

## Trabajo Original

### **Monitorización de los niveles séricos de teofilina durante el tratamiento con teofilina del niño asmático.**

### **Monitoring of theophylline serum levels during the treatment of asmatic children with theophylline.**

**Dr. Arístides Lázaro Brito Machín<sup>1</sup>, Lic. Lídice Marina Alonso Padrón<sup>2</sup>, Dr. Arnel A. Rodríguez Cardoso<sup>3</sup>, Dra. Maite Acosta Pérez<sup>4</sup>.**

1. Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico. Profesor Instructor.
2. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.
3. Especialista de primer grado en Medicina General Integral
4. Residente de tercer año de Medicina General Integral

## RESUMEN

Se estudiaron 30 niños con diagnóstico de asma bronquial, a los cuales se les realizó mediciones sanguíneas de teofilina aplicando el método de monitorización de Ritshell y Thompson de un punto. Se analizaron diferentes variables como fueron: la edad, hábitos tóxicos, dosis administrada, vías e intervalo de dosificación. Además se tuvieron en cuenta diferentes fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de teofilina, así, como las reacciones adversas que se manifestaron durante el tratamiento. Se detectaron errores en cuanto a la dosis diaria de teofilina, intervalo entre las dosis y vía de administración. En la mayoría de los niños (86,7%) no se lograron niveles de teofilina en suero dentro del margen terapéutico entre 10 y 20 mg/ ml.

**DeCS:** TEOFILINA / sangre, ASMA / quimioterapia, MONITOREO DE DROGAS.

## ABSTRACT

30 children were studied with a diagnosis of bronchial asthma, to whom blood theophylline measurements were made by applying the monitoring method of Ritshell and Thompson of one point. Different variables were analyzed such as: age, toxic habits, administered dose, routes and dosage interval. Different drugs that can increase or diminish theophylline serum levels were also taken into account, as well as the adverse reactions that occurred during the treatment. Errors were detected regarding the daily dose of theophylline, the interval between doses and administration route. In most of the children (86,7%) serum theophylline levels were not achieved within the therapeutic margin between 10 and 20 g / ml.

**MeSH:** THEOPHYLLINE / blood, ASTHMA / drug therapy, DRUG MONITORING.

## INTRODUCCIÓN

A partir del descubrimiento por Hermán y Ayneworth de las propiedades broncodilatadoras de la teofilina, se le sumaba a la adrenalina, introducida en la práctica médica en 1903, un nuevo agente farmacológico para el tratamiento del asma aguda y severa, utilizándose con resultados

alentadores hasta que en 1934 se informaron casos de muerte por teofilina a los que se le fueron añadiendo nuevos informes de accidentes fatales, de tal forma que entre 1950 y 1960 creció el interés por ampliar en su conocimiento<sup>1</sup>.

Aún no se conoce con certeza el mecanismo de acción por el cual esta xantina ejerce sus efectos, aunque si es bien probada su acción broncodilatadora. Pese a que existen desacuerdos sobre el rango terapéutico de la teofilina en sangre, la mayoría de los trabajos coinciden en que las concentraciones terapéuticas de teofilina se encuentran entre 10 y 20 mg/ml. A concentraciones plasmáticas de 20mg/ml se obtiene una mayor broncodilatación; similar a la obtenida con el uso de los beta-agonistas pero son mucho más frecuentes e intensos los efectos colaterales. Por esta escasa diferencia entre las dosis terapéuticas y dosis tóxicas, ha sido propósito permanente la profundización en el conocimiento de su mecanismo de acción, reacciones colaterales, interacciones con otros fármacos, además de contar con un instrumento de medición para cuantificar sus niveles sanguíneos<sup>1,2,3</sup>.

Aunque se ha usado a la teofilina como broncodilatador desde hace más de 50 años, a partir de 1990 el uso de las xantinas en el asma se discute cada vez más, persistiendo aún en nuestros días las controversias sobre su utilización<sup>2, 4, 5, 6</sup>. Su estrecho margen terapéutico, sus numerosas interacciones farmacológicas y sus grandes diferencias interindividuales e individuales en cuanto a la dosis requerida para cada paciente, unido a la aparición de otros medicamentos con potente acción broncodilatadora han provocado que la balanza se desplace hacia la utilización de otros medicamentos como los broncodilatadores simpaticomiméticos, de modo que la mejor forma de controlar el tratamiento es a través de la medición de la concentración de teofilina en sangre, por lo que cada día ganan más urgencia los métodos de monitorización farmacocinéticos para ajuste de dosis, desarrollada por los trabajos clásicos de Ritschel y Thompson basados en mediciones puntuales<sup>3,7</sup>.

La monitorización terapéutica de teofilina en plasma tiene un valor probado permitiendo analizar la cantidad de fármaco presente en la sangre con el fin de evaluar la eficiencia del tratamiento y así individualizar esta para cada paciente. Se ha medido utilizando espectrofotometría en el rango ultravioleta (UV), cromatografía gaseosa, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y más recientemente las técnicas inmunológicas como los métodos de inmunoensayo, entre otras. La espectrofotometría UV, pese a sus limitaciones, es apropiada para el análisis de emergencia y de rutina en el laboratorio del hospital<sup>3,7</sup>.

Todos estos inconvenientes unido a la falta de existencia de una técnica para la medición de los niveles séricos de teofilina han provocado en nuestro medio, no sólo, el rechazo de la teofilina como parte del arsenal terapéutico en el tratamiento del asma, sino que además, el médico al manejar el tratamiento del paciente a ciegas y tratando de no intoxicar al paciente cae en errores inherentes a la dosis, intervalo de dosis y sobrestima determinadas reacciones adversas supuestamente relacionadas con la teofilina. En este trabajo se valora el manejo terapéutico del tratamiento con teofilina impuesto a niños con asma bronquial y demostrar la importancia de la monitorización terapéutica de teofilina en el control adecuado del paciente tratado con este medicamento.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Es un estudio descriptivo en el que se realizó la monitorización de los niveles séricos de teofilina durante el tratamiento con teofilina de 30 niños, sin hacer distinción de sexo ni raza. Eran pacientes de las salas de los servicios de Respiratorio del Hospital Pediátrico Docente Provincial "José Martí y Pérez" de Sancti Spíritus. Se tuvo en cuenta en la inclusión de los pacientes en la investigación que: estuvieran recibiendo tratamiento con teofilina por cualquier vía de administración y al menos 72 horas antes de la toma de muestra de sangre, que no estuviesen ingiriendo té, golosinas, bebidas o medicamentos que contienen chocolate o cacao; además no se aceptó a ingresados con diagnóstico de neoplasias malignas con terapia anticancerosa o pacientes que recibieran

tratamiento con sulfonamidas, fenilbutazona, probenecid o paracetamol que pueden interferir en el ensayo espectrofotométrico<sup>3,7</sup>.

A cada niño o padre del mismo se le realizó una encuesta clínica dirigida a obtener una serie de datos imprescindibles para dar cumplimiento a los objetivos trazados.

Se tomaron muestras de sangre en ayuna, inmediatamente antes de la primera dosis de la mañana. Una vez obtenido el suero se determinó las concentraciones séricas de teofilina utilizando espectrofotometría UV basado en el método de Schack y Wasler<sup>7</sup>.

Las concentraciones terapéuticas de teofilina en suero son entre 10 y 20 mg/ml. Valores menores de 10mg/ml fueron interpretados como subterapéuticos y valores mayores a 20mg/ml se interpretaron como tóxicos.

Teniendo en cuenta la vida media de la teofilina, edad y antecedentes patológicos personales del paciente, entre otros factores, se consideró como tratamiento adecuado para niños entre 6 meses y 9 años, que reciben preparados de corta duración, la dosis diaria de 4 mg/kg. subdividido en cuatro dosis al día (cada 6 horas)<sup>8</sup>.

Los pacientes estudiados fueron divididos de acuerdo a las concentraciones séricas de teofilina, en pacientes con niveles dentro del rango terapéutico, subterapéuticos y sobreterapéuticos (tóxicos), según las concentraciones de teofilina estuvieran entre 10-20mg/ml, <10mg/ml o >20mg/ml respectivamente. En cada grupo se analizó la posible relación entre los niveles séricos de teofilina y la dosis, intervalo de dosificación y vía de administración; así como el efecto que algunos medicamentos podrían ejercer sobre las concentraciones séricas de teofilina. Los resultados se muestran en tablas, expresándose en valores absolutos y porcentajes.

## RESULTADOS

El estudio del manejo terapéutico del niño asmático, se realizó en una muestra de 30 pacientes con edades entre los 6 meses y 9 años de edad, representada por 19 varones (63,3%) y 11 hembras (36,7%). Los niños se encontraban ingresados en la sala A del Servicio de Respiratorio con el diagnóstico de asma en estado de crisis aguda de diferentes grados (ligera, moderada o grave). Además de asma como motivo de ingreso había 1 paciente con asma y neumonía como complicación y otro con catarro común unido al episodio asmático.

Como se puede observar en la tabla No.1 el 86,7% (26) de los niños tenían concentraciones séricas de teofilina inferiores a los 10mg/ml y apenas el 13,3% restante (4 niños) logró concentraciones efectivas entre 10 y 20mg/ml. En ningún caso se alcanzaron concentraciones superiores a los 20mg/ml.

En esta misma tabla se relacionan las concentraciones séricas de teofilina con su vía de administración, se muestra como de los 30 niños estudiados, 22 fueron tratados por vía rectal abarcando al 73,4%, utilizándose el medio endovenoso y oral solamente en 4 casos cada uno, representado cada vía el 13,3%.

Sólo se alcanzaron concentraciones terapéuticas en 3 de los pacientes con administración rectal (13,6%) y en 1 (25%) de los 3 tratados por vía oral. Ninguno de los casos tratados con infusión endovenosa alcanzó concentraciones dentro del margen terapéutico.

En la tabla No. 2 puede apreciarse la relación entre la dosis de teofilina calculada para el día y el intervalo entre dosis, con las concentraciones séricas de teofilina. Solamente a 7 niños (23,3%) se les administró la teofilina a razón de 4 mg/Kg. y a intervalos de 6 horas. Aún así ninguno de estos pacientes mostraron concentraciones de teofilina en suero superiores a los 10mg/ml.

El resto de los niños fueron tratados incorrectamente. A 15 de ellos se les administró teofilina a razón de 4 mg/Kg., pero a intervalos de 8 horas, 1 recibió la teofilina a 4 mg/Kg., pero fraccionado cada 12 horas, y 7 recibían teofilina calculado a menos de 4 mg/Kg. y a intervalos superior a las 6 horas (c/8h).

Alcanzaron concentraciones de teofilina en suero dentro del margen terapéutico 2 (13,3%) de los niños que la recibían a razón de 4 mg/Kg. pero fraccionada 3 veces al día (c/8 horas) y 2 (28,57%) de los 7 niños que recibían menos de 4mg/Kg. y a intervalos de 8 horas.

En lo relacionado con la aparición de las reacciones adversas (RA) a la teofilina, observe en la tabla No.3 como, 14 pacientes (46,7%) manifestaron, al menos, una reacción adversa y los 16 restantes (53,3%) no mostraron signos o síntomas de reacciones. Nótese que no hubo ningún caso con concentraciones de teofilina en sangre superiores a los 20 mg/ml, concentración en la que las reacciones adversas son más frecuentes e intensas. De los 14 niños con manifestaciones adversas, 11 (78,6%) tenían concentraciones séricas de teofilina por debajo de 10mg/ml y los otros 3 niños (21,4%) lograron concentraciones séricas de teofilina dentro del margen terapéutico; sin embargo es importante señalar que ninguno de estos últimos alcanzaron concentraciones significativamente superiores a los 10mg/ml.

Diferentes publicaciones refieren que a concentraciones terapéuticas entre 10 y 20mg/ml, se producen mínimos efectos colaterales, relacionados sobre todo con manifestaciones del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>9,10</sup>. En la entrevista la intranquilidad como manifestación del SNC fue el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes o su tutor, abarcando el 71,4% del total de las manifestaciones, resultado que coincide con lo reportado en Cuba sobre los efectos adversos más comunes relacionados con la administración de teofilina<sup>11</sup>. La asociación de manifestaciones del SNC y del TGI en forma de náuseas, vómitos e intranquilidad representó el 14,4% con dos pacientes y las combinaciones de náuseas y epigastralgia, así como eritema e intranquilidad lo expresaron sólo un paciente en cada caso.

En la tabla No. 4 se relaciona la acción que pueden ejercer otros medicamentos sobre las concentraciones de teofilina, ya sean aumentando o disminuyendo su aclaramiento plasmático. Hubo 23 pacientes (76,7%) con medicamentos indicados, que podían afectar las concentraciones de teofilina aumentando su nivel en sangre por disminución de su aclaramiento. De ellos 4 lograron concentraciones entre 10 y 20mg/ml constituyendo el 17,4%. Los 19 restantes de este grupo (82,6%) no lograron concentraciones superiores a los 10mg/ml.

Todos los pacientes referidos anteriormente se encontraban bajo tratamiento con al menos un medicamento que podía disminuir el aclaramiento de teofilina como fueron la prednisona, hidrocortisona, dexametasona o combinaciones de ellos. Además de estos antiinflamatorios esteroideos la indicación de teofilina no coincidió con otro fármaco que pudiera afectar potencialmente las concentraciones séricas de esta<sup>2</sup>.

El otro grupo (7 niños) recibió teofilina conjuntamente con medicamentos que potencialmente podían aumentar el aclaramiento de teofilina, y por tanto contribuir a disminuir sus niveles, pero en ningún caso alcanzaron concentraciones dentro del margen terapéutico<sup>2</sup>.

## **DISCUSIÓN**

Los resultados demuestran que los niños lejos de estar intoxicados, la mayoría de ellos no lograron alcanzar concentraciones sanguíneas de teofilina dentro del margen terapéutico y sólo un número muy limitado de los niños tenía concentraciones entre los 10 y 20mg/ml, por lo que en la generalidad de los casos la teofilina administrada no lograría efecto alguno sobre el cuadro de asma bronquial, lo que podría provocar una valoración inadecuada sobre la acción de la teofilina como broncodilatador, de modo que se puede establecer un círculo vicioso iniciado por la falta de

existencia de una técnica para la medición de los niveles séricos de teofilina, que conduce al temor a la intoxicación del niño asmático y al tratamiento inadecuado y que puede terminar con el rechazo de la teofilina como parte del arsenal terapéutico en el tratamiento del asma.

Además los resultados demuestran que la forma de administración más frecuentemente utilizada fue la rectal, sin que se lograra en la mayoría de los casos las concentraciones terapéuticas entre 10 y 20mg/ml. Aunque la administración rectal constituye una de las vías indicadas para la administración de este medicamento, los supositorios de teofilina no se recomiendan porque su absorción no es predecible y producen proctitis con frecuencia. La vía rectal sólo debe utilizarse cuando la administración oral sea difícil o este contraindicada. Esta tiene importantes desventajas, una de ellas es los propios inconvenientes de tal administración. En segundo lugar algunos excipientes aparentemente inertes que se utilizan en la composición de los supositorios pueden producir fenómenos imitativos recales. En tercer lugar la absorción suele ser muy errática, casi siempre lenta y frecuentemente incompleta; haciendo que la disponibilidad del fármaco sea muy escasa<sup>8, 12</sup>.

La administración endovenosa suele ser necesaria en una crisis prolongada de asma bronquial o status de mal asmático<sup>8, 12</sup>.

La vía oral constituye una forma apropiada de administración; siempre que la edad y estado del paciente lo permita, cosa difícil en estos pacientes con edades comprendidas entre los 6 meses y los 9 años<sup>8, 12</sup>.

Estos resultados inesperados y contradictorios apoyan la amplia variabilidad de biotransformación que justifica la monitorización de este medicamento. El hecho de que ninguno de los pacientes tratados correctamente hallan alcanzado concentraciones de teofilina entre 10 y 20 mg/ml y que de los 4 niños que lograron alcanzar el margen terapéutico, 2 recibieron teofilina bien calculada, pero mal fraccionada y los otros 2 recibieron teofilina mal calculada y mal fraccionada, explica por sí solo las variaciones en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción individuales y que realzan la importancia del seguimiento de las concentraciones de teofilina en suero como guía para el seguimiento del tratamiento después de iniciada la terapéutica<sup>2, 3, 7, 8, 12</sup>.

En cuanto a la aparición de reacciones adversas supuestamente relacionadas con la administración de teofilina, no se pudo demostrar que las manifestaciones referidas por los entrevistados se deban, al menos en la mayoría de los casos, a la administración de teofilina ya que las concentraciones de teofilina en suero y las manifestaciones de RA tienen una relación lineal, siendo más manifiestas e importantes a concentraciones tóxicas, y sin embargo en este estudio la mayoría de los niños tenían concentraciones subterapéuticas de teofilina en sangre<sup>2, 3, 6, 12</sup>. Hay que tener en cuenta que una crisis de asma bronquial es un episodio agudo de bronco espasmo con edema de las mucosas y aumento de las secreciones de las vías aéreas que se manifiesta evidentemente por disnea de reposo, en el que *"no alcanza el aire para respirar"* y donde por supuesto, el niño está sometido a un estrés en un lugar diferente a su medio habitual, ajeno a su voluntad, y rodeado por niños con un estado de salud similar o peor. Esto puede explicar que la mayoría de los niños tengan manifestaciones de intranquilidad como respuesta propia a esta situación, y no deberse necesariamente a la administración de teofilina.

Aunque en el transcurso de esta discusión se ha analizado cada uno de los resultados y se ha tratado de explicar la posible relación existente entre las concentraciones séricas de teofilina con la vía de administración, dosis administrada en 24 horas, intervalos de dosificación y medicamentos que afectan las concentraciones séricas de teofilina, es evidente que no se puede señalar a un solo factor, sea la vía de administración, dosis e intervalo entre estas, o medicamentos asociados, la causa que explique de forma definitiva las concentraciones séricas de teofilina.

Como se puede entender, los resultados son muy contradictorios por lo que es muy comprensible que la monitorización terapéutica de las concentraciones séricas de teofilina y la vigilancia de las

concentraciones séricas de teofilina en niños, esta más que justificada, por lo que se llega a las siguientes **CONCLUSIONES:**

La monitorización de las concentraciones séricas de teofilina es esencial como guía para el manejo terapéutico del paciente asmático tratado con teofilina.

La mayoría de los pacientes asmáticos tratados con teofilina tenían concentraciones su terapéuticas de teofilina.

Los principales errores en el manejo terapéutico de los pacientes asmáticos tratados con teofilina, se cometieron en la dosis calculada para las 24 horas, el intervalo entre dosis y la vía de administración.

No se pudo demostrar que las reacciones adversas supuestamente relacionadas con la administración de teofilina estaban relacionadas al uso de esta, al menos en la mayoría de los pacientes.

Las variaciones en las concentraciones séricas de teofilina no se pudieron imputar, al uso concomitante de otros medicamentos que pueden influir en las concentraciones séricas de teofilina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samuel A. Intoxicación por aminofilina. *Chest*. 1992; 02(4):189-196.
2. Álvarez Sintés Rogelio, Álvarez Sintés Roberto, Díaz Alonso G, Rivero Martínez H. Xantinas en el asma ¿ascenso o descenso? *Rev Med Gen Integr*. 1995;1(4):349-353.
3. Mancebo I, Pérez Cosme M, Suardiá J, Edy Sánchez E. Monitoreo de la teofilina I. Métodos analíticos a los intereses farmacocinéticas. *Rev Cubana Farm*. 1991;25(2):122-130.
4. Miyoshi M, Sakurai T, Kodama S. Evaluation of theophylline in children hospitalized with asthma attack]. *Arerugi*. 1998; 47(12):1252-1257.
5. Nuhoglu Y, Dai A, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of aminophylline in the treatment of acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(5):422-423.
6. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch-Dis-Child* 1998; 79(5):405-10.
7. Schack JA, Waxler SH. An ultraviolet spectrophotometric method for theophylline and theobromine in blood tissues. *J Pharmacol Exp Therap*. 1949; 97:283.
8. Colectivo de autores. Patología bronco pulmonar. En: Colectivo de autores. Guía terapéutica para la atención primaria. La Habana: José Martí; 1994 .p. 94.
9. Dani C, Bertini G, Reali MF, Tronchin M, Wiechmann L, Martelli E, Rubaltelli FF. Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate*. 2000;78(1):27-32.
10. Buss DC, Marshall RW, Milligan N, McQueen I, Compston DA, Routledge PA. The effect of intravenous aminophylline on essential tremor. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 43(1):119-121
11. Morera Prat J. Reacciones adversas de los medicamentos utilizados en enfermedades del aparato respiratorio. En: Bada Ainsa JI. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. Ciudad de La Habana: Editorial Científico Técnica;1980. p. 213-15.

## ANEXOS

**Tabla No. 1. Relación entre la concentración sérica de teofilina y la vía de administración.**

Vía de administración	<10mg/ml		10-20mg/ml		>20mg/ml		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rectal	19	86,4	3	13,6	-	-	22	73,4
Endovenosa	4	100	-	-	-	-	4	13,3
Oral	3	75,0	1	25,0	-	-	4	13,3
Total	26	86,7	4	13,3	-	-	30	100

**Tabla No. 2. Relación entre la dosis e intervalo entre dosis y las concentraciones séricas de teofilina.**

Dosis e intervalo entre las dosis.	<10mg/ml		10-20mg/ml		Total	
	n	%	n	%	n	%
4 mg/Kg. y c/6 Horas	7	100	0	0,0	7	23,3
4 mg/Kg./ y c/8 horas	13	86,7	2	13,3	15	50,0
4 mg/Kg. y c/12 horas	1	100	0	0,0	1	3,34
< 4 mg/Kg. y c/8 horas	5	71,43	2	28,57	7	23,3
Total.	26	86,7	4	13,3	30	100

**Tabla No. 3. Relación entre las concentraciones séricas de teofilina y manifestaciones de reacciones adversas.**

Concentraciones séricas de teofilina.	Con reacciones adversas.		Sin reacciones adversas.		Total.	
	n	%	n	%	n	%
<10mg/ml	11	78,6	15	93,8	26	86,7
10-20mg/ml	3	21,4	1	6,2	4	13,3
Total	14	100	16	100	30	100



**Tabla No. 4. Acción de los medicamentos concomitantes sobre las concentraciones séricas de teofilina.**

Efectos sobre el aclaramiento de teofilina	<10mg/ml		10-20mg/ml		Total	
	n	%	n	%	n	%
Disminución del aclaramiento	19	82,6	4	17,4	23	76,7
Aumento del aclaramiento	7	100	-	-	7	23,3
Total	26	86,7	4	13,3	30	100