

---

## MONITORIZACION DE NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ASMA BRONQUIAL

---

E.L. MARIÑO, M.J. OTERO, F. GOMEZ, M. BARRUECO  
y A. DOMINGUEZ-GIL

Servicio de Neumología.  
Hospital Clínico Universitario.  
Departamento de Farmacia Galénica.  
Facultad de Farmacia. Salamanca.

### Introducción

Durante muchos años la teofilina ha sido el único medicamento eficaz en el tratamiento de la crisis asmática y en el tratamiento de fondo del asma bronquial. La aparición de nuevos agentes broncodilatadores parecía relegar a la teofilina a un segundo plano, debido a los efectos tóxicos y a su corta vida media, que obligaba a la administración del medicamento cada seis horas, lo que ocasionaba una frecuente falta de colaboración del enfermo en respetar las pautas posológicas. En la actualidad están apareciendo numerosas publicaciones que revisan desde un punto de vista farmacoclinico los conceptos tradicionales existentes sobre este medicamento<sup>1,2</sup>. El conocimiento de su modo de acción y la puesta a punto de métodos de dosificación, permiten afirmar que se está re-descubriendo la teofilina, y especialmente las exigencias para su correcta utilización en pacientes crónicos ambulatorios.

Diversos estudios clínicos han demostrado que las concentraciones séricas de teofilina deben encontrarse comprendidas entre 5 a 20  $\mu\text{g/ml}$ . Concentraciones inferiores son ineficaces, mientras que concentraciones más elevadas están asociadas frecuentemente a la aparición de efectos indeseables como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, etc<sup>3,4</sup>.

La falta de correlación entre la dosis administrada y la intensidad de los efectos de la teofilina es una consecuencia de la gran variabilidad de los niveles séricos alcanzados, debido a importantes modificaciones en el perfil farmacocinético del medicamento. Así la semi-vida plasmática de la teofilina en adultos sanos puede oscilar entre 3 y 9,5 horas, atribuyéndose estas diferencias a una gran variabilidad en los procesos de biotransformación, que contribuyen decisivamente a su eliminación de la circulación sistémica<sup>5</sup>.

Con objeto de normalizar la respuesta en los tratamientos con teofilina en pacientes asmáticos que acuden a nuestra consulta externa de neumología, iniciamos la monitorización de los niveles séricos de este medicamento, procurando ampliar los intervalos posológicos para facilitar el cumplimiento del tratamiento prescrito.

---

Recibido el día 16 de abril de 1982.

## Material y métodos

La monitorización de los niveles séricos de teofilina fue realizada en 32 individuos distribuidos en tres grupos:

**Grupo 1.** — Siete voluntarios sanos, cinco hembras y dos varones, de edades comprendidas entre 18 y 54 años, utilizados como grupo de control.

**Grupo 2.** — Diecisiete pacientes, 13 hembras y cuatro varones, de edades comprendidas entre 18 y 62 años, diagnosticados de asma bronquial.

**Grupo 3.** — Ocho pacientes, cinco hembras y tres varones, de edades comprendidas entre 34 y 68 años, que además de asma bronquial presentaban otros procesos (tres pacientes presentaban insuficiencia cardíaca congestiva y cinco pacientes insuficiencia hepática).

Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 300 mg de aminofilina en comprimidos, realizándose extracciones de 1 ml de sangre a los siguientes tiempos: 3, 5, 7 y 24 horas después de la administración. La determinación de teofilina inalterada en sangre fue realizada empleando el ensayo inmunoenzimático homogéneo o EMIT, técnica que reúne las condiciones de especificidad, sensibilidad y rapidez deseables en este tipo de estudios.

En nuestro estudio, el análisis estadístico de la curva de calibrado ha permitido establecer que la desviación estándar de la técnica es inferior al 2 % y el límite de sensibilidad fue inferior a 1 µg/ml.

Para establecer la posología correcta, en base a los niveles séricos que alcanza el medicamento después de su administración, es preciso calcular algunos parámetros farmacocinéticos como la constante de eliminación ( $K_e$ ) y el volumen aparente de distribución ( $V_d$ ).

**Determinación del intervalo posológico ( $\tau$ ):** Se ha ajustado a valores enteros de horas de fácil utilización: 4, 6, 8, 12 y 24 horas.

**Determinación de la dosis ( $D$ ):** La dosis a administrar para un intervalo determinado, se calculó a partir de la siguiente expresión:

$$D = C_{\min}^{ss} \cdot V_d \cdot \frac{1 - e^{-K_e \tau}}{e^{-K_e \tau}}$$

$C_{\min}^{ss}$  = concentración mínima en el estado de equilibrio.

La dosis e intervalo posológico se han calculado para garantizar unos niveles séricos de teofilina comprendidos dentro del margen terapéutico.

En nuestro caso tratamos de ajustar el mayor número posible de pacientes a intervalos posológicos de ocho horas o superiores, con objeto de facilitar el cumplimiento de las indicaciones terapéuticas por parte de los pacientes.

## Resultados

La semi-vida plasmática de teofilina en voluntarios sanos presentó un valor medio de  $7,83 \pm 2,09$  horas y un volumen de distribución de  $0,42 \pm 0,06$  l/Kg. En el grupo de pacientes asmáticos la semi-vida plasmática presentó un valor medio de  $8,23 \pm 1,98$  horas y un volumen de distribución de  $0,42 \pm 0,09$  l/Kg, no existiendo diferencias significativas para estos parámetros farmacocinéticos entre ambos grupos de individuos. Dentro de los pacientes incluidos en el tercer grupo se obtuvieron valores de semi-vida plasmática superiores a las 12 horas especialmente en los casos de insuficiencia hepática.

Una vez programada la posología en función de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en cada uno de los pacientes, se administró la medicación durante un período de 15 días, al cabo de los cuales se realizó una nueva extracción de sangre para de-

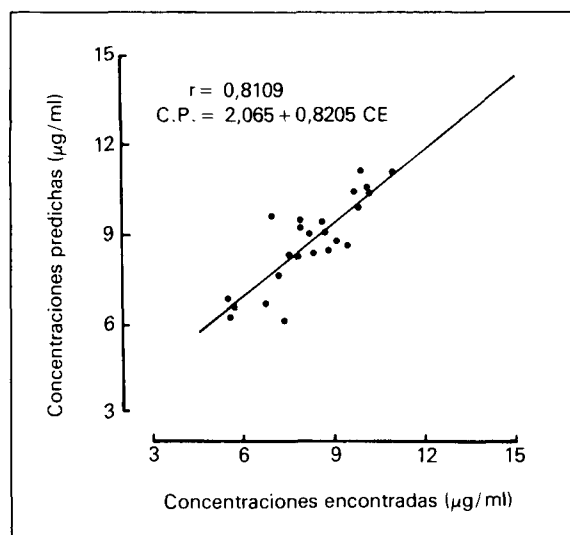


Fig. 1. Correlación establecida entre las concentraciones predichas y las concentraciones encontradas de forma experimental.

terminar la concentración de teofilina y proceder en los casos necesarios a una corrección posológica.

Las dosis administradas oscilaron entre 150 y 300 mg con intervalos posológicos de ocho horas ( $n = 20$ ) y de 12 horas ( $n = 4$ ).

La figura 1 recoge la correlación establecida entre las concentraciones séricas en estado de equilibrio ( $C_{\min}^{ss}$ ) experimentales, y las predichas con los regímenes posológicos propuestos para los pacientes incluidos en el estudio. Dicha correlación lineal presenta un aceptable coeficiente de correlación con una pendiente próxima a la unidad, lo cual pone de manifiesto la validez del método propuesto.

En la figura 2 recogemos, a título de ejemplo, uno de los casos incluidos en el segundo grupo. El paciente (A.D.G.) recibió una dosis inicial de 300 mg de aminofilina, la semi-vida plasmática resultó ser de 5,2 horas y el volumen aparente de distribución de 0,21 l/Kg. La posología programada para mantener niveles séricos de teofilina dentro del margen terapéutico fue de 150 mg cada ocho horas. Transcurridos 15 días, la concentración mínima en el estado de equilibrio ( $C_{\min}^{ss}$ ) fue de 6 µg/ml. Este valor se determinó inmediatamente antes de recibir una nueva dosis. Si este paciente hubiese recibido la dosis convencional de 200 mg cada seis horas se habrían alcanzado concentraciones potencialmente tóxicas al cabo de 24 horas de iniciado el tratamiento.

## Discusión

La teofilina no debe ser un medicamento reservado únicamente para el tratamiento de la crisis de asma. La prevención de la crisis durante un tratamiento prolongado, utilizando para ello la vía oral

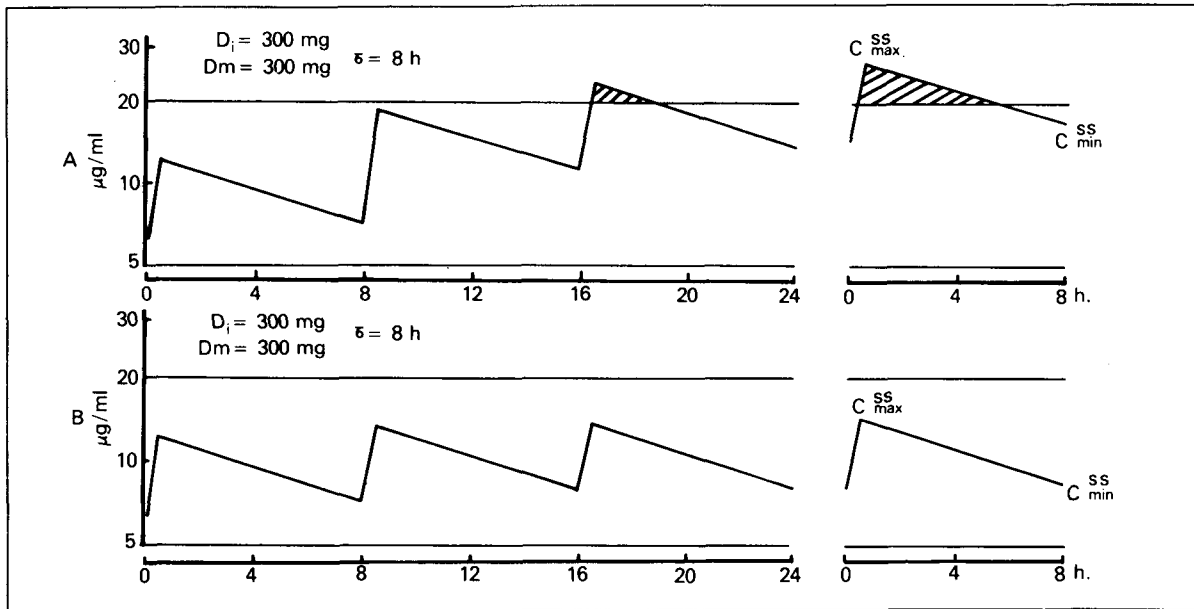


Fig. 2. La evolución de los niveles séricos de teofilina en un paciente (A.D.G.): a) teofilina no individualizada con concentraciones potencialmente tóxicas; b) teofilina corregida: mantiene los niveles dentro del margen terapéutico.

por comodidad y eficacia, es perfectamente posible. La buena absorción intestinal permite disponer de una vía cómoda de administración en tratamientos prolongados como es el caso de los enfermos crónicos. Debido a la duración de estos tratamientos debe facilitarse el cumplimiento por el paciente de la medicación prescrita, no sólo en cuanto a la vía de administración, sino en lo referente a las horas a que debe administrarse. La posibilidad de administrar la teofilina cada ocho horas en vez de cada seis facilita enormemente el cumplimiento por parte del paciente del tratamiento.

En nuestro caso la monitorización de los niveles séricos del medicamento y la programación individualizada del tratamiento a partir de dichos niveles, posibilitó la administración de dosis inferiores a las convencionales y con intervalos más cómodos para los mismos, lo que redundó en el mejor cumplimiento de las órdenes terapéuticas y en la obtención de mejores resultados clínicos.

La determinación de los niveles séricos de teofilina debe constituirse en una técnica de utilización corriente en los servicios con una consulta ambulatoria neumológica importante, tal como ocurre hoy día con las determinaciones séricas de otros medicamentos.

No obstante, la monitorización de los niveles séricos debe conseguir programar una terapéutica individualizada a partir del perfil farmacocinético establecido en cada uno de los pacientes.

### Resumen

Se han monitorizado los niveles séricos de teofilina en un grupo de 32 individuos, de los cuales 24

presentaban asma bronquial. Se han calculado los valores de la constante de eliminación y el volumen de distribución que permiten programar las pautas posológicas en cada uno de los pacientes. Se ha observado una buena correlación entre las concentraciones predichas y las encontradas después de 15 días de tratamiento.

### Summary

#### THYOPHILLINE SERUM LEVELS IN OUTPATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA.

Serum levels of theophylline were monitored in a group of 32 individuals, 24 with bronchial asthma: all were outpatients. Elimination constants and distribution volumes were calculated, so that doses could be adjusted for each patient.

A good correlation was seen between concentrations at the beginning and end of the 15-day treatment course.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hendeles L, Weinberger M: Avoidance of adverse effects during chronic therapy with theophylline. *Drug Intell Pharm* 1980; 522-530.
2. Chaumuzeau JP, Bourin M: La teofilina, ¿un gran medicamento utilizado? *Vie Medicale* 1982; 137: 26-31.
3. Hendeles L, Weinberger M., Johnson G: Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacokin* 1978; 3: 294-312.
4. Ogilvie RI: Monitoring plasma theophylline concentrations. *Ther Drug Mon* 1980; 2: 111-117.
5. Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokin* 1978; 3: 267-293.