. Las infecciones no víricas no tienen ningún efecto.

1.9. Fibrosis quística: Aumenta el acl. hasta un 100 %.

1.10. Embarazo: Durante el embarazo, entre los 5 y 8 meses de gestación, el acl. no se modifica, aunque sí aumenta el volumen de distribución y la  $t_{1/2}$ . Es conveniente regular la dosificación mediante la práctica de monitorización. En el postparto, sólo un 1 % de la teofilina materna puede pasar al niño a través de la leche materna.

#### *2. Interacciones farmacológicas que disminuyen el aclaramiento:*

2.1. Macrólidos: Después de tratamientos de más de 7 días de duración, disminuye el acl. así como los niveles de eritromicina.

2.2. Cimetidina: Disminuye un 20 % el acl. a las 24 horas de su primera dosis, por inhibición competitiva.

La ranitidina tiene muy poco efecto sobre el acl. de teofilina.

2.3. Alopurinol: Disminuye el acl. un 20 % después de las dos primeras semanas de tratamiento.

2.4. Contraceptivos orales: Disminuyen hasta un 34 % el acl. tras 6 meses de utilización. Inhiben el metabolismo hepático.

2.5. Beta bloqueantes: Disminuyen el acl.

#### *3. Interacciones farmacológicas que aumentan el aclaramiento:*

3.1. Fenobarbital: Por inducción enzimática, aumenta el metabolismo y el acl. en un 34 %.

3.2. Fenitoína: Aumenta el acl. hasta un 100 %. A su vez, la teofilina disminuye la absorción de la fenitoína, disminuyendo sus niveles hasta un 21 %.

3.3. Cafeína y otras xantinas: Aumentan la vida media de 7,0 a 9,8 horas, por competición metabólica.

Para compensar una disminución del aclaramiento hay que disminuir la dosis de teofilina, mientras que para compensar un aumento del aclaramiento hay que aumentar la dosificación de teofilina.

### **Intoxicación y tratamiento**

La ingestión masiva, voluntaria o accidental de teofilina, requiere un tratamiento enérgico e inmediato<sup>20,22,23</sup>.



Las medidas iniciales incluirán ipecacuana para estimular el vómito, carbón activado para intentar disminuir la absorción, y un catártico como el sulfato sódico. Debido a que las secuelas de las convulsiones inducidas por teofilina pueden incluir lesiones cerebrales e incluso la muerte, el tratamiento con hemoperfusión extracorpórea con carbón activado, debe iniciarse de inmediato, aunque los niveles plasmáticos sean normales o no aparezcan clínicamente las convulsiones. Esto es especialmente importante en el caso de las teofilinas de liberación retardada, en las que debido a su lenta absorción, es posible encontrarse con un intoxicado que tenga niveles plasmáticos normales y no presente ningún tipo de síntoma de intoxicación. Es importante en estos casos iniciar de inmediato el tratamiento con hemoperfusión para evitar así las posibles secuelas cerebrales.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo. Teofilinas de liberación retardada. *The Medical Letter* (Ed. Española). Ed. JR Prous 1984; 6:17-19.
2. Hendeles L, Iafrate RP, Weinberger M. A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow-release theophylline products. *Clin Pharmacok* 1984; 9:95-135.
3. Azagra R, Farré M, Baños J, Gil E, Salvá JA. Farmacología Clínica de las Teofilinas de Liberación Retardada. V Jornadas de Medicina Familiar y Comunitaria. Santiago de Compostela, octubre 1984.
4. Weinberger M, Hendeles L. Slow-release theophylline: rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983; 308:760-764.
5. Morgues MA, Pujol F, Bonal J. Estudio de disolución «in vitro» de formas de liberación sostenida de teofilina. *Farm Clin* 1984; 1:673-680.
6. Morgues MA, Pujol F, Bonal J. Estudio de disolución «in vivo» de formas de liberación sostenida de teofilina. *Farm Clin* 1984; 1:746-752.
7. Bukowsky M, Nakatsu K, Munt P. Theophylline Reassessed. *Ann Int Med* 1984; 101:63-73.
8. Aubier M, deTroyer A, Sampson M, Macklem P, Rousos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Eng J Med* 1981; 305:249-252.
9. Aparato respiratorio y drogas que modifican su función. En Bowman WC, Rand MJ, Ed. *Farmacología, bases bioquímicas y patológicas*. México DF, Interamericana, 1984.
10. Rall T. *Central Nervous System Stimulants: The Xanthines*. En Goodman A, Goodman L, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Mc Millan Publishing Co. 1980.
11. Finner NN, Peters KL, Duffley LM, Coward JH. The evaluation of theophylline for idiopathic apnea of infancy. *Clin Pharm Ther* 1984; 7:73-81.
12. Cochrane GM. Slow-release theophylline and chronic bronchitis. *Br Med J* 1984; 289:1643-1644.
13. Vázquez C, Labauyu T, Rodríguez Soriano J. Poor bronchodilator effect of etamiphylline in asthmatic children. *Lancet* 1984; 2:914.
14. Addis GU. Absence of bronchodilatory effect from etamiphylline. *Lancet* 1984; 2:1083.
15. Armijo Simón JA. Papel de la teofilina en la terapéutica moderna del niño asmático. V Reunión de la Sección de Inmunología y Alergia Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Septiembre 1981.
16. Cuenca Boy R, Idoate García A, Aranza Perea JR, Honorato Pérez J. Monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina. *Med Clin* 1983; 81:450-452.
17. Barr WH. The once-day theophylline controversy. *Pharmacotherapy* 1984; 4:167-168.
18. Weinberger M. Theophylline, QID, TID, BID and now QD? *Pharmacotherapy* 1984; 4:181-198.
19. Hendeles L, Webben P, Weinberger M. Food-induced dose dumping of once-a day theophylline. *Lancet* 1984; 2:1471.
20. Ogilvie RI. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacok* 1978; 3:267-293.
21. Soong Shan Chu. Bronchodilators. Part Two: Metil xantines. *Drugs of Today* 1984; 20:509-527.
22. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline, as «State of the art», Review. *Pharmacotherapy* 1983; 3:2-44.
23. Laggner A. Treatment of severe poisoning with slow-release theophylline. *Br Med J* 1984; 288:1497.
24. Hendeles L, Weinberger M, Johnson G. Theophylline. En Eveny WE, Schentag JJ, Juscow J. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring*. San Francisco. *Applied Therapeutics* 1980; 95:95-138.