



## EXPERIENCIAS Y RESULTADOS

# AMINOFILINA EN PERFUSION INTRAVENOSA A 0,5 MG/KG/HORA EN NIÑOS ASMATICOS. FARMACOCINETICA Y EVOLUCION CLINICA

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS  
HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE DE CENTRO HABANA

*Dr. Emilio Pérez Souto,\* Lic. Néstor Pérez Souto\*\*  
y Dra. Gladys Abreu\*\*\**

### RESUMEN

La aminofilina (principio activo: teofilina) es un medicamento de primera línea en el tratamiento de ataques agudos de asma bronquial en niños y adultos. Su uso con eficacia y seguridad para el paciente precisa que se alcancen niveles terapéuticos en la sangre y evita niveles que desencadenen toxicidad, lo cual requiere adecuada dosificación, control y observación de la evolución del enfermo. Se realiza un estudio farmacocinético y de evolución clínica de 20 niños con ataque agudo de asma tratados con perfusión continua de aminofilina a 0.5 mg/kg/hora y otros medicamentos de apoyo. Se concluye que en la muestra estudiada no se alcanzaron niveles terapéuticos óptimos de concentración sérica de teofilina aún al cabo de 24 horas de tratamiento. Se recomienda optimizar los esquemas de dosificación y trabajar en la introducción de métodos rápidos y confiables de análisis de teofilina sérica con vistas a mejorar e individualizar la terapéutica para evitar efectos tóxicos.

### INTRODUCCION

En el tratamiento de ataques agudos de asma bronquial, la teofilina (o su formulación más usada: aminofilina) continúa siendo, junto a los agonis-

\* Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana.

\*\* Candidato a Doctor en Ciencias. Investigador del Departamento de Farmacología del CENIC. Profesor Adjunto de la Universidad de La Habana.

\*\*\* Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana.

tas beta 2 y los esteroides, un medicamento de primera línea por su gran efectividad, siempre que se alcancen niveles séricos dentro del rango terapéutico y se eviten los niveles tóxicos, lo cual requiere adecuada dosificación, control y observación de la evolución del paciente. La gran cantidad de información acumulada en años recientes acerca de la Farmacología Clínica, la Farmacocinética, la Farmacodinamia de la Teofilina, así como el desarrollo de métodos de análisis rápidos, precisos y específicos para su cuantificación sérica, fundamentalmente mediante técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) e inmunoensayos, han hecho renacer el interés por este fármaco como valioso antiasmático no esteroideal.<sup>1-7</sup>

El uso moderno de la teofilina se basa en establecer concentraciones séricas estables dentro de su rango terapéutico, lo cual lleva implícito el monitoreo químico en la sangre y el uso de preparaciones de acción sostenida. En Cuba, con gran incidencia de asma, es una necesidad y una preocupación la optimización del esquema de tratamiento y dosificación, sobre todo en pacientes que llegan al cuerpo de guardia afectados por un ataque agudo.<sup>8,9</sup>

Un análisis realizado por nosotros acerca de los más recientes trabajos en la Farmacología Clínica, la Farmacocinética y los esquemas de tratamiento por teofilina en otros países,<sup>1,4-7,10</sup> así como la experiencia en cuanto a evolución clínica de niños con ataque agudo de asma en el Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, nos condujo a plantearnos la siguiente hipótesis de trabajo: ¿Con la perfusión continua de aminofilina a 0,5 mg/kg/h se alcanzan niveles séricos de teofilina que caigan dentro del rango terapéutico más aceptado (10-20 m/L)<sup>1,2,4,10-16</sup> haciendo efectivo este tratamiento en el ataque agudo de asma?

En el presente trabajo se determinan los niveles séricos de teofilina en función del tiempo mediante una técnica de reciente introducción en el país (HPLC) en 20 niños ingresados por ataque agudo de asma y sometidos a perfusión lenta de aminofilina a 0,5 mg/kg/hora.

Se realiza el análisis farmacocinético y se reporta su evolución clínica, se discuten los resultados y se ofrecen algunas recomendaciones.

## **MATERIAL Y METODO**

Se estudió un grupo de 20 pacientes asmáticos conocidos que fueron ingresados en el Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana con un cuadro de broncoespasmo severo debido a su enfermedad. En la muestra se incluyen sólo asmáticos con las siguientes características:

1. Pacientes entre 3 meses y 14 años de edad.
2. Asmáticos conocidos.
3. Pacientes recién ingresados.
4. Rayos X de tórax con signos de enfisema, no atelectasia ni neumonía.
5. Pacientes sin alteraciones gasométricas iniciales.
6. Pacientes eutróficos.

La dificultad respiratoria en todos los casos se catalogaba de intensa, con medicación de apoyo, que consistió en cámara de oxígeno húmeda, aerosoles de salbutamol o salbutamol oral y en 16 de ellos hidrocortisona endovenosa entre 10 y 20 mg/kg/día.

Se siguió su evolución durante 48 horas valorando de 6 en 6 horas durante las primeras 12, 24 y 48 horas.

Para valorar el grado de dificultad respiratoria se utilizaron criterios clínicos al no existir por la edad y el estado de los pacientes, posibilidades para realizar estudios espirométricos. Clínicamente se valoraron los siguientes parámetros: tiraje: ausencia, ligero, medio y severo; frecuencia respiratoria: menor de 30, de 30 a 45, de 45 a 60 y mayor de 60; expiración prolongada: 5/2; 5/3; 5/4; 1/1 y menor de 1/1; estertores roncós y sibilantes: aislados e intensos, y por último, murmullo vesicular: disminuido y normal.

Esta valoración se confeccionó tomando como base The Pulmonary Index<sup>17</sup> y trabajos realizados con anterioridad en nuestro Hospital.<sup>8</sup>

La perfusión de aminofilina (USPXX) se realizó a goteo lento, en dextrosa al 5 % a velocidad - dosis de 0,5 mg/kg/hora.

El volumen de solución administrada fue de 2 000 mL por m<sup>2</sup>.

Se tomaron muestras de 1 mL de sangre por punción venosa antes de iniciar la perfusión y al cabo de 6; 12 y 24 horas de tratamiento.

Para efectuar la cuantificación de teofilina se empleó la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mediante una técnica desarrollada en el Departamento de Farmacología del Centro Nacional de Investigaciones Científicas.<sup>18</sup> Este método analítico cuantitativo y cualitativo usado por primera vez en Cuba con esta finalidad, se caracteriza por adecuada sensibilidad, gran exactitud y precisión, reproducibilidad y especificidad para la teofilina.<sup>19</sup>

Se utilizó un cromatógrafo líquido Pye-Unicam 4001 con programador de flujo y solvente, detector ultravioleta variable y registrador.

Se empleó un inyector marca Rheodyne con loop de 20 microlitros. Las muestras de sangre tomadas según el protocolo se procesaron para obtener entre 200 y 500 microlitros de suero, que fue conservado congelado a -20°C hasta su análisis. En el momento del análisis las muestras fueron descongeladas, desproteinizadas y centrifugadas. Veinte microlitros del sobrenadante se inyectaron con jeringuilla Hamilton en el equipo. Se usó una columna de fase inversa RP-18 Merck, detección a 273 nanómetros, sensibilidad por 0,02; flujo de 1 mL por minuto, velocidad de papel: 0,5 cm/min y como solvente natural: agua en proporción de 30: 70.

Fueron usados controles de suero humano libre de drogas y se realizó la calibración diaria con soluciones de concentración conocida de teofilina en suero humano al mismo tratamiento que las muestras.

El coeficiente de variación del método analítico fue de 4,5 %, la sensibilidad de 1 mg/L.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se muestran las concentraciones séricas de teofilina para cada paciente a tiempo cero, o sea, antes de iniciar la perfusión endovenosa a 0.5 mg/kg/hora, al cabo de 6; 12 y 24 horas. Algunos aspectos más importantes relacionados directamente con los objetivos de este trabajo merecen destacarse.

**TABLA 1.**

Paciente No.	Sexo	Edad	Peso (kg)	Teofilina previa	T= 0 h	T= 6 h	T= 12 h	T= 24 h
1	F	4 a	18,5	Sup.	6,2	4,2	4,4	5,1
2	F	2 a	11,0	Sup.	3,6	5,2	6,4	7,8
3	M	10 m	11,0	Sup.	3,0	5,2	5,6	5,6
4	M	2 a	16,0	Pap.	5,0	5,0	4,6	4,8
5	M	7 m	7,0	Pap.	2,8	4,0	4,4	3,5
6	F	5 a	18,0	Enema	3,3	3,7	5,0	5,2
7	F	6 a	25,0	Enema	2,7	4,6	4,6	4,4
8	M	3 m	5,7	Pap.	5,2	4,0	5,5	5,8
9	M	3 a	15,0	Sup.	5,3	4,7	4,6	4,7
10	F	3 a	16,0	Enema	2,7	3,4	3,0	4,1
11	M	3 a	16,1	Enema	2,7	3,7	3,6	2,4
12	M	1 a	12,5	Tab.	3,0	3,3	3,6	3,3
13	F	11 m	9,0	Sup.	5,2	5,5	5,7	5,9
14	M	9 m	10,0	Pap.	3,8	4,2	4,7	4,4
15	F	14 a	47,0	-	0	2,4	3,5	4,0
16	M	7 a	21,0	-	0	2,8	3,4	4,1
17	M	3 a	13,0	Enema	3,7	4,2	4,6	4,8
18	M	8 m	7,5	Sup.	3,4	4,7	5,3	5,2
19	F	2 a	10,0	Enema	4,2	4,6	4,2	4,4
20	M	10 m	10,0	Pap.	2,9	4,8	4,3	4,7
Media					3,43	4,21	4,55	4,72
Desviación estándar					± 1,53	± 0,79	± 0,84	± 1,07

Nota: Se reporta teofilina previa en caso de administración 8 horas antes de iniciada la perfusión. Sup. (supositorio), pap. (papelillo), tab (tabletas). La dosis previa corresponde a 5 mg/kg.

La mayor parte de los pacientes (90 %) a tiempo cero tenían teofilina en sangre producto de tabletas, papelillos, enemas, o supositorios administrados antes del ingreso. En la mayoría de los casos (75 %) los niveles séricos estaban por debajo de 5 mg/L y ninguno alcanzó los 10 mg/L. El valor medio fue de 3.4 con una desviación estándar de 1.53.

Al cabo de 6 horas de iniciada la perfusión de aminofilina, los niveles séricos se mantienen bajos en todos los pacientes, con un valor medio de 4.1 y una desviación estándar de 0.79.

A las 12 horas de infusión, aunque hay tendencia al aumento, los niveles séricos continúan bajos con una media de 4.5 mg/L y desviación estándar de 0.84. Transcurridas 24 horas de iniciada la infusión, la media fue de 4.7 mg/L y la desviación estándar de 1.07. Como se aprecia, los valores a todos los tiempos son bajos, con diferencia significativa (según la prueba de la t de Student,  $p < 0.01$ ) del valor mínimo del rango terapéutico más aceptado que es de 10 mg/L.

En la tabla 2 se reflejan de forma resumida los resultados de la evolución clínica de los pacientes, y se reporta mejoría sobre la base de los criterios ya mencionados.

**TABLA 2.**

	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
Mejoraron clinicamente	2	11	2	5
Empeoraron	2	1	-	-
No mejoraron	16	6	5	-

Como se puede apreciar, durante las primeras 6 horas hubo poca respuesta terapéutica en los pacientes, los cuales mantuvieron un cuadro de broncoespasmo similar al inicio del tratamiento.

Al cabo de 12 horas la mejoría clínica sí fue patente en 13 pacientes (65 %), hubo 1 que empeoró y 6 continuaron con las mismas características.

A las 24 horas persistió el cuadro en 5 de los pacientes, los cuales en las 24 horas siguientes resolvieron su cuadro de dificultad respiratoria.

Llama la atención, en primer lugar, que los niveles séricos alcanzados en todos los pacientes estaban por debajo del rango terapéutico más aceptado (10 mg/L) lo cual está de acuerdo con la evolución clínica. En el 80 % de los casos fue necesario el uso de esteroides por la poca respuesta terapéutica inicial y nuestra experiencia clínica. La hidrocortisona, que fue el esteroide utilizado, no presenta interacciones farmacocinéticas con la teofilina.<sup>20</sup>

Es conocido por la literatura médica que después de alcanzado el nivel sérico terapéutico de teofilina la respuesta clínica demora aproximadamente 1 hora,<sup>21</sup> sin embargo, la mejoría clínica en la mayor parte de los pacientes fue al cabo de más de 6 horas (el 90 % de la muestra).

Pensamos que esta mejoría tardía se debió al uso de esteroides y de agonistas beta 2, no a la aminofilina, pues no alcanzó niveles séricos adecuados.

El esquema de dosificación empleado y que sometemos a análisis, consistió en la perfusión endovenosa continua, a velocidad constante, de aminofilina, a razón de 0,5 mg/kg/hora. Consideramos importante señalar que la forma farmacéutica inyectable conocida como aminofilina contiene el 80 % del principio activo teofilina y el 20 % de etilendiamina cuya función es solubilizar la teofilina en agua.<sup>11,22</sup> Esto se debe tener en cuenta pues la sustancia que se cuantifica y tiene efectos farmacológicos no constituye el 100 % de la aminofilina, sino el 80 % (USP XXI).

La teofilina es un medicamento de rápida distribución en los fluidos y tejidos del cuerpo y su eliminación se realiza siguiendo una cinética de primer orden en las dosis habituales.

Con la aplicación del modelo de un compartimiento tras la perfusión intravenosa, la ecuación que rige la variación de la concentración de medicamento en plasma o suero en función del tiempo es:

$$C = \frac{K_0}{VK} (1 - e^{-Kt}) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde C es la concentración sérica para el tiempo t; K<sub>0</sub> es la velocidad de perfusión intravenosa en mg/t; V es el volumen de distribución y K es la constante de eliminación.<sup>23</sup> Cuando transcurre el tiempo, la concentración tiende a un valor constante llamado concentración en el estado de equilibrio C<sub>ss</sub> o de meseta, cuyo valor se calcula según:

$$C_{ss} = \frac{K_0}{VK} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Al cabo de un tiempo igual a 4 veces el tiempo de vida media (t 1/2) de la droga, la concentración sérica estará alrededor del 10 % por debajo del valor en el estado estacionario, tras un tiempo de 7 veces el de vida media, prácticamente la concentración sérica será la del estado estacionario C<sub>ss</sub> o de meseta.

Consideraciones similares se plantean para el análisis asumiendo modelos de 2 compartimientos,<sup>23</sup> y se han obtenido ecuaciones análogas para la perfusión constante.

Para una misma droga e individuo se puede aceptar que en general su volumen de distribución V y su constante de eliminación K permanecen aproximadamente constantes durante un tiempo de análisis corto, por lo cual el valor de la concentración en el estado de equilibrio dependerá únicamente de la velocidad de perfusión K<sub>0</sub> (Ecuación 2).

Estudios previos de la Farmacocinética de Teofilina en niños, han reportado tiempos de vida media promedio de 3,5 horas y valores de aclaramiento



3. Recomendamos realizar estudios posteriores de esquemas de dosificación que garanticen niveles terapéuticos de teofilina y mejoría clínica adecuada sobre la base de la experiencia internacional y la nuestra propia.
4. Recomendamos que se trabaje en la introducción de métodos de análisis rápido de niveles séricos de teofilina en aquellos centros hospitalarios con gran acceso de pacientes asmáticos, para colocar la terapéutica y la profilaxis del asma por teofilina en Cuba sobre bases más objetivas.

## SUMMARY

Aminophylline (active principle: theophylline) is a first line drug for the treatment of acute bronchial asthma attacks in children and adults. Its use with efficiency and safety for the patient requires that therapeutical levels in blood will be reached and avoids levels unchaining toxicity, which demands and adequate dosification, control and observation of evolution of the patient. A pharmacokinetic and of clinical evolution study was performed to 20 children with acute asthma attack treated with continuous perfusion of aminophylline at 0.5 mg/kg/h and other supporting drugs. It is concluded that in the studied sample optimum therapeutical levels of serum theophylline concentration were not reached, even after 24 hour of treatment. To make eminently good dosage schemes and to work in the introduction of rapid and reliable methods of analysis of serum theophylline in order to improve and particulize therapeutics to avoid toxic effects, is recommended.

## RESUME

L'aminophylline (principe actif: théophylline) est un médicament de première intention dans le traitement des attaques aiguës d'asthme bronchique chez l'enfant et chez l'adulte. Pour qu'elle soit efficace et sûre pour le malade, il faut parvenir à des niveaux thérapeutiques dans le sang et éviter des niveaux pouvant déclencher la toxicité, ce qui impose un dosage adéquat, de même que le contrôle et la surveillance de l'évolution du malade. Les auteurs ont fait une étude pharmaco-cinétique et de l'évolution clinique de 20 enfants ayant subi une attaque aiguë d'asthme, traités par perfusion continue d'aminophylline à 0,5 mg/kg/h et par d'autres médicaments de soutien. Ils concluent que dans l'échantillon étudié on n'a pas atteint des niveaux thérapeutiques optimaux de concentration sérique de théophylline, même au bout de 24 heures de traitement. Ils conseillent d'optimiser les schémas de dose et de travailler dans l'introduction de méthodes rapides et fiables d'analyse du taux de théophylline sérique, afin d'améliorer et d'individualiser la thérapeutique pour pouvoir ainsi éviter les effets toxiques.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WEIMBERGER, M.; L. HENDELES: Theophylline use: an overview. *Allergy and Clin Immunol* 76 (2): 277-284, 1985.
2. HENDELES, L.; M. WEIMBERGER: Update on the pharmacokinetics of Theophylline. *Chest* 88 (2): 103-111, 1985.
3. GOODMAN, A.; L. GILMAN: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. pp. 589, 1985.
4. CLARK, T.: Chapter 14. Use of Theophylline. In: *Asthma*. Weimberger, M. L. Hendeles (Eds.), 1984, pp. 336-358.
5. CLARK, T.: *Asthma*. Cap. 18. Childhood asthma. S. Godfney, 456, 1984, pp. 415-456.

6. WEIMBERGER, M.; L. HENDELES; R. AHRENS: Farmacología clínica de las drogas más usadas para el asma. *Clin Pediatr North Am* 1: 47-60, 1981.
7. CONN, H. F.: Terapéutica. Asma en adultos, 1982, pp. 662-676.
8. ANGULO, E. M.: Aminofilina endovenosa en el asma bronquial. Tesis para Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, 1979.
9. MACHADO, O. F.: Manual de Procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Cuba, 1986, pp. 357-367.
10. MILAVETZ, G.; M. WEIMBERGER; L. HENDELES: Evaluation of a scheme for establishing and maintaining dosage of Theophylline in Ambulatory patients with chronic asthma. *Pediatr Pharmac Therapeut* 109(35): 354, 1986.
11. OELLERICH, M.; C. W. SYBRECHT; J. H. G. JONKMAN: Pharmacokinetics of Theophylline. In vitro modelling and its relation to in vivo absorption. *Br J Clin Pract (Suppl 35)* 38(9): 3-9, 1984.
12. SZEFLER, S.: Inter and Intra- subject variability in Theophylline pharmacokinetics. *Br J Clin Pract (Suppl 35)* 38 (9): 10-16, 1984.
13. MAC FADEN, E. R.: Methylxantine Therapy and Reversible Airway Obstruction. *Am J Med* 79(Suppl 6A) 1-4, 1985.
14. WEIMBERGER, M.; L. HENDELES: Experience with Theophylline for the Management of Chronic Asthma. *Eur J Resp Dis (Suppl 109)* 61: 120-133, 1980.
15. SCHATZ, R. M.: El niño con asma crónica, actuación del pediatra general y el especialista. *Clin Pediatr North Am* 1: 89-107, 1984.
16. ROBERTSON, C.; H. LEVINSON: Bronchodilators in asthma. *Chest* (87): 645-675, 1985.
17. BECKER, A. B.; N. A. NELSON: The pulmonary Index. Assessment of a Clinical Score for Asthma. *AJDC* 138: 574-576, 1984.
18. PEREZ SOUTO, N.: Técnica Analítica cuantitativa por HPLC para Teofilina en suero. CENIC. Informe Técnico.
19. PACHLA, L. A.; D. S. WRIGT: Bioanalytic considerations for Pharmacokinetics and Biopharmaceutics Studies. *J Clin Pharmacol* 26 (5): 332-335, 1986.
20. FERGUSON, R. J.; C. M. SCOTT; P. RAFFERTY: Effect of Prednisolone on Theophylline pharmacokinetics in patients with chronic airflow obstructions. *Thorax* 42: 193-198, 1987.
21. PECK, C. C.; A. I. NICHOLS; J. BAKER: Clinical Pharmacodynamics of Theophylline. *J Allergy Clin Immunology* 76(2): 292-297, 1985.
22. GRAMBAU, G. R.: Reliability of Theophylline clearance in determining maintenance intravenous Aminophylline therapy. *J Clin Pharmacol* 25: 381-383, 1985.
23. GIBALDI, M.; D. PERRIER: Farmacocinética. Caps. 1 y 2. Ed. Reverté.
24. KUBO, M.; Y. ODAJIMA: Intraindividual changes in Theophylline clearance during constant Aminophylline infusion in children with acute asthma. *J Pediatr* 108(6): 1011-1015, 1986.

Recibido: 13 de octubre de 1987. Aprobado: 18 de noviembre de 1987.

Dr. Emilio Pérez Souto. Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. Benjumea y Morales, Ciudad de La Habana 10300, Cuba.