

R. 24844

T. D.
M/84

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA GENERAL
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

"A PORTACION AL ESTUDIO DEL PAPEL DE
LA TEOFILINA EN EL CONTROL DEL ASMA
BRONQUIAL".

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Que se registra esta Tesis Doctoral
a las 133 número 4 del libro
correspondiente 28 NOV. 1986
Sevilla, _____

El Jefe del Negociado de Tesis,

Isabel González



Trabajo de investigación realizado por
José Antonio Marques de Magallanes Regojo
para optar al Grado de Doctor por la
Universidad de Sevilla.

Noviembre de 1.986





José Conde Hernández, Profesor Titular de Universidad, de la Disciplina de Patología General y Propeuticología Clínica y Jefe de Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Universitario de Sevilla.

CERTIFICA :Que el trabajo presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Jose Antonio Marques de Magallanes Regojo, sobre **"APORTACION AL ESTUDIO DEL PAPEL DE LA TEOFILINA EN EL CONTROL DEL ASMA BRONQUIAL"**, ha sido realizado bajo su dirección y que reúne todas y cada una de las condiciones para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y surta los efectos oportunos expido el presente en Sevilla a diez de Noviembre de Mil novecientos ochenta y seis.

Dr. JOSE CONDE HERNANDEZ
Jefe de Serv. de Inmunología y Alergia

Quiero dedicar esta Tesis Doctoral
a mis padres que me dieron mas de
lo que puedo agradecer.

A G R A D E C I M I E N T O

Al Prof. Dr. D. Enrique Romero Velasco,

que me abrió las puertas de su Departamento
y de su casa.

Al Prof. Dr. D. José Conde Hernandez,

quien , no contento con dirigir esta Tesis,
me ofreció su sincera amistad.

Al Prof. Dr. D. José Antonio Duran Quintana,

que realizó gran parte del trabajo de labora-
torio y supo orientarme amable y acertadamente.

Al Dr. D. Ignacio Alvarez Cantalapiedra,

que llevó a cabo el estudio estadístico e infor-
mático de este trabajo.

Al Dr. D. Juan Morillo Trigos,

que participó activamente en la realización
de este trabajo.

A todos los médicos , enfermera y auxiliares del Servicio -
de Alergia y especialmente a los Drs. Javier Monteseirin , -
Manolo Prados , Javier Martín , Luis Cervantes y Juan Carlos-
Riaño que fueron mis compañeros de laboratorio y a la Srta.
Manoli Contreras cuya colaboración nunca me faltó cuando me -
fué necesaria.

A mis amigos Celedonio Marquez y Emilio Carballo que me acom-
pañaron y apoyaron incondicionalmente a lo largo estos años.

A todos muchas gracias.

I N D I C E

1.- <u>INTRODUCCION</u>	1
1.1.- ASMA BRONQUIAL.....	1
1.2.- LINEAS GENERALES DE TRATAMIENTO.....	43
1.3.- TEOFILINAS.....	69
1.3.1.- HISTORIA DE LA INTRODUCCION DE LAS TEOFI+ LINAS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA.....	69
1.3.2.- QUIMICA.....	71
1.3.3.- BASES CELULARES DE LA ACCION DE LAS ME- TIL XANTINAS.....	72
1.3.4.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	74
1.3.5.- TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	79
1.3.6.- FARMACOCINETICA.....	89
1.3.7.- PAUTAS DE DOSIFICACION.....	107
2.- <u>MATERIAL Y METODOS</u>	112
2.1.- PROTOCOLO I	113
2.2.- PROTOCOLO II	117
2.3.- METODO ANALITICO	122
2.4.- OBTENCION DE MUESTRAS.....	126

2.5.-	ESPIROMETRIAS	127
2.6.-	METODOLOGIA ESTADISTICA E INFORMATICA	129
3.-	<u>RESULTADOS</u>	131
3.1.-	ESTUDIO POR PROTOCOLOS	133
3.1.1.-	EVOLUCION CLINICA , ESPIROMETRIA Y SE- GUIMIENTO DEL PROTOCOLO.....	133
3.1.2.-	EFECTOS SECUNDARIOS	143
3.1.3.-	RENTABILIDAD DE LOS PROTOCOLOS DE MONI- TORIZACION	153
3.1.4.-	NIVELES DE TEOFILINA ALCANZADOS TRAS EL AJUSTE DE DOSIS	155
3.1.5.-	REQUERIMIENTOS DIARIOS DE TEOFILINA ...	159
3.2.-	ESTUDIO DE CURVAS DE TEOFILINA	164
3.2.1.-	DESCRIPTIVA	164
3.2.2.-	RESULTADOS DE CURVAS DE DIA Y NOCHE ...	189
3.2.2.1.-	DESCRIPTIVA	189
3.2.2.2.-	VARIACIONES DE LA HORA DE PICO DURANTE LA NOCHE RESPECTO AL DIA.	194
3.2.2.3.-	AREA BAJO CURVA Y HORA DE PICO DURANTE EL DIA Y LA NOCHE	196
3.2.3.-	RESULTADOS DE LAS CURVAS DE DIA.....	201
3.2.3.1.-	DESCRIPTIVA	201
3.2.3.2.-	ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE TRES PARAMETROS DE LAS CURVAS Y LOS <u>RE</u>	

QUERIMIENTOS Y EDAD DE LOS PA CIENTES	210
3.2.3.3.- CURVAS SEGUN LA HORA DE PICO ..	211
3.2.3.4.- CAMBIO DE LA MORFOLOGIA DE LAS CURVAS DE NIVELES DE TEOFILINA AL CAMBIAR LA DOSIS	215
4.- <u>DISCUSION</u>	222
4.1.- ESTUDIO POR PROTOCOLOS	222
4.1.1.- EVOLUCION CLINICA , ESPIROMETRIA Y SEGUI MIENTO DEL PROTOCOLO	222
4.1.2.- EFECTOS SECUNDARIOS	230
4.1.3.- RENTABILIDAD DE DOS PROTOCOLOS DE MONI TORIZACION	236
4.1.4.- AJUSTE DE DOSIS DE TEOFILINA	237
4.1.5.- REQUERIMIENTOS DE TEOFILINA	242
4.2.- ESTUDIO DE CURVAS DE TEOFILINA	248
4.2.1.- ESTUDIO DE CURVAS DE DIA Y NOCHE	248
4.2.2.- ESTUDIO DE CURVAS DE DIA	254
5.- <u>RESUMEN</u>	266
6.- <u>CONCLUSIONES</u>	271
7.- <u>BIBLIOGRAFIA</u>	275

I N T R O D U C C I O N

1.1.- ASMA BRONQUIAL

1.1.1- DEFINICION

A lo largo de la historia el concepto del asma ha ido evolucionando. Originariamente significaba algo así como dificultad respiratoria ó fatiga; describía por tanto un síntoma y no una enfermedad. Galeno concreta más, describiendo el carácter agudo, en forma de crisis de los síntomas, pero no es hasta 1.698 cuando se publica el primer libro con ideas coherentes sobre el asma, su autor, Jhon Floyer, proponía tres causas para el asma periódica: el catarro, la histeria y los cambios atmosféricos. Desde entonces el interés por el estudio del asma ha sido creciente.

Hoy día hay muchos datos acerca de esta enfermedad, la dificultad consiste en darles forma coherente entresacando ideas claras de observaciones a veces contradictorias. Tanto es así que, todavía hoy, no hay una definición de asma que sea abligada y aceptada con unanimidad.

Son posibles cuatro definiciones: Etiológica, Patogénica, Clínica y Funcional. La anatomopatología del asma se conoce a través de autopsias practicadas en pacientes muertos en Status asthmáticus; por una parte, este estado no es representativo de lo que pueda ocurrir en otras fases de la enfermedad y por otra su utilidad dinámica es mínima ó nula. Una definición clínica se formuló en el Ciba G.S. año 1958. En-

fermedad pulmonar obstructiva reversible o intermitente: Asma " Nos referimos al asma como la condición de los sujetos con estrechamiento generalizado de las vías aéreas bronquiales -- que cambia de severidad en cortos períodos de tiempo, bien es spontáneamente o bajo tratamiento y no es secundario a enfermedad cardiopulmonar ", las características clínicas son disnea que puede ser paroxística o persistente, sibilancias, y en la mayoría de los casos remite con drogas brocodilatadoras (Incluyendo corticoides) (1).

Desde el punto de vista de la patogenia se ha propuesto una definición por un comite de estandarización de la Ameri - can Thoracic Society en 1.962 (2). " El asma es una enferme - dad caracterizada por la hipereactividad de la traquea y los bronquios a estímulos varios y que se manifiesta, por un es - trechamiento generalizado de las vías aéreas, que cambia de - severidad bien espontáneamente o como resultado de la terapéu - tica ", puntualizando: " El termino asma no es apropiado para el estrechamiento bronquial resultante unicamente de infección bronquial diseminada, v.g., bronquitis agúda o crónica, enfer - medad destructiva del pulmón, v.g., enfisema pulmonar, ó en - fermedad cardiovascular. El asma, como acabamos de definirlo puede ocurrir en sujetos con otras enfermedades brocopulmonares o enfermedad cardiovascular, pero en este caso, la esten - sis de las vías aéreas bronquiales no ésta causada por estas" A pesar de ser esta una definición bastante completa, la difi

cultad para objetivar la hiperreactividad bronquial en un examen médico de rutina, y la presencia de hiperreactividad bronquial en otros procesos, como la bronquitis, han impedido que esta definición se impusiera a nivel mundial.

Se ha intentado definir el asma como una enfermedad de origen alérgico desde el punto de vista etiológico. Los autores que dieron origen y apoyan esta definición, en general alergólogos, consideran que el asma tiene una base alérgica en todos los casos. Consideramos, no obstante, que esta es una limitación incorrecta del concepto de asma, ya que la aducida etiología no ha podido ser demostrada en el asma bronquial intrínseca, ni en la asociada a enfermedades pulmonares.

Se intenta hoy día, conseguir una definición mundialmente aceptable como definición obligada para el asma. Está basada en el estudio de la obstrucción bronquial y dice: " El asma es una obstrucción de las vías respiratorias, que aparece fundamentalmente en forma de crisis, sobre la base de un sistema bronquial hiperreactivo ". Se le puede calificar como definición funcional analítica porque presupone un programa de diagnóstico funcional. De esta forma podemos trabajar con datos objetivos y mensurables.

1.1.2.- EPIDEMIOLOGIA

Las diferencias en los criterios de definición y método

logía, unidas a las dificultades propias del estudio epidemiológico, justifican en gran medida las diferencias de prevalencia * por distintos autores. Van del 1'1% (Hunti, 1.965),- al 9'9% (Smith y Knowler, 1.965) para adultos y del 0'2% -- (Viswanathan et al, 1.969) al 7'4% (Leeder et al, 1.974), para el asma infantil. En España es la enfermedad alérgica - con mayor incidencia ** y su prevalencia se estimó en un 7% - (Libro Blanco de las enfermedades alérgicas en España,1.977)

Entre los adultos, en una encuesta realizada entre la - población general, la relación hombre/mujer, era de 6/8, sin- embargo, la mayor parte de médicos generales y alergólogos ^{***} -- opinaban que el sexo no influía en la prevalencia del asma -- del adulto coincidiendo con los resultados de la mayoría de - los estudios epidemiológicos (Irnell y Kiviloog, 1.968; Bro- der, et al,1.962; Smith y Knowler, 1.965, etc.)

En la infancia, el asma es más frecuente en niños que - en niñas. La mayor parte de los autores encontraron una rela- ción niño/niña, entre 1'5/1 y 3/1, (Fry, 1.961; Morrison -- Smith, 1.961; Horn y Gregg, 1.973; Leeder et, 1.974, etc.).

En la misma encuesta que antes citabamos de médicos ge- nerales y alergólogos, se deduce que el asma, es más frecuen- te en niños que en adultos (Libro Blanco) ***.

*.- En general los estudios epidemiológicos citados aportan prevalencia acumulativa.

** y ***.- Encuestas a población general, médicos generales
alergólogos con y sin dedicación pediátrica.

Aunque el asma puede comenzar a cualquier edad, la más frecuente es la infancia y el adulto joven; en distintas estadísticas, entre 10% (Warrel et al, 1.975) y un 56% (Pearson, 1.973), comenzaron antes de los 10 años, entre 24% (Derrich, 1.971), y un 72% (Sethi et al, 1.969), entre los 10 y 50 años, y sólo de un 1% (Pearson, 1.973) a un 29% (Fraeburg, 1.958), más allá de los 45 años.

Se conocen casos extremos de prevalencia de asma. Entre las razas que casi no conocen el asma, se encuentran los papues (no se conoce el asma infantil y entre los adultos la prevalencia es de sólo un 0'3 %) y los esquimales. Y en el extremo contrario se encuentran los habitantes de la isla de Tristan da Cunha, con un 32% de prevalencia (en el 1.946, se llegó a estimar la prevalencia en un 49%), de cuyos estudios epidemiológicos se han deducido importantes conclusiones.(3)

1.1.3.-CLASIFICACION

Como en el caso de la definición, nos encontramos aquí también con diferencias de criterios.

Partiendo de la definición de asma como la " enfermedad

caracterizada por amplias variaciones de la resistencia de -- las vias aéreas intrapulmonares en cortos periodos de tiempo"

Scadding (4) clasifica el asma en los siguientes tipos:

- Asma Bronquial Extrínseca Atópica

Secundaria a reacción de hipersensibilidad tipo 1, mediada por IgE, ante antígenos inhalados. Muchos de ellos de acompañan de rinitis alérgica perenne o estacional. La mayoría de ellos comienzan en la temprana infancia, en algunos precedido de eczema infantil. En algunos de ellos los primeros episodios son prolongados y se confunden con ataques de bronquitis.

La gran facilidad con que estos individuos tienden a formar anticuerpos IgE ante antígenos inhalados después de una débil exposición, afecta a un 10% de la población, se le denomina " Atopia ", y es presumiblemente hereditario.

- Asma Bronquial Extrínseca no Atópica

Se debe a una reacción de hipersensibilidad entre antígenos inhalados y anticuerpos no reagínicos. En principio fue descrito como secundario a una reacción por antígenos precipitantes, pero intervienen otros tipos de reacciones de hipersensibilidad y por eso hace una definición excluyente.

- Asma Bronquial Intrínseca

En algunos pacientes con asma clara no se pueden reconocer factores externos ni los tipos de reacciones de hipersensibilidad

sibilidad descritos para los anteriores tipos de asma. Se -- les podría denominar como asma sin determinar. Dentro de este grupo hay una serie de pacientes con características peculiares, que les distinguen del resto y que delimitan el asma intrínseco genuino.

En el asma intrínseco no hay predominancia estacional, - puede comenzar a cualquier edad pero generalmente más tardía - que el asma atópica, suele revestir una especial gravedad y - en muchos de ellos sólo responde a corticoides, en algunos -- aparece una alta, aunque variable eosinofilia. Cuando aparece eosinofilia en el asma atópica suele ser transitoria y debida a una sobreinfección por *Aspergillus Fumigatus*, mientras que la eosinofilia (esputo y sangre) del asma intrínseco, no se debe a este tipo de infección, ni a otros factores externos. La infiltración eosinófila del asma intrínseco tiene características clínicas y radiológicas diferentes a la del asma atópica.

En el asma intrínseco, aparecen con más frecuencia que en el asma atópica, anticuerpos contra músculo liso y en mujeres anticuerpos antitiroideos y antigástricos, así como factor antinuclear, el asma prodómica de la poliarteritis nodosa es en algunos casos de tipo intrínseco. Los pacientes con hipersensibilidad a la aspirina, tienen generalmente, sinó siempre, - asma intrínseca.

Todas las características peculiares, justifican la distinción de este tipo de asma. Es posible que más adelante puedan ser reconocidos nuevos grupos dentro del asma sin especificar, y del asma intrínseco, al aclarar la patogenia. Hay muchos datos que sugieren una posible patogenia por reacciones de hipersensibilidad distintas a las del asma extrínseco.

- Asma Inducida por el Ejercicio

En una alta proporción de pacientes con asma atópica ó intrínseca, se produce un aumento de resistencia de vias aéreas con el ejercicio. El término asma inducido por el ejercicio, puede ser adecuado para el pequeño grupo, en el que los síntomas se desencadenan fundamentalmente por esta causa; no obstante quizá sería mejor hablar de asma bronquial atópica ó intrínseca (según el caso) con inducción por el ejercicio.

- Asma Asociada a Enfermedad Broncopulmonar Crónica

En la mayoría de los pacientes con bronquitis crónica en los que aparece una variabilidad de la resistencia de las vias aéreas espontáneamente (no debida a infección u otras causas externas) esta suele ser de pequeña magnitud y su respuesta a broncodilatadores y corticoides, limitada. En una pequeña parte de ellos, las variaciones son pronunciadas y la respuesta al tratamiento notoria. En este caso se puede añadir al diagnóstico de bronquitis el de asma. Debemos, sin

embargo, profundizar en el estudio del mismo.

En algunos casos, la historia clínica y los hallazgos inmunológicos, nos apuntaran la etiología extrínseca de su asma. En este caso nos puede llevar a confusión la hipersecreción característica de los fumadores.

Es más difícil el diagnóstico en el caso de aparecer características de asma intrínseca como eosinofilia en esputos y/o sangre y respuesta espectacular a corticoides. En estos casos, no sabremos fácilmente si la broncoconstricción se debe a los factores desconocidos que causan el asma intrínseco ó a los complejos factores, incluyendo el tabaco y polución aérea que origina la bronquitis crónica.

Dietrich Nolte (3), partiendo de la definición de asma como " obstrucción de las vías respiratorias que aparece predominantemente en forma de crisis sobre la base de un sistema bronquial hiperreactivo ", habla de un estado al que denomina " preasma ", en el que el individuo tiene un sistema bronquial hiperreactivo, que puede llevarle a un episodio de broncoconstricción en el curso de una infección respiratoria banal. Los límites entre preasma y asma genuina, no están netamente delimitados y en general se empieza a hablar de asma genuina, cuando los episodios disneicos persisten después de la infección respiratoria ó aparecen espontáneamente.

Dentro del asma genuina se distinguen tres tipos: Asma extrínseca ó exógena, Asma intrínseca o endógena y Asma relacio

nada con afecciones pulmonares crónicas (sarcoidosis, aspergilosis, bronquiectasias, pulmón de grangero, etc.).

Habla también Nolte de una forma Mixta que generalmente -- aparece como forma de transición entre el A. extrínseca e intrínseca.

Por último el mismo autor habla de síndromes asmáticos que serían grupos de síntomas que pueden acompañar a cualquiera -- de los tres tipos de asma y que son: Síndrome de asma por -- analgésicos (desencadenamiento de la crisis por analgésicos -- no esteroideos, poliposis nasal recidivante, más frecuentemente asociada al asma intrínseco y probablemente relacionado -- con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas), Asma -- inducida por el ejercicio (más frecuente en niños, donde el estímulo del broncospasmo es, probablemente, la hiperventilación e intervienen el reflejo vagal y la liberación de mediadores como mecanismo patogénico), y el Síndrome sinobronquial -- (acompaña al 50-70% de los asmáticos, independiente -- mente del tipo de asma).

En un trabajo publicado en 1.983 por Romero E., Conde, J., y Monteseirin, F.J. (5), los autores distinguen entre el asma -- primaria y secundaria como en principio hiciera Jimenez Diaz, en los años 1.953 y 1.958 (6) y (7), siendo el asma primaria -- clasificada en extrínseca o inmunológica e intrínseca o no inmunológica.

Dentro del asma extrínseca, estarían encuadrados el asma atópica y el asma no atópica. Dentro de este grupo, el asma Dual ó Mixto, que no todos los autores aceptan, sería la de aquellos pacientes que teniendo un asma extrínseco atópico, pasan con los años a tener manifestaciones típicas producidas por una IgG con características por consiguiente no atópicas, la aspergilosis broncopulmonar sería un ejemplo de asociación de reacciones de los tipos I y III. Como se puede ver, este concepto de asma mixto, no coincide con el de Nolte.

El asma Secundaria, sería aquella que se asocia a otras enfermedades como broncopatía crónica obstructiva, bronquitis aguda, granulomatosis, tuberculosis pulmonar, bronquiectasias, etc.

El asma secundario es bastante frecuente en el adulto. La hoz et al, (8), en 1.964, encontraron un 36'5% de asma secundario en un estudio sobre 3.300 casos. Sin embargo, Ojeda Casas y Martin Esteban (9), estudiaron 714 casos entre 1.968 y 1.969 y encontraron sólo el 4% de ellos con asma secundaria. Este segundo estudio corresponde a la edad infantil.

Los estudios epidemiológicos evidencian que la edad de comienzo del asma se relaciona con el tipo de la misma como, inicialmente, había sugerido Rackermann. En un estudio, se encontró que el 74% de los asmáticos cuya enfermedad comenzó antes de los 15 años de edad, eran atópicas, mientras que sólo lo eran el 32% de aquellos cuya enfermedad había comenzado --

despues de los 45 años.

1.1.4.- FISIOPATOLOGIA

En este capítulo veremos los tres mecanismos responsa - bles de la obstrucción bronquial: tono del músculo liso bronquial, hipersecrección de moco y edema de mucosa. Los dos -- primeros son los más importantes y nos detendremos en su estu - dio.

Trataremos tambien de exponer el papel de la hiperreactivi - dad bronquial, la alérgia y los factores psicicos en la géne - sis del asma. Tambien veremos las repercusiones cardiacas y - respiratorias que conlleva una crisis asmática y las altera - ciones que se pueden derivar de un asma crónico.

- Mecanismos de Obstrucción Bronquial

El árbol bronquial tiene como misión, llevar el aire hasta los alveolos de la forma más regular posible. Teoricamente - de cada conducto de cada generación bronquial, parten otros - dos de la siguiente (división por dicotomía). Según las in - vestigaciones de Weibel (10), hay entre veintidos y veinti - tres generaciones bronquiales desde la traquea a los alveolos.

Las resistencias bronquiales de distribuyen de modo que la máxima resistencia corresponde a las vías centrales; así en - sujetos normales es de 0'5 cm de H₂O. seg/ltr., para la larin - ge y faringe, de 0'5 cm H₂O. seg/L, entre las generaciones -- primera y novena y de 0'2 cm H₂O. seg/ltr, en las vías de diá -

metro inferior a dos milímetros (11). Según Nolte (3), las resistencias parciales son mínimas entre la primera y tercera generación, se hacen más grandes desde la cuarta a la onceava (máximas entre la quinta y septima) disminuyendo considerablemente a partir de la doceava.

La resistencia de las vías aéreas, depende del flujo y diámetro de las mismas. El diámetro está determinado por una parte, por el tono del músculo liso, que tiende a cerrar el bronquio y por las fuerzas elásticas que tienden a distenderlo. Esta última depende del estado del tejido elástico pulmonar, que se manifiesta en la compliance, que se puede ver alterado en diversas situaciones como la vejez o tras repetidas crisis de asma, como veremos más adelante. El diámetro de las vías aéreas también depende de la presión negativa transpulmonar que se hace mayor en la inspiración y al aumentar el volumen pulmonar. La conductancia de las vías aéreas aumenta y la resistencia disminuye al aumentar el volumen pulmonar y en la inspiración y se puede alterar al producirse lesiones del tejido elástico pulmonar.

Es también importante el grosor de las vías aéreas estrechadas. Si se produce una contracción bronquial en las vías proximales, predomina la línea siendo pequeña la repercusión funcional sobre el intercambio gaseoso. En las generaciones más distales, debe darse un estrechamiento muy grande de las vías bronquiales y abarcar una proporción muy amplia de

las mismas para producir una disnea importante; sin embargo, - la repercusión funcional sobre el intercambio gaseoso es gran de. Esto se debe a que generalmente, el estrechamiento bronquial se produce de forma no homogénea dando lugar a una deficiente distribución del aire inspirado.

El estrechamiento de las luces bronquiales se debe a tres - mecanismos que son: el aumento del tono del músculo liso bronquial, la hiperproducción de moco y el edema de mucosa.

El factor más importante es el aumento del tono muscular - que confiere al asma su carácter paroxístico. La hipertonia - de la musculatura bronquial aparece y remite con rapidez. El tono del músculo bronquial disminuye y la obstrucción desaparece rápidamente con la medicación broncospasmolítica.

Los otros dos mecanismos tienen más importancia en fases - más avanzadas de la enfermedad. Su reversibilidad es menor - que la de la hipertonia del músculo liso y solo desaparecen - de forma lenta. Provocan una obstrucción residual en los in - tervalos libres de crisis. El edema de mucosa tiene poca im - portancia en las vías proximales, respecto a los otros dos mecanismos, pero puede producir una obstrucción importante cuando afecta a vías de menos de dos milímetros de diametro.(3)

La hiperproducción de moco, juega un papel fundamental en - el " status asthmáticus ". En esta situación están alteradas además de la cantidad, la viscosidad, adherencia y elastici - dad del moco.



- Repercusión de la Obstrucción Bronquial Sobre el Pulmón y Corazón:

Con la obstrucción bronquial, aumentan las resistencias -- respiratorias y esto conlleva un mayor esfuerzo muscular para mantener el flujo necesario. Con el esfuerzo muscular, se -- produce una respiración fatigosa y sensación de disnea. En -- la inspiración deberá aumentar la diferencia de presión entre el exterior y el alveolo y esto se consigue con un mayor es -- fuerzo muscular. En condiciones normales, la espiración no -- requiere de la acción muscular; la fuerza de retracción del -- pulmón es suficiente para expulsar el aire. Cuando las resis -- tencias aumentan, se pone en funcionamiento la musculatura -- respiratoria, se produce un aumento de la presión intratoráci -- ca y la presión transpulmonar se hace positiva. La presión -- en el alveolo aumenta pero también lo hace sobre los bron -- quios. Los bronquios situados por delante del nivel de la -- obstrucción tienen una presión aérea en su luz más pequeña y -- tienden a colapsarse (obstrucción dinámica). Por otra par -- te al aumentar la velocidad de flujo por los bronquios se pier -- de el régimen laminar de flujo y se forman turbulencias que -- aumentan más todavía las resistencias.

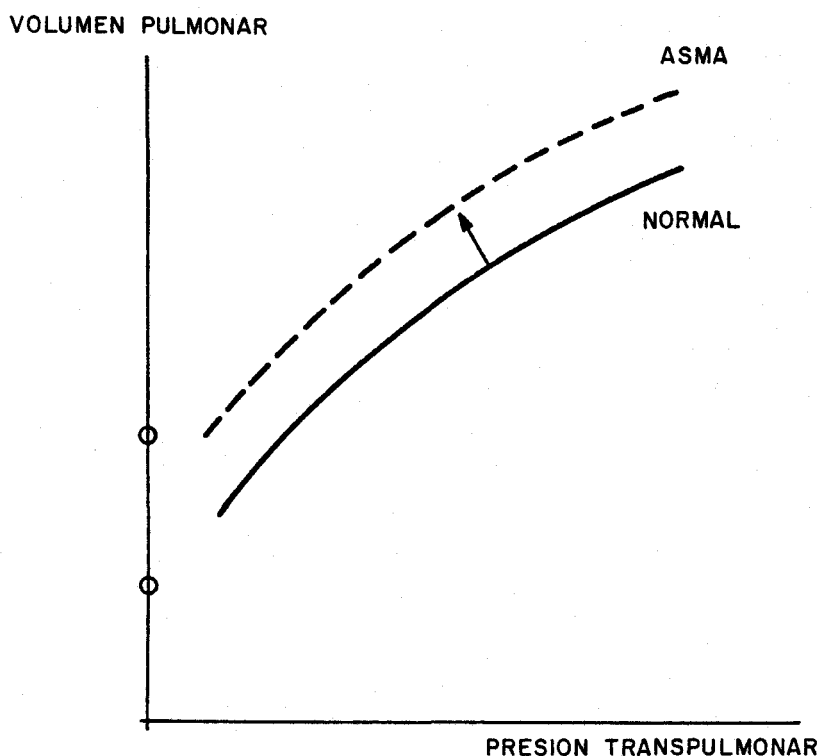
Como vemos la acción muscular en la espiración, puede ser -- más perjudicial que beneficiosa. La espiración está más afec -- tada y es más difícil que la inspiración. El pulmón no se va

cía como la haría en una situación normal, aumenta el volumen pulmonar al final de la espiración, el pulmón se insufla. Es ta situación se le denomina " volumen pulmonum acutum ".

Al insuflarse el pulmón, la fuerza retractoril se hace más importante. Cuando se equilibran las resistencias de las vías aéreas y la fuerza retractoril del pulmón, el volumen de este, se estabiliza. En el pasado se ha venido llamando a esta situación " Enfisema pulmonar agudo ". Esta insuflación del pulmón es totalmente reversible, el enfisema, sin embargo conlleva cambios estructurales en el mismo, como destrucción de los tabiques alveolares, reducción de la vasculatura, re ducción del tejido elástico y atrofia de las paredes de los bronquios de mediano tamaño. Hoy día no se habla de enfisema pulmonar agudo, sino de " volumen pulmonum acutum ".

La alteración en la función respiratoria está frecuentemente acompañada de un aumento de la capacidad pulmonar total -- (TLC). Este cambio se describió inicialmente a lo largo de crisis prolongadas de asma, pero más recientemente se observó en períodos más cortos de tiempo, como en fuertes ataques de asma producidos por el ejercicio intenso. Esto no se ve en todos los pacientes y es muy variable, puede ser hasta de dos litros, pero generalmente, es menor de un litro. Este aumento en el TLC, no se alcanza distendiendo el pulmón a una ma yor presión transpulmonar, sino que hay un desplazamiento de la curva presión/volumen a volúmenes pulmonares mayores (FIG.I)

FIGURA I - Tomado de Pride (11)



No se conoce detalladamente el mecanismo de este cambio en las propiedades elásticas del pulmón; puede reflejar un cambio difuso en la elasticidad alveolar (comparable a relajación por stress) ó de alguna manera estar relacionado con el atrapamiento aéreo tras las vías ocluidas (3).

Una crisis asmática produce una insuflación del pulmón. Este vuelve a su tamaño y estado anterior y no sufre cambios estructurales. Una sucesión de crisis frecuentes durante un período prolongado ó una obstrucción persistente durante años, acaban alterando el parénquima pulmonar. Aparece entonces un enfisema obstructivo (Centrolobulillar) que es ya irreversible. Por la presión se produce atrofia y destrucción de los tabiques alveolares y con estos desaparecen también los capi-

lares correspondientes. (3)

Al estudiar grupos de niños asmáticos es frecuente, incluso en períodos asintomáticos, encontrar alteraciones de parámetros finos de la respiración (12) y (13), como volumen residual, capacidad pulmonar total ó presión arterial de oxígeno. Tooley, et al. (14), encuentran un aumento de la capacidad residual funcional en ocho de diez pacientes infantiles en períodos asintomáticos que sufrían asma grave o moderado; después de una terapia intensa persistían alteraciones en tres pacientes. No se pudieron detectar alteraciones propias del enfisema en estos niños y deducen que se debe a distensión tórica ó hipertono de los músculos respiratorios. Si las alteraciones persisten después de terminado el crecimiento, es posible que se produzcan alteraciones permanentes. Los autores sugieren el tratamiento de estos niños en período asintomático como prevención del daño pulmonar permanente.

En el asma también se produce una sobrecarga del corazón derecho, que se debe a una demanda aumentada de trabajo. Esta se debe tanto a factores estructurales del pulmón (destrucción de capilares alveolares) que aumentan la presión arterial pulmonar, como a factores funcionales que ocurren durante la crisis.

Estos últimos factores, que aparecen intermitentemente durante la crisis, tienen tanta importancia como un aumento prolongado y mantenido de la presión arterial pulmonar (3).

Estos factores funcionales que contribuyen a la sobrecarga-cardiáca derecha son:

-. El aumento de la presión en el alveolo que equivale a un aumento de la presión sobre el capilar pulmonar.

-. Las grandes oscilaciones de la presión torácica condicionan valores punta de retorno venoso al final de la inspiración. En este momento se registran valores muy altos de trabajo cardíaco, que producen una sobrecarga ventricular derecha (demostrable en el electrocardiograma), que puede hipertrofiar el ventrículo derecho de la misma manera que unos valores similares de trabajo cardíaco mantenidos.

-. Mecanismo de Von Euler Liegestrand o reflejo alveolo arteriolar: hay una contracción de las arteriolas que irrigan alveolos mal ventilados. Esto permite mejorar el cociente ventilación-perfusión, pero condiciona un aumento de las resistencias vasculares pulmonares.

Tanto los efectos sobre el corazón, como sobre el pulmón pueden evitarse tratando correctamente el asma y evitando las crisis.

Broncosecreción y Moco Bronquial

La misión fisiológica de la broncosecreción junto con el mecanismo de arrastre ciliar, es la de proteger el sistema bronquial contra irritaciones físicas (desecación, enfriamiento), irritaciones de tipo químico (gases industriales,-

polución, gases irritantes), infecciones y enzimas proteolíticos.

La secreción bronquial está producida por las glándulas tubuloacinosas (bronquios grandes) y células caliciformes (bronquios grandes y pequeños), en parte se reabsorbe y en parte es arrastrado por los cilios hasta la boca donde es deglutido. Normalmente se segregan 100 ml cada 24 horas aunque puede variar entre 10 y 600 ml.

Al centrifugar el esputo de un asmático, este se dispone en tres capas: la primera es espumosa, la segunda acuosa (contiene secreción y trasudado) y una tercera formada por el sedimento que está muy aumentado en el asma. El sedimento está formado por material fibrilar donde se distinguen al microscopio fibras mucoproteicas PAS positivas (sialo y sulfoproteinas) segregadas por las glándulas bronquiales y células caliciformes, y fibras DNA Fielgen positivas que proviene de los nucleos de macrófagos, granulocitos neutrófilos y eosinófilos, estos últimos aumentados en todos los tipos del asma.

Según los trabajos de Nadel (15) (16), existe un transporte de iones de cloro que produce un gradiente osmótico que arrastra agua hacia la luz bronquial fluidificando la secreción. La acetilcolina, histamina y beta adrenérgicos, estimulan el mecanismo de transporte de cloro, los anticolinérgicos y diuréticos lo inhiben.

La estimulación local parece provocar la secreción de moco. El estímulo vagal, también produce aumento de la secreción y batida de cilios. Por tanto la mayoría de los estímulos que dan lugar a contracción bronquial por vía vagal, au -
mentan también la secreción de moco. Los agonistas beta --
 adrenérgicos también aumentan el aclaramiento de moco pero su
 acción sobre la secreción bronquial es incierta (11).

- Regulación del Tono Bronquial

El tono del músculo liso bronquial determina en gran parte el diámetro de las vías aéreas. No se conoce bien el exacto-
 mecanismo de desarrollo del tono, pero podría pensarse que se
 trata de un nivel básico, asíncrono de contracción y relaja -
ción de diferentes haces musculares, en forma tal que no hay-
 cambios en la contractilidad, pero sí en la longitud (17).

En el hombre normal, el sistema nervioso autónomo es el --
 que ejerce la influencia más importante sobre las propiedades
 intrínsecas de las vías aéreas. El parasimpático a través --
 del vago y el simpático a través del ganglio estrellado y el-
 plexo simpático torácico. En sujetos normales hay habitual -
mente algún grado de tono vagal, produciendo ligera bronco -
constricción, que puede ser neutralizada por la administra -
ción de atropina. El papel del simpático está menos claro: -
 así la estimulación beta produce una disminución del tono --
 bronquial y broncodilatación, pero a juzgar por el efecto de-

los beta bloqueantes, la mayoría de los sujetos normales tendrían una actividad beta adrenérgica pequeña o nula. No se puede decir lo mismo, sin embargo, del paciente asmático. El papel de los receptores alfa adrenérgicos es todavía más dudoso: su estimulación produce broncoconstricción pero no se ha demostrado que intervenga significativamente en la regulación del tono del sujeto normal. Localmente, el tono bronquial -- también está regulado por las tensiones de CO_2 y O_2 (11).

A nivel intracelular, al contracción del músculo liso equivale a interacción actina-miosina. La miosina está constituida por seis subunidades (un par de subunidades pesadas y dos pares cadenas ligeras); las cadenas ligeras interaccionan -- con la actina. La energía necesaria para la contracción de la miosina por la miosin ATPasa (dependiente de Magnesio). El enzima MLCK (Miosis Ligth Chain Kinase) es responsable - de la fosforilación de la miosina y está activado por el complejo Calcio-Calmodulina (Ca-Cm). Al quedar fosforilada la miosina, la Actina estimula la Miosin ATPasa proporcionando - la fuerza contractil. Al disminuir los niveles de calcio en la célula se pone en marcha la MLC fosfatasa que desfosforila la miosina impidiendo la actividad de la Actina y así produciendo relajación muscular.

El calcio entra en la célula a través de dos tipos de canales, los canales dependientes de voltaje y los dependientes de

receptor (18). Los canales dependientes de voltaje se abren con acetilcolina a bajas concentraciones (10^{-6} M), mientras que los canales dependientes de receptor, se abren con concentraciones altas de acetilcolina (10^{-4} M), que también provocan salida de calcio desde los reservorios intracelulares.

Los fármacos bloqueadores de los canales del calcio, actúan sobre los canales dependientes del voltaje.

El cAMP es pieza clave en la actividad del músculo liso -- bronquial. Al aumentar en la célula los niveles de cAMP se activan dos proteinkinasa: una dependiente de cAMP, que activa la bomba de calcio en la membrana plasmática e induce la entrada de calcio en retículo sarcoplásmico disminuyendo los niveles intracelulares de calcio y otra proteinkinasa específica de MLCK. El MLCK fosforilado por esta quinasa es menos activo reduciéndose así su actividad frente a la de la MLC -- fosfatasa, induciendo también por esta vía la relajación.

Sistema Bronquial Hiperreactivo

Los pacientes asmáticos tienen una respuesta broncoconstrictora aumentada, en respuesta a dosis menores de varias -- sustancias inhaladas respecto a los individuos normales. Algunos autores consideran a esta " hiperreactividad " como el hecho central del asma. Se génesis podría encontrarse en el músculo liso bronquial, a una respuesta aumentada a los estímulos de origen neurogénico ó a una respuesta normal actuan-

do sobre unos bronquios con tono aumentado (19) (11).

El músculo bronquial del asmático, efectivamente, está aumentado en cantidad pero no se muestra hiperreactivo in vitro (11). Se cree que el aumento de masa muscular es una consecuencia de la enfermedad pero no se puede descartar que sea heredado y predisponga al broncospasmo (19).

La existencia de un grado previo de obstrucción bronquial hace por si mismo más evidente los resultados de una disminución en el diámetro bronquial (hay un mayor incremento de las resistencias de las vías aéreas, para una reducción igual del diámetro bronquial cuando existe un estrechamiento previo), estimula los receptores irritantes y potencia el efecto de drogas broncoconstrictoras (11). No cabe ninguna duda de que la existencia de un tono muscular previo aumentado contribuye a la hiperreactividad, pero no es suficiente por si sólo para explicar la hiperreactividad bronquial, ya que esta puede persistir en períodos asintomáticos, sin obstrucción.

Hoy día se considera que la génesis de la hiperreactividad bronquial, es de origen neurógeno. Destacan dos teorías: la teoría vagal y la beta adrenérgica. La contribución del vago en la broncoconstricción tras la inhalación de antígeno, fué ampliamente comprobado en la experimentación animal (20) (21), (22), (23). En el hombre se ha comprobado la interven-

ción del vago en la broncoconstricción debida a tos irritativa (24) y por inspiración profunda (25). Nadel (19) postula que la hiperreactividad bronquial está debida a una exaltación del reflejo vagal, cuyo origen está en los receptores irritantes. Se ha demostrado que el daño del epitelio expone los nervios sensitivos de las vías aéreas y por esta vía mecánica (ó por cambios farmacológicos o bioquímicos) el umbral de excitación de las terminaciones nerviosas sensitivas podría verse disminuido (19). La estimulación vagal produciría contracción del músculo liso y facilitaría la liberación de mediadores por aumento del cGMP respecto al cAMP.

En pacientes con asma atópica que tenían broncoconstricción tras la administración de placebo, esta podía ser inhibida por atropina. El factor psicógeno del asma está mediado por el vago que tambien es responsable en parte de la broncoconstricción por inhalación de alergenos (26).

En 1.964 McNeill (27) describe broncoconstricción en pacientes asmáticos tras la administración de propanolol. Szentivanyi (28) tras demostrar una disminución de la reactividad beta adrenérgica en un modelo experimental de hiperreactividad bronquial (inducida en el ratón por Bordetella Pertussis) propone la hiporespuesta beta adrenérgica como mecanismo básico de la hiperreactividad bronquial del asmático. Kaliner, et al (29), encuentran mayor liberación de histamina y leucotrienos en pulmón humano por antígeno específico cuando era

expuesto a fenilefrina en presencia de propranolol. Hender - son, et al. (30) estudian la respuesta alfa adrenérgica en el asmático a través de la capacidad de la fenilefrina para producir vasoconstricción cutánea y de dilatar el esfínter pupilar y encuentran una hiperrespuesta coincidiendo con el con - cepto de Szentivanyi (31) de imbalance adrenérgico provocado por la hiporespuesta beta adrenérgica. Recientemente (32), -- (33), se han encontrado anticuerpos contra receptores beta-2, en pacientes asmáticos; esto apoyaría la teoría beta adrenérgica. Mukherjee, et al (34) y Conolly & Greenacre (35), sin embargo describen una hiposensibilidad adrenérgica con disminución de la producción de cAMP en respuesta al isoproterenol en asmáticos tratados con fármacos pero no en los que no eran tratados con ellos, encontrando correlación entre la resisten - cia beta adrenérgica y la administración de estos fármacos y no entre aquella y la gravedad del asma. Estos últimos ha -- llazgos tendrían especial importancia en la valoración del -- status asthmáticus y el estado de resistencia a beta adrenérgicos que en él se producen. Posteriormente se ha demostrado hiposensibilidad beta adrenérgica en pacientes asmáticos -- sin medicación concurrente con beta adrenérgica e incluso mucho después de abandonar dicha medicación y en estados atópicos en los que nunca había sido utilizada dicha medicación. Por otra parte los patrones de hiporespuesta beta adrenérgica en atópicos y la secundaria a medicación han demostrado --

ser diferentes (36).

Hoy día es difícil de mantener el concepto de Alhquist-
de receptores adrenérgicos alfa y beta, como estructuras inmu-
tables de la membrana funcional y morfológicamente separadas;
Szentivanyi (36) propone un modelo más dinámico en el que ca-
bría la interconversión de receptores adrenérgicos como base-
de las alteraciones del atópico.

Se ha podido comprobar que preparados de SRSA aumentan-
la reactividad del músculo liso intestinal a la histamina(37)
Este fenómeno fué posteriormente demostrado con LT B₄ (uno de-
los leucotrienos presentes en los preparados de SRSA) (38).
Además de su acción espasmogénica es posible que los leuco --
trienos actúen también contribuyendo al fenómeno que se produ-
ce en algunos pacientes por antiinflamatorios no esteroideos,
que inhiben la ciclooxigenasa.

Actualmente se está despertando un gran interés acerca-
de la posible intervención del PAF como mediador de la hiper-
reactividad bronquial (40).

Otros autores como Pasargiklian (41) consideran la hi -
perreactividad bronquial como un complejo imbalance donde ca-
ben la alteración vagal, beta adrenérgica y posiblemente del-
sistema de las prostaglandinas.

1.1.5.- ASMA Y ALERGIA

La etiología del asma ha sido la más estudiada por mostrar una relación patente causa-afecto, que posibilita un diagnóstico etiológico y tratamiento hiposensibilizante, que puede ser curativo.

El asma alérgica está producida por una reacción de hipersensibilidad tipo 1, mediada por IgE. Cuando el antígeno penetra por vía inhalatoria alcanza los anticuerpos IgE (ocasionalmente IgG4), que se encuentran unidos a la superficie del mastocito, y se une a ellos; en el mastocito, se produce una reacción que lleva en último término a la liberación de los mediadores de la reacción alérgica, responsables de la contracción del músculo liso, la atracción de las células de la inflamación y congestión bronquiales.

También puede aparecer sintomatología en algunas enfermedades pulmonares por reacción de hipersensibilidad tipo 3, como en el pulmón del granjero o del criador de pájaros. En este caso la broncoconstricción se debe a la actividad del complemento.

De un diez a un veinte por ciento de la población se caracteriza por una predisposición del sistema inmunitario formador de IgE para reaccionar con un mecanismo de hipersensibilidad tipo 1, al postcontacto con el alérgeno cuando este pe-

netra en el organismo por vía inhalatoria. A estas personas se les denomina atópicos y a menudo se les puede reconocer -- precozmente por la aparición de la costra de leche.

- Mecanismo de Sensibilización

El alérgeno que penetra la barrera mucosa bronquial, en -- primera instancia, sensibiliza al linfocito B. El linfocito-T y el macrófago, actúan como cooperadores o supesores de la sensibilización (linfocitos T, colaboradores ó supresores).

El linfocito B sensibilizado se diferencia a célula plasmatica que produce IgE e IgG4 (anticuerpos reagínicos); más adelante conmutará la producción de estos anticuerpos por la IgG e IgM. Precisamente esta conmutación de la producción de IgE a IgG e IgM, está alterada en el atópico. Los anticuerpos IgE (ó IgG4) se unen a receptores específicos en la membrana del mastocito. Cuando el antígeno penetra de nuevo, se une a dos moléculas de IgE de la superficie del mastocito, -- provocando la degranulación del mismo (liberación de mediadores preformados) y la formación y liberación de los mediadores derivados del Acido Araquidónico. La IgE se puede detectar en sangre por técnicas de medición cuantitativa de IgE total ó por técnicas de IgE específica que detectan sólo la -- IgE dirigida contra un determinado antígeno (R.I.A., R.A.S.T F.A.S.T. y otras). La IgE también aparecerá en la piel donde



se une a los mastocitos que liberaran histamina al contacto con el alérgeno inyectado (Prueba de Prausnitz-Kustner), produciendo una reacción alérgica local.

En el atópico, aparte de la citada alteración de la conmutación en la producción de inmunoglobulinas, también se han encontrado alteraciones en la barrera mucosa, hipersensibilidad ante el estímulo de las células T, defecto en la zona de células T supresoras, afinidad aumentada de los mastocitos -- frente a la IgE, carencia transitoria de IgA y disminución de la histaminopexia (3).

- Mecanismo de Liberación

La unión del antígeno con dos moléculas vecinas de IgE en la membrana del mastocito, es el estímulo que da lugar a la liberación de mediadores. Se ha comprobado que también otros estímulos como el provocado por el ejercicio o la hiperventilación (42) y, experimentalmente por el curare, opiáceos, butalamina o compuesto 48/80, pueden desencadenar la degranulación del mastocito.

En los bronquios humanos, los mastocitos se han visto tanto en la luz libre como en el epitelio y por debajo de la membrana basal. Los lumináres podrían desempeñar un papel importante en el desencadenamiento de la respuesta asmática, ----- abriendo las uniones intercelulares del epitelio por medio de

los mediadores y permitiendo la penetración del antígeno a zonas más profundas (43).

Fanta (18), considera dos fases en la liberación de mediadores. La primera daría lugar a la entrada de calcio en mastocito y la segunda, dependiente de energía, a la expulsión de los gránulos (liberación de mediadores preformados). El estímulo antigénico en la membrana también desencadena como veremos, la síntesis y liberación de mediadores derivados del ácido araquidónico.

La primera fase se desencadena por alteración o rotura de la membrana del mastocito como la unión del antígeno al anticuerpo IgE adosado a la membrana. Este estímulo produce activación en la enzima metiltransferasa de la membrana que actúa sobre la cefalina (Fosfatidiletanolamina), que se convierte en lecitina (Fosfatidilcolina). Se inicia así una reordenación de los fosfolípidos de la membrana que disminuye la viscosidad de la misma, permitiendo la entrada de iones calcio. Como veremos más tarde, la lecitina es la fuente fundamental del ácido araquidónico y este de los mediadores derivados de la membrana.

Una vez dentro de la célula, el calcio se une a la calmodulina activándola y formando el complejo calcio-calmodulina. Este complejo actúa permitiendo el ensamblamiento y polimerización de los microtúbulos a la vez que activa una quinasa que fosforila la miosina (esta quinasa se denomina con las -

siglas M.L.C.K., del inglés myosin light chain Kinase), permitiendo la interacción actina-miosina de la misma manera que en el músculo liso. Por otra parte el complejo calcio-calmodulina (CA-CM) activa una protein-Kinasa, que fosforila las proteínas de la membrana plasmática, dando lugar a una acción fusógena (facilitación de la fusión de la membrana del granulo con la membrana plasmática y por tanto la expulsión de su contenido). Los efectos del CA-CM sobre los niveles de cAMP son variables dado que estimula tanto la Adenil-Ciclasa, como la fosfodiesterasa y así puede aumentar, disminuir ó aumentar y disminuir secuencialmente los niveles de cAMP. Niveles altos de CA-CM, desencadenan un mecanismo de retroalimentación-estimulando la acción de una proteinkinasa que promueve la entrada de calcio en el retículo sarcoplásmico y activa la bomba de calcio de la membrana (44).

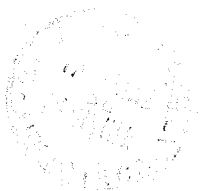
Síntesis y liberación de mediadores preformados:

La activación del enzima metiltransferasa, como vimos, produce una metilación de la fosfatidiletanolamina (un fosfolípido de membrana) que se transforma en fosfatidilcolina y con ello la entrada del calcio en la célula. El calcio intracelular que en reposo tenía una concentración de 10^{-7} M, se eleva a 10^{-5} M, y activa la Fosfolipasa A2 de la membrana que produce lisofosfatidilcolina (fusógeno) y ácido araquidónico a partir de la fosfatidilcolina. Hay otra vía de producción de

ácido araquidónico a partir del Diacilglicenol (DAG) que procede de la acción de fosfolipasa C, dependiente de calcio, sobre otro fosfolípido de membrana, el fosfatidilinositol. El calcio activa la DAG lipasa que rompe en dos el DAG formando monoacilglicerol (fusógeno) y ácido araquidónico. La DAG - kinasa fosforila el DAG formando ácido fosfatídico a partir del cual se vuelve a sintetizar el fosfatidilinositol. El ácido araquidónico es la fuente de los mediadores de la membrana. Por la vía de la ciclooxigenasa se forman prostaglandina prostaciclina y tromboxanos y por la vía de la lipooxigenasa (dependiente de calcio), leucotrieno y ácidos grasos monohidroxilados.

- Acción del cAMP

Se han comprobado efectos diferentes de cAMP al ser sintetizado a través de diferentes estímulos. Así al producirse la interacción antígenoanticuerpo aparece un aumento del cAMP que tiene su máximo a los 15 segundos, para luego decaer rápidamente (45). El aumento del cAMP es sincrónico e independiente con la activación de la metiltransferasa, aunque según Ishizaka, et al. (46), se regulan mutuamente. Este aumento del cAMP, activa una proteinquinasa que estimula la liberación de mediadores probablemente por movilización de calcio ó estimulación de la actividad contractil de los microfilamentos.



Cuando el cAMP aumenta en el mastocito estimulado por la teofilina ó beta miméticos, sin embargo, actua de manera muy diferente, inhibiendo la liberación de mediadores. En este caso se activa otra proteinkinasa dependiente de cAMP, que es timúla la bomba de calcio en la membrana y retículo sarcoplásmico, inhibe la metiltransferasa y probablemente el ensamblaje de los microtúbulos.

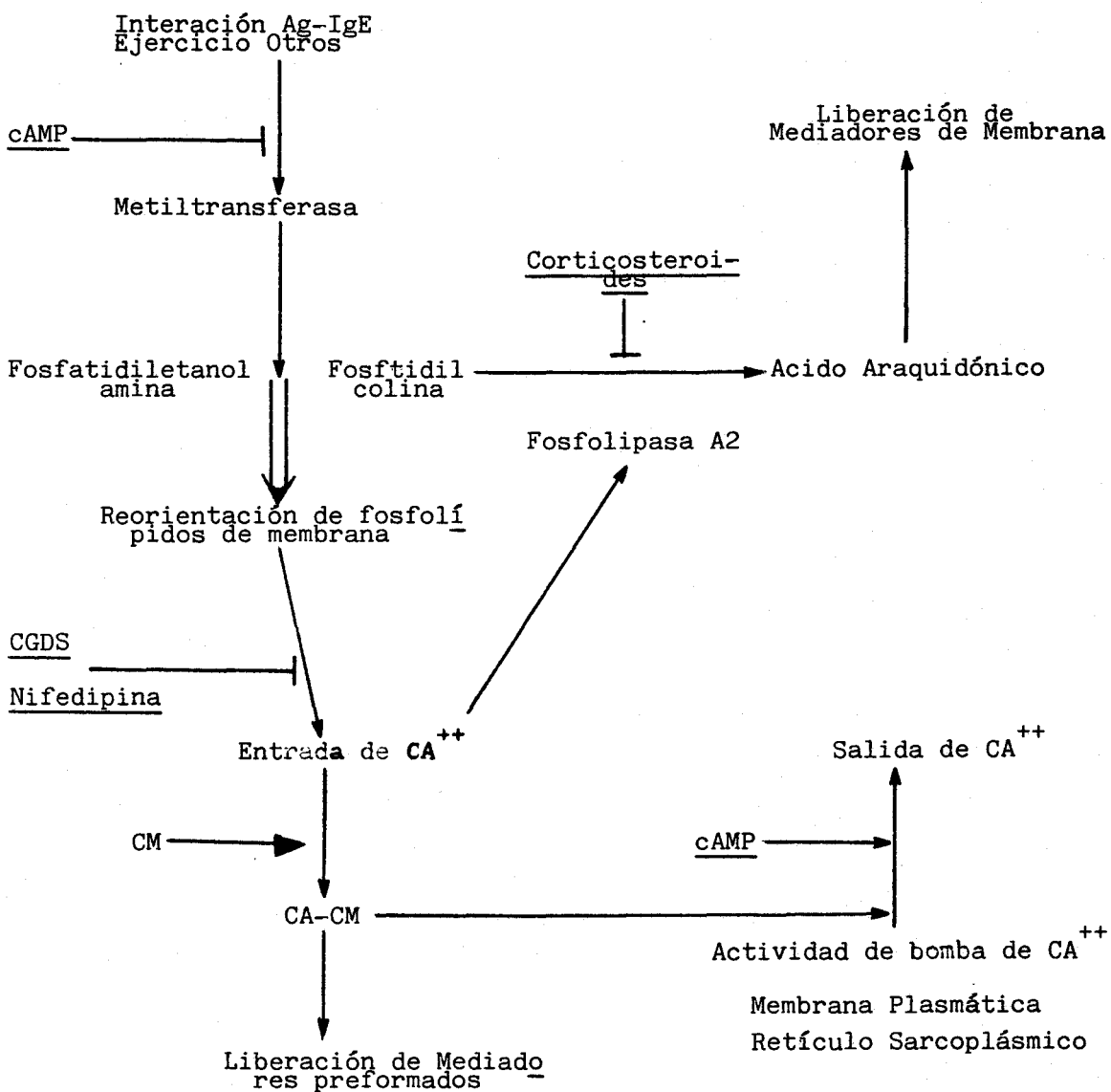
Tambien la prostaglandina PGD₂, produce un aumento del cAMP aunque en este caso no hay efecto alguno sobre la degranulación del mastocito.

Earp y Steiner (47), estudiando la acción del cAMP en otros sistemas como " segundo mensajero ", observan este fenómeno y hablan de la compartimentalización del cAMP intracelular (Teoría tricompartmental).

La secuencia de liberación de mediadores puede ser interrumpida en diversos puntos. La figura II, nos muestra un esquema de la liberación de mediadores y los posibles puntos de acción farmacológica. El CGDS y la nifedipina, inhiben la entrada de calcio, los corticoides la acción de la fosfolipasa A₂ y con ello la formación de ácido araquidónico. La teofilina y los Betamimeticos, estimulan la formación de cAMP, inhibiendo tambien la liberación. Schleimer, et al (48), describen una inhibición " in vitro " de la liberación de histamina dependiente del tiempo para los corticoides; la respuesta máxima de inhibición se produce despues de 24 horas.

FIGURA II

Liberación de mediadores del mastocito y acción farmacológica:



- 1.- Inhibición de la entrada de calcio en el mastocito, Nifedipina y CGS.
- 2.- Inhibición a nivel de la fosfolipasa A2 y por tanto de la formación de ácido araquidónico: Corticoides
- 3.- Beta miméticos y teofilina, aumentan niveles de cAMP que actúan inhibiendo al nivel de Metiltransferasa y disminuyendo los niveles de calcio en la célula, activando la bomba de calcio.

- Mediadores Derivados del Mastocito

Los mediadores de la reacción alérgica, están producidos -- fundamentalmente por los mastocitos. Se pueden dividir en -- dos grupos: Los mediadores preformados contenidos en los granulos y los mediadores derivados de la membrana cuya libera -- ción sigue el ritmo de la síntesis. Los principales mediado -- res preformados son la histamina, diversos peptidos como el -- factor quimiotactico de la anafilaxia de los eosinófilos ---- (ECF-A), y un factor quimiotactico de alto peso molecular -- (HMW-NCF), diversas proteasas neutras, hidrolasas ácidas y -- proteoglicano de heparina.

La histamina en el hombre está contenida casi en su totali -- dad en mastocitos y basófilos. No se conoce con precisión su papel en el asma (9). Puede producir contracción del músculo bronquial directamente y plétora en el territorio de las vénu -- las con aumento de permeabilidad. También puede producir, es -- timulación de los receptores irritantes actuando por lo tanto también a través del vago. Tras la liberación, es inactivada -- por desanimación oxidativa (histaminasa) y metilación (his -- taminometiltransferasa). Existe un mecanismo de contraregula -- ción a través de los receptores H1 del mastocito que al ser -- estimulados por niveles altos de histamina, inhiben su propia síntesis y liberación. Se ha comprobado en pruebas de provo -- cación bronquial con el ejercicio ó por antígeno específico --

un aumento de las resistencias bronquiales coincidiendo con un pico de los niveles de histamina a los 10-15 minutos (42)-(50). El CGDS, salbutamol ó antagonistas H1 y H2 de la histamina, bloquean en gran medida esta respuesta.

Se denomina como factor quimiotáctico de la anafilaxia de los eosinófilos (ECF-A), a un grupo de peptidos de pequeño tamaño (300-3000 daltons) que por si solo como asociado a otros mediadores, puede jugar un papel importante en el reclutamiento de eosinófilos hacia el tejido bronquial y peribronquial (49).

El Factor Quimiotáctico de la Anafilaxia de los Neutrófilos (HMW-NCF), tiene un peso molecular de 75.000 K. Puede identificarse en la circulación en asmáticos tras la inhalalación de antígeno específico ó despues del ejercicio y tiene un ritmo de liberación similar al de la histamina.

Tambien se liberan enzimas varias, entre ellas, quimasa, N-acetilglucuroidasa y arilsulfatasa A, que pueden ejercer lesión hística.

El glucosaminoglicano de heparina, es una molécula con actividad antitrombina III. La heparina de los mastocitos puede intervenir en la hemeostasis local del tejido.

Los mediadores derivados de la membrana son metabolitos -- del ácido araquidónico; a partir del mismo y a través de la ciclooxigenasa se producen las prostaglandinas, la prostacil

clina y los tromboxanos y por la vía de la lipooxigenasa, los leucotrienos y ácidos grasos monohidroxilados. Las prostaglandinas y los leucotrienos tienen efectos diversos sobre el músculo liso bronquial y la microvasculatura; PGF₂ y TXA₂ tienen acción broncoconstrictora mientras que la PGE₂, es debilmente broncodilatadora. Las prostaglandinas PGD₂, PGE₂ y PGI₂, potencian la acción microvascular de la histamina y bradicinina. Las prostaglandinas y en especial la PGD₂ y PGF₂, aumentan la secreción de las glándulas mucosas y son quimiotácticas para neutrófilos y eosinófilos.

Los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄, son potentes constrictores del músculo liso bronquial. Los leucotrienos C₄ y D₄ actúan " In Vitro " como agonistas parciales en la contracción del músculo liso, sugiriendo que su mecanismo de acción difiere del de otros agonistas y no está estrechamente relacionado con el aparato contractil (53) (54). Su acción broncoconstrictora se puede inhibir, parcialmente, con los antagonistas FPL55712 y FPL59257 pero no con CGDS (55). El leucotrieno B₄, es un importante agente quimiotáctico (56) (57). Los leucotrienos son responsables de la actividad antes aludida como "Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia" (58) (59).

El factor de activación de las plaquetas (PAF) es el único miembro de la nueva clase de mediadores lipídicos (40). La producción de PAF por el basófilo humano es muy pequeña (60),

al contrario de lo que se había visto en experimentación animal (61) (62). Su producción se debe a varios tipos de células de inflamación. En el neutrófilo humano la liberación de PAF, se puede disociar de la degranulación (63). En su síntesis, intervienen la Fosfolipasa A2 y la colinofosfotransferasa siendo una síntesis en dos escalones (64). Induce degranulación y agregación plaquetar. En la pata de la rata produce quimiotaxis de monocitos, induce la formación de pápula y eritema, congestión vascular y dolor. En el conejo, produce basesopenia aguda , neutropenia y trombopenia, con secuestro de plaquetas en el pulmón; también produce broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar con hipotensión periférica y aumento de la permeabilidad pulmonar. En suma interviene en reacciones de hipersensibilidad, induce respuestas vasculares especialmente en el pulmón y modula la función cardíaca. Activa las células de la inflamación, induciendo también, por tanto, la broncoconstricción indirectamente. Actualmente hay un gran interés acerca de su implicación como mediador del asma. Recientemente, Grandel y col. (65), encontraron niveles altos de PAF en dos adolescentes con asma inducida por el ejercicio.

Los fenómenos asociados a la obstrucción bronquial, pueden dividirse en tres partes (49):

- 1.- Fase rápida, espasmogénica
- 2.- Fase tardía, sostenida

3.- Fase inflamatoria subaguda.

Estas tres fases podrán estar encadenadas tras la liberación de mediadores del mastocito que resulta de la interacción del alérgeno con la IgE, por desencadenantes no inmunológicos como el ejercicio, las infecciones o la activación del complemento.

La fase rápida, se caracteriza por un aumento rápido de las resistencias de las vías aéreas (10'-15'), comprobándose simultáneamente un aumento de los niveles plasmáticos de histamina. Esta reacción es fácilmente reversible, bien espontáneamente o tras la administración de agonistas beta adrenérgicos y puede ser inhibida por la administración previa de CGDS, salbutamol ó agentes antagonistas H1 y H2 pero no por corticoides.

La segunda fase, tardía, es en general más grave y alcanza su máximo a las seis u ocho horas de la exposición. Su patogenia es mal conocida y suponemos por pruebas recientes, que se debe a una reactivación del mastocito puesto que se observa también, un aumento tardío y sostenido de la concentración sérica de NCF (66). Es posible que leucotrienos, prostaglandinas y tromboxano, juegan asimismo un papel en las reacciones tardías, dada su acción prolongada y a que la reacción pueda ser inhibida por la administración previa de corticoides.

La persistencia del asma en el paciente mal controlado o -

tratado insuficientemente, se asocia en mayor ó menor grado a una reacción inflamatoria peribronquial. Es característico de esta fase la infiltración por células mononucleares y eosinófilos, como se puede comprobar por la anatomía patológica, que producirían lesión hística por la liberación de proteínas básicas. Se ha comprobado experimentalmente la descamación del epitelio respiratorio por la proteína catiónica y proteína básica principal (67). Los eosinófilos y células mononucleares estarán atraídos por factores quimiotácticos como ECF-A y LTB4. El asma persistente responde casi siempre a corticoides. Carmichael et al. (68), describen algunos rasgos de los pacientes con resistencia a los corticoides. También se ha descrito un defecto de los marcadores de la membrana del monocito para el complemento (69).

En la necropsia de pacientes muertos en " status asthmáticus " se observan tapones bronquiales de moco espeso, células y detritus. Los derivados del ácido araquidónico podrían contribuir también a este fenómeno, al aumentar la secreción mucosa de las glándulas ya hipertrofiadas de la submucosa (70).

1.1.6.-ASMA Y PSIQUE

No se puede considerar, en general, el factor psíquico como etiológico dentro del asma. Si bien por estímulos psíquicos se puede desencadenar una reacción asmática, esta se

produce, en enfermos con alteración bronquial previa. En un sujeto sano, los estímulos psíquicos, no producen reacción asmática. El desencadenamiento de la reacción asmática se debe con toda probabilidad, al efecto sobre el sistema nervios vegetativo produciendo una estimulación vagal. Así, como vimos la inhibición vagal con atropina impide la broncoconstricción psicógena, al administrar placebo en una prueba de provocación alérgica. (26)

La personalidad del asmático y sus alteraciones psíquicas deben de considerarse, en general, como una consecuencia de su enfermedad ya que se ve continuamente amenazado por la posibilidad de una crisis; las alteraciones psíquicas en el asma, coinciden en frecuencia con las de otras enfermedades jandicapantes.

1.2- LINEAS GENERALES DE TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del asma, como de cualquier enfermedad, debe ser el de la curación total. Esto es en la mayoría de los casos irrealizable. Debe de seguirse para el tratamiento del asma, un esquema de tratamiento que - tenga en cuenta, por este orden, los posibles factores etiologíagicos, la patogenia y los síntomas clínicos.

Es util distinguir el asma en grados de severidad de cara a la terapeutica; Nolte distingue cuatro grados de esta manera:

- Asma Ligera:

Crisis de asma de corta duración con ó sin tos y disnea de facil yugulación con aerosol brocodilatador.

- Asma de Mediana Gravedad:

Crisis de más larga duración, desencadenadas por tos u otros astímulos inespecíficos, con disnea evidente y frecuentemente expectoración mucosa y viscosa, que limitan la actividad en el decurso del día y a veces el sueño del paciente, y- que no seran resueltos con aerosol broncodilatador como única terapéutica.

- Asma Grave:

El paciente tiene varias crisis a lo largo del día y a-

penas puede dormir ininterrumpidamente, está física y psíquicamente agotado por su estado disneico. Este estado tiene el mismo significado que el preestatus asmático y requerirá administración de corticoides.

- Asma Persistente:

En esta fase existe una obstrucción bronquial continua y grave, que sin embargo, el paciente por acostumbramiento, no notara. Generalmente habrá enfisema obstructivo y cor pulmonale. Se trata de un estadio final en el cual puede sólo alcanzarse un éxito parcial con un tratamiento intensivo.

Las diversas etiologías, tipos de patogenia e intensidad que puede presentar el asma, nos indican que no se puede seguir un esquema rígido para su tratamiento. Puede, sin embargo, darse un programa terapéutico que nos sirva de guía general y que variaremos según el caso particular de cada paciente.

Nolte (1), propone un programa terapéutico escalonado que va desde la protección del sistema bronquial hiperreactivo del paciente hasta el tratamiento sintomático propiamente dicho, siguiendo el orden de los acontecimientos en el asma.

1.- Protección del sistema bronquial hiperreactivo de estímulos específicos e inespecíficos. Esto se conseguirá aconsejando al paciente evitar la presencia de posibles factores-

desencadenantes como el humo del tabaco, frío, humos, etc. -- (inespecificos) ó alergenos (especificos) y con el tratamiento hiposensibilizador con vacunas.

2.- Protección del mastocito o inhibición del efecto de los mediadores. En este apartado se encuentran el cromoglicato disodico, el Ketotifen y los antihistamínicos.

3.- Broncopasmolisis: Anticolinérgicos y bromuro de ipratropio, agonistas beta adrenérgicos por vía oral o inhalatoria y las teofilinas.

4.- Secretólisis, indicada en la discrinia. En este sentido pueden ser eficaces la terapéutica física:drenaje postural, gimnasia respiratoria y masage percutorio del torax.

5.- Tratamiento de la infección bronquial intercurrente:-antibioterapia. Nolte indica tambien, la posibilidad de terapéutica adyuvante con corticoides.

6.- Tratamiento corticoideo. (Indicación:necesidad de esteroides): tratamiento con dipropionato de beclometasona porvía inhalatoria, terapéutica oral circadiana con dosis de corticoides, lo más bajas posibles. Sólo en casos excepcionales inyecciones depot de corticoides. Con empeoramiento brusco-eventualmente inyecciones de ACTH.

1.2.4- Profilaxix de Exposición y Eliminación de Antígeno

Para la identificación-eliminación de antígenos, aparte de la anamnesis, es importante la realización de pruebas cuta

neas ó RAST ó FAST (en niños menores de 5 años), porque nos confirman la impresión de la historia clínica y nos permiten conocer otros antígenos a los que el paciente es sensible de los cuales debemos también protegerlo. Lo ideal sería, proteger al niño atópico de todos los grupos alergénicos potencialmente peligrosos.

Un importante grupo antígeno lo forman los componentes del polvo de casa que son, en este orden, los más alergénicos: escamas cutáneas de perros y gatos, diferentes tipos de áca - ros y esporas de hongos. Así se recomendará, que los atópi - cos, se deshagan de animales domésticos y sigan una serie de medidas de saneamiento de hogar que, por una parte, eviten la humedad (que facilita la proliferación de ácaros y hongos) - y por otra el acúmulo de polvo y la presencia de pelos animales en la casa (colchones sintéticos recubiertos con fundas - plásticas o de goma, prescindir de cortinas, cubrecamas, mo - quetas, etc.). Otro grupo importante está constituido por los pólenes. En nuestro medio, son especialmente importantes olivo y gramíneas.

En el asma profesional, debe evitarse la exposición en - si. La medida será tanto más efectiva en cuanto el paciente - se encuentre realmente alejado del antígeno, al dejar el tra - bajo. En el niño atópico, es importante escoger el trabajo - juiciosamente, evitando aquellos que le pongan en contacto --

con antígenos de alto potencial alergizante.

En la alérgia alimentaria, puede ser especialmente eficaz la eliminación del antígeno. Este, sin embargo, no resulta siempre fácil de reconocer. Los hongos (que se encuentran en frutas, verduras, quesos, bebidas alcohólicas etc.), la leche y sus proteínas, las claras de huevo de gallina, las proteínas del pescado, nueces, cebolla, pimentón y otras especias, son los alimentos más alergizantes y se encuentran en cantidad de productos comestibles. En un paciente sospechoso por la anamnesis de asma alimentaria, se debe prescribir en principio, durante 10 días, una dieta pobre en alergenos.

En los pacientes que padecen asma intrínseca, no cabe eliminación de alergenos, pero si puede ser importante que evite todo tipo de estímulos capaces de producir irritación de las vías aéreas (humos, olores fuertes, frío, tabaco,etc)

1.2.2.- Hiposensibilización Específica

Frecuentemente es imposible la eliminación del antígeno causante de asma. Esto ocurre fundamentalmente con antígenos ubicuos, los más relevantes de los cuales, son pólenes, polvo de casa y esporas de hongos. Es entonces cuando hay que plantearse la posibilidad de tratamiento hiposensibilizante.

No todos los pacientes con asma alérgica, son subsidiarios de terapéutica hiposensibilizante. En el momento de la indicación de la misma deben valorarse una serie de factores-

como son la relación patogénica entre el alérgeno y el asma, el tiempo de evolución de la enfermedad y estadio de la misma la edad del paciente y la posible presencia de contraindicaciones.

No se puede plantear el tratamiento hiposensibilizante, sin que esté correctamente establecida la relación antígeno--asma. Para ello el medio fundamental es la realización de --una buena anamnesis y posteriormente la realización de pruebas cutáneas.

Las pruebas cutáneas, se pueden utilizar para comprobación de la relación sospechada por la anamnesis ó bien como --prueba de investigación de posibles sensibilizaciones con los grupos antigénicos más importantes.

Más tarde, si es necesario, se pueden realizar pruebas--de provocación o pruebas " in vitro ".

Si hay una relación evidente por la anamnesis entre el--antígeno y el asma y esto se corrobora con pruebas cutáneas --claramente positivas, se puede ya comenzar el tratamiento de--hiposensibilización.

Hará falta hacer pruebas de provocación en el caso de --que halla una reacción cutánea evidente, sin relación con la--anamnesis ó anamnesis positiva con reacción cutánea dudosamente positiva ó negativa. Las pruebas de provocación bronquial están también indicadas en caso de que la piel presente una --reactividad anormal(urticaria, dermatitis atópica, etc.), y

en algunos casos para peritaje en casos de asma profesional. Estas pruebas están, sin embargo, contraindicadas en el caso de que haya broncoconstricción previa (índice de Tiffeneau inferior al 50%, resistencia de vías aéreas mayor de 5 cm H₂O L/seg, para adultos ó mayor del doble del valor teórico en niños), enfermedad broncopulmonar añadida especialmente infección (por anormal reactividad de vías aéreas), si sospechamos por la anamnesis ó pruebas cutáneas un alto grado de sensibilización ó si estamos ante un asma avanzada que no es subsidiaria de tratamiento desensibilizante.

Las distintas pruebas " in vitro ", determinan IgE total (RIST, PRIST, FAST) ó IgE específica (RAST, FAST). Una IgE total elevada (Mayor de 100 U/ml), nos ayuda a asegurar la relación sospechada por la anamnesis y las pruebas cutaneas. La determinación de IgE específica, tiene la ventaja de ser inocuo, reproducible y no influenciado por la terapéutica, sin embargo, no nos dice nada acerca de la IgG4, es más caro y el espectro comercial de antígenos, es menor que el de las pruebas cutaneas. Está indicado cuando no es posible realizar pruebas alérgicas (lactantes, reactividad cutanea alterada, tratamiento corticoideo que no puede ser interrumpido), y se suele llevar a cabo junto con las pruebas de provocación.

Debemos, por otra parte, tener en cuenta antes de prescribir un tratamiento hiposensibilizante, las perspectivas de

exito del mismo. Estas serán mayores cuanto más reducido sea el espectro antigénico, cuanto menor sea el tiempo de evolución de la enfermedad, pues cuanto más dura ésta, más se aleja de sus causas primitivas y se hace independiente. Fuch indica -- como orientación, un límite de 8 años para que la terapéutica hiposensibilizante pueda ser eficaz. Las perspectivas de eficacia de este tratamiento están en relación inversa a la edad del paciente.

Este tratamiento, está contraindicado en pacientes asmáticos de larga duración y cuyas alteraciones funcionales se -- han hecho, por tanto irreversibles, cuando el broncospasmo es permanente, en el embarazo (por predisposición a reacciones-- inmunológicas alteradas), tuberculosis pulmonar y enfermedades de los ojos tuberculoalérgicas, enfermedades consuntivas graves ante todo las autoinmunes y enfermedades cerebrales -- convulsivas.

Se recomienda retrasar las vacunaciones contra gérmenes patógenos víricos y bacterianos hasta el final del tratamiento hiposensibilizante.

Según su experiencia, Nolte (3) considera que sólo un -- 10% de los adultos y un 50% de los niños, son subsidiarios de este tratamiento.

El factor decisivo para el control del tratamiento hiposensibilizante, es la evolución clínica. Si el paciente reacciona normalmente el tratamiento presentará en principio un --

aumento de la IgE que, posteriormente irá disminuyendo mientras aumenta la IgG bloqueadora, disminuye la liberación de histamina específica por los basófilos sanguíneos y las pruebas cutáneas se debilitan, aunque raramente llegan a negativizarse totalmente.

Según Gronemeyer, se planteará la finalización del tratamiento sólo después de dos años sin síntomas, pruebas de provocación negativas con la concentración del extracto correspondiente a la última dosis alcanzada, reducción mensurable de las pruebas cutáneas y comprobación de un descenso continuo en la IgE específica.

1.2.3.-Estabilizadores de la membrana del Mastocito y Antihistaminicos.

Cuando las medidas anteriores fallan o no pueden ser llevadas a cabo todavía, se puede actuar, impidiendo la liberación de mediadores y la acción de estos sobre los órganos a los que van dirigidos.

Todas las sustancias que elevan el contenido de cAMP en el mastocito, conducen a la inhibición de la reacción de liberación. Este es el caso de los agonistas Beta adrenérgicos por medio de la estimulación directa de receptores y las teofilinas (Clásicamente se dice que inhibe la fosfodiesterasa y por tanto eleva el cAMP, aunque sabemos que este efecto, que se comprobó "in vitro", no se produce con las dosis te-

rapéuticas).

Los anticolinérgicos descienden los niveles de cGMP en el mastocito y con él la liberación de mediadores. En estos tres tipos de fármacos, sin embargo, predomina la acción broncodilatadora sobre la antialérgica (estabilización de la membrana del mastocito) y los veremos en la sección correspondiente.

Entre los antialérgicos repasaremos el cromoglicato disódico que tiene por acción exclusiva, la estabilización de la membrana del mastocito y el Ketotifeno que además tiene efecto antihistamínico. Los antihistamínicos son poco eficaces en el tratamiento del asma y por tanto no insistiremos en su estudio.

- El Cromoglicato Disódico (CGDS)

Fué sintetizado en 1.965 como resultado de un programa de investigación sobre derivados de la droga Khellin (quelinna), cuyo fin inicial era aumentar las propiedades relajantes del músculo liso.

El CGDS no resultó tener este efecto, pero si el de inhibir el broncospasmo inducido por antígeno, si se administraba profilacticamente.

El CGDS, es una biscromona formada por dos anillos de cromona unidos por una corta cadena carbónica y tiene dos grupos carboxílicos fuertemente polares. Es moderadamente solu-

ble en agua y se absorbe pobremente por administración oral y por eso se lo hace inhalar para tratar el asma * . Se admi - nistra por via inhalatoria como decimos, mezclando con lacto- sa, formando un polvo cuyas partículas no tienen un tamaño ho mogeneo. El 75% del peso, está constituido por partículas de tamaño mayor de 6 micras y aproximadamente el 5% por particu- las menores de 2 micras.

Aproximadamente el 10% del fármaco, se absorbe teniendo una vida media de 80 minutos y no se metaboliza y se excreta- sin cambios, aproximadamente por partes iguales por orina y - bilis.

La toxicidad aguda del CGDS intravenoso, es baja en ani males. No ha demostrado tener efectos secundarios en humanos hasta el momento.

Su acción parece ser específica inhibiendo la liberau -- ción de mediadores del mastocito. Se ha demostrado el efecto tanto en la estimulación de la liberación por reacción antigeu no-anticuerpo, como por agentes químicos como el compuesto -- 48/80. Se ha podido demostrar, que no tiene efecto sobre los mediadores en si (Histamína, bradiquinina ó SRS-A), ni so -

*.- La rapidez con que se produce su efecto (1 minuto), nos hace pensar que actua sobre mastocitos muy cercanos a la luz- bronquial y por esto sería quizás cuestionable la superiori - dad de sus efectos por vía general.

bre la reacción antígeno-anticuerpo, como en un principio se pensó, ya que su acción protectora, se demostró primeramente ante el broncospasmo inducido por reacción antígeno-anticuerpo. A pesar de mostrar " In vitro " capacidad de inhibir la fosfodiesterasa, este efecto no tiene repercusión clínica, no produce broncodilatación. La rapidez con la que se produce el efecto protector de la broncoconstricción y la gran eficacia de los preparados, formados por partículas de pequeño tamaño (2 micras), respecto al preparado comercial (la administración de 1 miligramo del primer preparado, tiene efectos similares a los de 20 miligramos del segundo), nos hacen pensar que su acción se verifica en vías aéreas terminales sobre mastocitos cercanos a la luz bronquial.

Se comprobó que el CGDS inhibe no solo la broncoconstricción que se produce inmediatamente después de la inhalación del alérgeno, sino también la tardía.

A este respecto, es interesante apuntar que los corticoides tienen poca ó ninguna acción sobre la reacción temprana, pero si inhiben la fase tardía y los beta adrenérgicos inhiben la temprana más que la tardía.

El CGDS inhibe la broncoconstricción en el asma inducida por el ejercicio tanto en pacientes alérgicos como en no alérgicos, si bien es un poco más eficaz en los primeros.

El CGDS, sin embargo, no actúa sobre el asma producida por a-

gentes que estimulan primariamente el músculo liso bronquial- (metilcolina, prostaglandina F_2 alfa y probablemente histamina).

Silverman y cols (71), encontraron en un trabajo de seguimiento a lo largo de un año sobre 53 niños asmáticos, éxito terapéutico en el 78%. Godfrey, et al., (72), en un estudio prospectivo con seguimiento a lo largo de 5 años, encontraron un 78% de exitos terapéuticos en el primer año y sólo un 64% al 4º-5º año. De estos, la mitad seguían un tratamiento y los otros habían podido prescindir de él. Un 25%, dejaron de responder satisfactoriamente al CGDS y tuvieron que ser tratados con corticoides. Un tercio de los pacientes que no respondían al tratamiento habían previamente respondido satisfactoriamente a lo largo de un período no menor a 1 año y no pudieron volver a ser controlados con sólo CGDS.

- Ketotifeno

Es una droga antiásmatica recientemente introducida. Deriva del Cicloheptatiopen y puede ser administrado por vía sistémica. Martin y Römer (73), mostraron que tenía efecto antihistamínico y también un efecto estabilizador de la membrana del mastocito similar al del CGDS. Había, sin embargo, diferencias con el CGDS ya que el Ketotifeno no inhibe la liberación de histamina inducida por alergeno en mastocitos de peritoneo de rata, mientras que el CGDS producía una inhibi -



ción dosis dependiente, ni produce taquifilaxia cruzada con este. Phillips, et al. (74), realizaron un estudio comparativo entre CGDS, Ketotifeno y clemastina, administrados por vía inhalatoria en dos grupos de asmáticos, observando que el ketotifeno y no el CGDS inhibe la broncoconstricción provocada por la histamina y que el CGDS y no el ketotifeno, inhibía la broncoconstricción inducida por alergen. El ketotifeno presenta la ventaja de poder ser administrado por vía sistémica, pero comparte con los antihistamínicos, el efecto sedante. El ketotifeno administrado oralmente, mostró ser eficaz frente al placebo en varios estudios doble ciego, realizados en niños (75) (76), pero no todos los estudios en adultos muestran resultados igualmente beneficiosos (77).

1.2.4.- Broncospasmolíticos

Los broncodilatadores representan el último paso en la cadena terapéutica expuesta al principio de este capítulo. Son pues fármacos que actúan exclusivamente de forma sintomática, es decir, atajando la causa más inmediata de la disnea que es la contracción del músculo liso bronquial. Sólo deben ser utilizados, por tanto, cuando la obstrucción bronquial es tá debida a una broncoconstricción. En este grupo se encuentran los anticolinérgicos, agonistas beta-adrenérgicos y la teofilina de la que nos ocuparemos extensamente al final de esta introducción.

- Anticolinérgicos y Bromuro de Ipratropio

La belladona fué una de las primeras drogas utilizadas en el tratamiento del asma. Su uso se remonta al siglo XVI y fué muy popular durante el XVIII y XIX. Los cigarrillos anti asmáticos fueron muy utilizados en la medicina popular; estaban hechos de hojas secas de estramonio y belladona. Se abandonó su uso por el efecto irritante del humo.

El tratamiento con atropina, producía una disminución de la secreción de moco y efectos secundários importantes, como taquicardia, sequedad de boca y obstrucción del tracto urinario (78), lo que limitó su uso.

La publicación de trabajos acerca del papel del vago en la broncoconstricción y liberación de mediadores, reavivó el interés por estos fármacos. Posteriormente, se descubrió que al ser utilizados por vía inhalatoria exhibían gran eficacia sin apenas efectos secundários.

El Bromuro de Ipratropio, inhalado inhibe total o parcialmente la broncoconstricción, en la prueba de provocación alérgica (79), la provocada por humo y por inhalación de aire frío. Los resultados en el asma inducida por ejercicio son contradictorios, algunos responden y otros no, y no se conoce la causa de esta diferente respuesta. El broncospasmo farmacológico producido por la acetilcolina, es totalmente bloqueado mientras que el producido por histamina no es influenciado

ble con seguridad.

La actividad especial del tratamiento con anticolinérgicos se halla en la acción protectora frente a las broncoconstricciones reflejas, causadas por estímulos físicos ó químico-irritativos. La inhalación de atropina, se muestra especialmente eficaz, en el tratamiento del broncospasmo asociado con bronquitis crónica (80) (81).

Nolte (3), recomienda el tratamiento con Bromuro de Ipratropio para asmáticos con sistema bronquial hiperreactivo independientemente de su estado actual de resistencias aéreas (profilactico), dada su carencia de efectos adversos.

- Agonistas Beta-Adrenérgicos

Estos fármacos son conocidos desde hace ya largo tiempo. Hace dos mil años se utilizaban en China, preparados de " Efedra Sinica ". Paul Ehrlich, en 1.904, sintetiza la Adrenalina e introduce el concepto de receptor. En 1.948, Ahlquist, reconoce dos tipos de receptores: los recptores Alfa localizados en vasos sanguíneos de piel y mucosas, musculatura del tracto gastrointestinal, músculo dilatador de la pupila y hepatocitos. Los receptores Beta, están localizados en músculo cardíaco, vasos sanguíneos del músculo esquelético y cardíaco útero, músculo del tracto gastrointestinal, tejido adiposo y músculo liso bronquial. En 1.967, Lands describe dos tipos de receptores Beta: los Beta 1 predominan en músculo cardíaco y -

los Beta 2 en músculo liso bronquial (3).

El agonista Beta-Adrenérgico se une al receptor específico. Este está unido a la Adenil Ciclasa que se activa formando cAMP. Este último, activa una Protein-Kinasa, que activa por una parte la ATPasa de calcio que disminuye la concentración intracelular de calcio y por otra se produce la fosforilación de la MLCK, que reduce su actividad. Estos dos efectos dan lugar a la relajación del músculo liso bronquial - (como vimos en el capítulo correspondiente a tono bronquial) Se ha propuesto que la acción estabilizadora de la membrana - del mastocito, se produce a través de una reconversión del ácido fosfatidilinositol, mediada por el cAMP. En las plaquetas se ha comprobado que el ácido fosfatídico es el responsable de la entrada de calcio tras el estímulo de agregación. La inhibición de la entrada de calcio, daría lugar a una inhibición de la liberación de mediadores (82).

Los factores que intervienen en la respuesta farmacológica a un agonista, son la afinidad del agonista por el receptor, la cantidad de receptores en un tejido determinado y la eficacia de la droga para activar el receptor. La combinación de estos dos últimos parámetros, nos dará la eficacia intrínseca del fármaco que es independiente del número de receptores. Los recientes trabajos de Kenikan, demostraron que la respuesta selectiva " in vitro " no siempre refleja selectivi

dad a nivel de receptor, sinó que puede deberse a selectividad de órgano (82). Algunos agonistas como el sotelol, fenoterol y salbutamol, tienen igual afinidad por receptores Beta 1 y Beta 2 y su selectividad se debe aparentemente a una mayor eficacia sobre el segundo, mientras que otros agonistas como el practolol tienen mayor afinidad por los receptores Beta 2.

Las acciones de los Beta miméticos son las siguientes: broncodilatadora y estabilizadora de la membrana del mastocito cuya base celular de acción acabamos de comentar. Inhibe la histidin-descarboxilasa en el mastocito y con ella la síntesis intracelular de histamina (este es un efecto Beta 2, pues el mastocito carece casi en absoluto de receptores Beta 1), activa el mecanismo ciliar y hay motivos para pensar que influencia las glándulas mucosas y células caliciformes formadoras de moco, cambiando la composición de la secrección bronquial.

Los aginistas Beta Adrenérgicos, en general, no se distinguen por su potencia, sinó por sus propiedades farmacocinéticas (82). La isoprenalina, es el broncodilatador más potente; tiene acción Beta 1 y Beta 2, sin embargo, los nuevos Beta 2 adrenérgicos, más selectivos, presentan menores efectos cardiovasculares. Otras ventajas, son la estabilidad metabólica que permite la administración oral y la resistencia a la acción de la MAO y COMT, que prolonga su vida media.

La desensibilización, es un fenómeno bien conocido que se produce en dos fases: en la primera, rápida y reversible, se altera la unión fármaco-receptor, mientras que en una segunda fase más lenta y que también revierte con mayor lentitud, se produce una disminución del número de receptores, aunque también hay evidencia de una disminución de la afinidad droga-receptor. La desensibilización del mastocito a la acción de los beta adrenérgicos, es un tema ya más discutido.

Los efectos secundarios más comunes de estos fármacos son el temblor y la taquicardia. El temblor se debe probablemente a una acción sincronizadora de las contracciones de las fibras musculares. Es un efecto Beta 2 adrenérgico existiendo predisposición individual. En el curso de unas semanas, disminuye siendo desconocida la causa de esta tolerancia. La taquicardia, se debe probablemente a un doble mecanismo: por una parte refleja a la vasodilatación periférica y por otra a una acción cronotrópica directa sobre las fibras del nódulo sinoauricular, por receptores Beta 2. Como vemos, por tanto, los dos principales efectos secundarios de estos medicamentos no podrían evitarse, aún consiguiendo un Beta 2 totalmente selectivo. Sin embargo, la falta de selectividad, aumentaría la acción cronotrópica positiva por efecto Beta 1.

La broncodilatación producida por la inhalación de aerosol dosificador beta adrenérgico, es rápida y eficaz, aunque-

dura poco tiempo. Su uso fué ampliamente contestado por atribuirse el aumento de incidencia de muertes en asmáticos, en los años 60 en Inglaterra, al uso de inhaladores de isoprenalina. También era frecuente encontrar a los pacientes que venían con crisis agudas de asma con alteraciones electrocardiográficas. Esto se debía probablemente a la acción Beta 1 de la isoprenalina. Sin embargo, los actuales inhaladores Beta-adrenérgicos, carecen casi en absoluto de efectos sobre el corazón. El peligro de este tratamiento, es el uso incontrolado del mismo. Generalmente, se recomienda esta vía para crisis nocturnas y para tratar la disnea que aparece tras el ejercicio, pero cuando se hace necesaria una terapéutica broncodilatadora de base, se recomienda la vía oral (1).

1.2.5.- Corticosteroides

Los corticoides, son los medios antiasmáticos más potentes que tenemos. Nolte (3), en un estudio con 214 pacientes con asma bronquial extrínseca (26 pac.), asma bronquial intrínseca (68 pac.) y bronquitis obstructiva (120 pac.), encontró que el 100% de los pacientes con asma bronquial extrínseca, 81% de los de A. Br. intrínseca y el 54% de los pacientes con bronquitis obstructiva, respondían satisfactoriamente al tratamiento con corticoides. Los pacientes que no responden a corticoides, son asmáticos de larga evolución con signos de enfisema obstructivo o infecciones respiratorias re

cidivantes no dominables.

El mecanismo de acción de los corticoides, se lleva a cabo en el núcleo. El esteroide penetra la membrana celular y se une a un receptor proteico citoplasmático y es encauzado hacia el nucleo donde actua como inductor enzimático, forma un complejo corticoide-represor de gen operador, inactivando a este último de tal forma que se ponen en funcionamiento los mecanismos de transcripción, formandose mRNA, que pasa al citoplasma y se une a los ribosomas del retículo endoplasmático formándose un enzima proteico encargado de llevar a cabo la acción esteroidea. Experimentalmente, se ha comprobado un aumento de la actividad de la adenilciclase y una inhibición de la guanilciclase.

Los efectos permisivos sobre los receptores Beta adrenergicos fueron descritos por Brodie y Col (en 1.965), quienes demostraron en animales de laboratorio, la alteración de la respuesta a la adrenamina en ausencia de corticoides (adrenalectomía), que se recuperaba con el tratamiento sustitutivo con cortisona. Townley y Col (en 1.970), demostraron asimismo, la facilitación de la función del sistema Nervioso simpático por los corticoides, al publicar un efecto aparentemente sinérgico de la hidrocortisona y las catecolaminas sobre preparaciones de músculo liso bronquial. A nivel clínico Rebuck y Real (en 1.971) , describen una aparente potencia-



ción del efecto de los simpaticomiméticos inhalados durante el tratamiento esteroideo en crisis asmáticas severas. (83)

Otros factores que intervienen en el efecto antiasmático sin relacionarse con el músculo liso bronquial, son la acción antiinflamatoria y antiedematosa inespecíficas, la acción inmunosupresiva y la capacidad de inhibir la acción de los mediadores sobre las células blanco aunque no inhiben en sí la liberación (3).

Los corticoides por su complicado mecanismo de acción presentan un prolongado período de latencia. Por vía IV, su acción no comienza hasta pasada una hora y por vía oral, después de las tres horas, alcanzando su máximo después de 9-12, horas. En general todos los glucocorticoides son similares en cuanto a su acción, diferenciándose tan solo en su farmacocinética y grado de acción mineralocorticoide. La triancinilona carece de este último efecto y es la recomendada por Nolte para el tratamiento del asma; Gebbie (83), recomienda utilizar corticoides de vida media corta (prednisona y prednisona) para evitar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. De cualquier modo no hay un corticoide que se pueda indicar sobre los demás en el tratamiento del asma y son de hecho intercambiables a dosis equivalentes de prednisona.

Más importante que la prescripción de uno u otro preparado es la posología.

La terapia alternante es aconsejable pero raramente eficaz. - Se ha comprobado en niños (84) que es igualmente dañina que - la continua en cuanto a la afectación del crecimiento, cuando se utiliza por períodos prolongados de tiempo. La terapéutica circadiana con una sola toma matutina tiene la mínima in - fluencia sobre el ritmo fisiológico endógeno del cortisol y - será las más de las veces la terapia de elección. Las inyecciones de corticoides depot no cumplen los requisitos de la - anterior modalidad, siendo sólo recomendada en caso de que só lo se requieran dos ó tres inyecciones anuales o por ingestión insegura de las tabletas (3).

La terapéutica corticoidea tópica con aerosol dosificador tuvo al principio por la escasez de beneficios y frecuencia de efectos secundarios por ser deglutido pasando a tracto digestivo donde era absorbido. Este último problema queda -- solventado con el dipropionato de beclometasona, que es inactivado a su paso por el hígado. El tratamiento con corticoides por vía inhalatoria raramente es suficiente en un paciente corticodependiente, pero, en todo caso, nos permite redu - cir la dosis de corticoides por vía general (aproximadamente 5 mg de prednisona). Se recomienda la administración antes de las comidas para que los restos sean arrastrados y no queden en la boca donde podrían ser la causa de candidiasis de - repetición de la cavidad orofaríngea. Generalmente, se produ - cen molestias subjetivas con poca relevancia objetiva (seque

dad de boca, sensación de aspereza en faringe o ronquera), -
siendo raros los efectos secundarios graves.

Al pasar de tratamiento corticoideo general a la vía in
halatoria se puede presentar un síndrome de retirada de cortii
coides que nos obliga a volver a administrarlos retirandolos-
de forma progresiva. En pacientes con rinitis concomitante -
es frecuente la reagudización. En estos casos se recomienda-
el tratamiento local de la alteración nasal.

La terapéutica con ACTH, presupone una buena funcionali
dad de las glándulas suprarrenales. Tiene como ventaja la ra-
pidez de acción (3) y el transmitir una mayor sensación de me
joría al paciente (por el efecto euforizante de andrógenos y
ACTH), pero tambien activa la formación de mineralocorticoi-
des (peligro de retención de sodio y líquidos, hipertensión-
y edema periférico e hipokaliemias más acusadas que con cortii
coides) y de alterar el ritmo circadiano (se administran --
por inyecciones depot). Por estas razones sólo está recomen
dado cuando hay un agudo empeoramiento de la sintomatología -
asmática (vg. infección) volviendo despues al tratamiento -
con corticoides.

Los efectos secundarios son muchos y conocidos, entre -
ellos el síndrome de Cushing, cuya aparición depende de la do
sis diaria, duración del tratamiento y de factores individua-
les. Aunque generalmente se indica en la literatura que 7'5-
10 mg de prednisolona, son el umbral para la aparición del --

síndrome de Cushing, existe una gran variabilidad. Así los jóvenes son más sensibles que los adultos. En los niños se pueden producir alteraciones del crecimiento llegando incluso a la detención total del mismo.

La osteoporosis, aparece generalmente en pacientes corporalmente inhabiles, sobre todo si estan encamados y en mujeres postmenopáusicas. Se manifiesta frecuentemente a través de fracturas patológicas (son frecuentes las fracturas de costillas) y su único tratamiento eficaz es la disminución de la dosis de corticoides.

La miopatía corticoidea es muy raro en el paciente tratado con corticoides por su asma vía oral, pero es importante y frecuente la que se produce en las zonas adyacentes de las inyecciones de corticoides depot. El poder ulcerógeno de los corticoides es inferior a lo que habitualmente se cree. La piel corticoidea es muy frecuente en los pacientes largamente tratados.

Algunos pacientes tienen especial riesgo al ser tratados con corticoides. Los pacientes con tuberculosis externa curada tienen el peligro de una reagudización; se recomienda el tratamiento profilactico con isoniacida 5-8 mg/k. Los pacientes diabéticos deben reajustar su tratamiento; los pacientes con úlceras recidivantes deben añadir un antiácido a su tratamiento y sólo si tuvo una úlcera duodenal reciente, deberá añadir antagonistas H2. La osteoporosis se ve generalmen-

te agravada. En los pacientes con glaucoma, se reforzará el tratamiento local y se haran mediciones periódicas de la tensión ocular.

En los pacientes con psicosis endógenas pueden desencadenarse estados maníacos diversos ó depresión, pudiendo llegar incluso al suicidio.

Se puede dar, por último, unos consejos, para el tratamiento corticoideo recomendados por Nolte (3) :

1.- Explicar el riesgo al paciente, de este modo además ganamos su colaboración.

2.- Substituir el tratamiento parcialmente por el inhalatorio.

3.- Elegir la terapéutica circadiana y si es posible la alternante.

4.- Elegir corticoides de acción corta ó media.

5.- En niños en edad de crecimiento, evitar en lo posible y si es inevitable, no superar los tres meses de tratamiento y los tres miligramos por metro cuadrado y día; y por último

6.- No suprimir bruscamente el tratamiento con corticoides.

1.3.- T E O F I L I N A

1.3.1.-HISTORIA DE LA INTRODUCCION DE LA TEOFILINA EN EL TRATA -
MIENTO DEL ASMA

En 1.859, Salter presenta el café fuerte como uno de -- los remedios para el tratamiento de ataque de asma. En 1.888 el agente activo se extrae de las hojas de té y se le denomina teofilina. En 1.895, se identifica químicamente la teofilina. El problema de la baja solubilidad de la teofilina, se solventa en 1.908 con el descubrimiento de la aminofilina -- (85). Macht y Ting (John Hopkings Hospital, USA 1.921), - estudiando los remedios populares más conocidos para el asma, se detienen en la cafeína y las xantinas, encontrando efecto-relajante sobre el músculo bronquial de cerdo para la teofilina, xantina e hipoxantina. Hirsch (Francfurt, 1.922), pensó que parte del efecto de la teofilina en el asma cardíaca podría deberse a un efecto broncodilatador. Demostró este efecto en tiras de bronquio de toro y trató con éxito dos pacientes asmáticos.

La teofilina, sin embargo, quedó olvidada durante catorce años, pero renació fuertemente a partir del año 1.936. Es te interes quizás se despertara a partir de una comunicación-oral de Storm Van Leeuwen en un congreso internacional como -

sugiere Efron, pero no existe constancia de esto (85).

En el año 1.936 se publicaron una serie de trabajos sobre la eficacia de la teofilina, generalmente en asmáticos resistentes a la adrenalina (Tuff,Hajos,Efron y Feinberg).

La aminofilina se acepta por la " United States Pharmacopea " y su uso terapéutico se cita en el " Council on pharmacy and Chemistry of the American Medical Association ", en los años 1.930 y 1.937, pero no se habla de su utilidad en el tratamiento del asma.

En 1.937 se publican dos trabajos que dan un impulso definitivo para la introducción de la teofilina en el tratamiento del asma. Herman, estudiando las propiedades diuréticas de la teofilina, encuentra mejoría en los asmáticos que ha-bía entre sus pacientes. Describe la evolución clínica de 16 asmáticos tratados con aminofilina. Greene y col., estudia-ban el uso de la aminofilina en el asma cardíaca. Describen la mejoría espirométrica (aumento de la capacidad vital) en 11 pacientes asmáticos tratados con 0'48 grs de aminofilina, aunque no habla de su evolución clínica.

A partir de entonces se extendió ampliamente el uso de la teofilina y sus sales, pero en los años 60 su popularidad decayó al publicarse casos de grave toxicidad y muerte en niños (86). El uso de preparados de teofilina, se convirtió en un motivo de preocupación para los clínicos y muchos empeza-ron a prescribirla a dosis muy por debajo de las terapéuticas

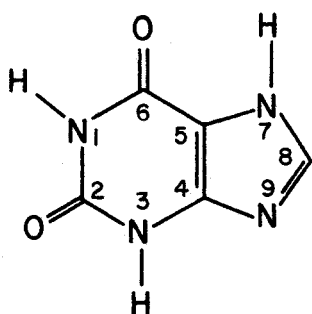
ó dejaron de utilizarlas.

En los años 70, sin embargo, se realizaron nuevos estudios de eficacia de la aminofilina y teofilina recalcando la eficacia de estos productos y por otra parte al introducirse la medición de los niveles de teofilina, la utilización de este fármaco, se puede llevar a cabo con seguridad. Por estas razones y el interes que están suscitando los nuevos preparados de liberación lenta, se puede decir que la teofilina está en auge.

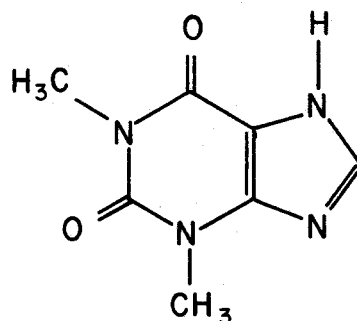
1.3.2.-QUIMICA

La teofilina, cafeina y teobromina son xantinas metiladas. Se les denomina habitualmente derivados de las xantinas metilxantinas ó simplemente xantinas. La teofilina es 1,3 dimetilxantina (FIG. III); la teobromina y cafeina son, respectivamente 3,7 dimetilxantina y 1,3,7 trimetilxantina.

FIG-III



Xantina



Teofilina

Uno de los principales inconvenientes que presentaba la teofilina, era su escasa solubilidad en el agua. Los complejos de la teofilina con otros compuestos y las sales de teofi

lina, presentan mayor solubilidad que la teofilina anhidra. Estos compuestos liberan teofilina y los más utilizados son-- la aminofilina (teofilina etilinediamina) y el teofilinato- de colina.

En los años 40, se sintetizarón una serie de derivados metilxantínicos N-7, substituidos con el fin de mejorar la so- lubilidad y reducir los efectos secundarios gastrointestina- les de la teofilina. Estos fármacos (diprofilina, etofilina proxifilina, etc), no liberan teofilina. En general se mos- traron menos eficaces que la teofilina y algunos son mal ab- sorbidos; a pesar de esto todavía son utilizados algunos de - ellos (87).

1.3.3.- BASES CELULARES DE LA ACCION DE LAS METILXANTINAS

No hay ninguna teoría indiscutida para el mecanismo de- acción de la teofilina sobre el músculo liso, aunque su ac -- ción final debe ser la de disminuir los niveles intracelula - res de calcio (88) (89).

Las acciones celulares básicas en orden creciente de -- sensibilidad, son la influencia sobre la translocación del -- calcio intracelular, acumulación creciente de nucleótidos cí- clicos (especialmente cAMP) y las mediadas por el bloqueo de los receptores de la adenosina (90).

El umbral para la puesta en marcha de la translocación- del calcio intracelular es mucho mayor que las concentracio -

nes terapéuticas máximas, lo que hace dudoso el que juegue un papel importante en las acciones terapéuticas (89).

Hay varias líneas de investigación que nos indican que el mecanismo clásico, a través de la inhibición de la fosfodiesterasa, no debe ser el fundamental en la relajación del músculo liso bronquial por la teofilina. Por una parte, el sinergismo que aparece entre la teofilina y los beta adrenérgicos es aditivo y por otra no hay relación directa en el tiempo entre elevación del cAMP y el efecto relajante de la teofilina (88). Con las bajas concentraciones de teofilina (5×10^{-5} M), capaces de producir *in vivo* e *in vitro* relajación del músculo liso respiratorio del coballa no había alteraciones en los niveles del cAMP, las cuales no comenzaban a aumentar hasta que las concentraciones de teofilina eran del orden de 1.1×10^{-3} M (200 mcgr/ml), que como sabemos son altamente tóxicas (89). Las teofilinas en sus niveles trapéuticos máximos inhiben la actividad de la fosfodiesterasa en muchos tejidos sólo en un 10%. A pesar de que estos hechos no descartan efectos a concentraciones menores en algunos pool de cAMP, intracelulares cruciales para la relajación muscular (88), la mayoría de los autores tienden a dudar de la importancia real de este mecanismo de acción (88),(89),(90),(91).

La teofilina se ha mostrado como un antagonista universal de los receptores de adenosina (90). Freedholm, en 1.979 propone que la teofilina produce relajación del músculo liso-

bronquial a través de este mecanismo de acción (92) y actualmente esta es la hipótesis más aceptada (90),(91),(92). Sin embargo la adenosina no antagoniza la acción de la teofilina sobre el músculo liso y un análogo de la teofilina de acción más potente (la enprofilina) carece de acción inhibidora de la adenosina lo que añade algunas incogruencias a esta hipótesis (88).

Otra hipótesis afirma que parte de la acción de la teofilina podría deberse a un aumento de la actividad de los receptores beta adrenérgicos por un aumento de la liberación de las fibras adrenérgicas en el músculo liso bronquial. Esta hipótesis no puede, sin embargo, explicar la mayor parte de las acciones de la teofilina (88).

1.3.4.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El efecto terapéutico más prominente de la teofilina es la relajación del músculo liso bronquial. Otros efectos cuya significación clínica queda por evaluar son la inhibición de la liberación de los mediadores del mastocito, aumento del transporte mucociliar y la inhibición del edema de la mucosa inducido por mediadores endógenos. La teofilina también actúa sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular contracción del diafragma, músculo liso aparte del bronquial, la secreción de algunos órganos, el metabolismo y la diuresis.

La relajación del músculo liso bronquial se manifiesta especialmente, si hay contracción previa del mismo, bien experimental (por histamina ó carbachol) ó clínica, por asma -- bronquial. La relación entre niveles plasmáticos y mejoría -- espirométrica fué ampliamente estudiada (94),(95),(96),(97);-- (98). La mejoría de la espirometría respecto a los niveles -- plasmáticos es un " continuum "; así 5 mcgr/ml, son la mitad de eficaces que 10 mcgr/ml y estos a su vez la mitad que -- 20 mcgr/ml. Mitenko y Ogilvie (94) encuentran una mejoría -- espirométrica (entre 5 y 25 mcgr/ml de teofilinemia), proporcional al logaritmo de las concentraciones plasmáticas.

Cuando los niveles de teofilina cambian de manera rápida se produce un desfase entre la mejoría espirométrica y los niveles de teofilina (99). Este retraso en la respuesta es -- muy variable. En la figura IV, se ven las gráficas superpuestas de la espirometría y niveles plasmáticos de teofilina, en un paciente en el que estos cambian con rapidez (administración oral de teofilina soluble y corta Vida Media) (FIGURA IV, página siguiente).

La teofilina inhibe la liberación de histamina del mastocito y produce supresión de la inflamación (88). Se puede comprobar in vitro, en diferentes circunstancias, la inhibición de la liberación de histamina en el mastocito de rata por la teofilina (90). Ishizaka (46), observa como la teofilina a -- concentraciones del orden de 10^{-4} M, inhibe la secuencia de --

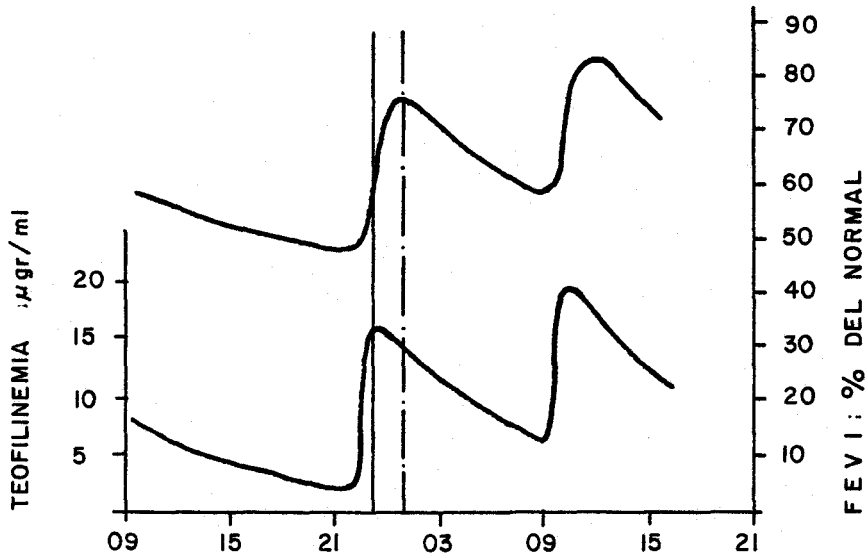


FIG-IV.: Tomado de Peck, et al (99)

metilación de los fosfolípidos de membrana y el influjo de -- calcio.

La teofilina es, como la cafeína, estimulante del sistema nervioso central. Su acción en este sentido puede ser más profunda y potencialmente más peligrosa que la de aquella -- (90). Puede dar lugar a diversos afectos secundarios entre ellos nerviosismo, inquietud, insomnio, temblor, hiperestesia y a mayores concentraciones, combulsiones parciales o generalizadas, frecuentemente refractarias al tratamiento. Tiene efecto estimulante de los centros respiratorios bulbares que es especialmente prominente en ciertos estados, bien patológicos (respiración de Cheyne-Stokes, apnea del recién nacido-pretermino) ó inducidos farmacológicamente (Barbitúricos u-

opiáceos) de depresión del centro respiratorio. Las náuseas y vómitos, frecuentes efectos secundarios de la teofilina, dependen en parte, de la acción central del fármaco.

Las acciones sobre el sistema cardiovascular son complejas y a veces, antagonistas y dependen en gran medida de la dosis y el estado previo del paciente. Actúa directamente sobre el tejido vascular y cardíaco e indirectamente produciendo un aumento de la secreción de catecolaminas. Es clásica la opinión de que estimula los centros vagales y vasomotores del encéfalo, pero esto está poco documentado (90). De esta manera los resultados finales sobre una función aislada, son variables. A concentraciones terapéuticas, produce un ligero aumento en la frecuencia cardíaca que es más importante cuando las concentraciones aumentan. Puede producir taquiarritmias ventriculares en personas sensibles. El gasto cardíaco se ve sensiblemente mejorado en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, pero en personas normales, sólo hay un aumento transitorio seguido de una caída del gasto por debajo de los niveles iniciales (90). Este efecto es importante para los asmáticos crónicos con sobrecarga derecha, ya que se ha comprobado un aumento mantenido del gasto y fracción de eyección del ventrículo derecho (88).

También se puede comprobar una disminución de las resistencias vasculares periféricas y de las coronarias. No está, sin embargo, comprobada su eficacia en la enfermedad corona

ria quizas debido al aumento concomitante del trabajo del corazón. Produce tambien un aumento de las resistencias vasculocerebrales, efecto al que se le considera responsable del alivio de las cefaleas hipertensivas.

Las metilxantinas tienen tambien efectos sobre el músculo estriado. Aubier, et al (100), observan un aumento medio del 15% de la presión transdiafragmática para una determinada actividad electrica del diafragma, tras la administración de aminofilina en 8 voluntarios sanos y comprueban el mismo efecto en cuatro de ellos tras la fatiga del diafragma, concluyendo, que la aminofilina mejora la contractilidad del diafragma y su resistencia a la fatiga.

Puede actuar tambien sobre otros músculos lisos. Experimentalmente se ha mostrado como relajante del ureter canino inhibidor de la contracción del utero de rata, taenia coli y conducto deferente de cobayo. Antagoniza el efecto espasmogénico de los opiáceos sobre el tracto biliar (90).

La teofilina aumenta la secrección en varios tejidos endocrinos y exocrinos. Así produce un aumento de la secrección de ácido y pepsina en el estómago, aumenta la secrección de catecolaminas y la actividad renina plasmática, aumenta las concentraciones plasmáticas de gastrina y PTH y aumenta la secrección de insulina inducida por la glucosa en pancreas de rata a concentraciones de 25 mcgr/ml. En el hombre, concentraciones bajas de teofilina (3-3.5 mcgr/ml) no aumentan la-

insulinemia pero si la respuesta insulinémica a infusiones de secretina y colecistoquinina-pancreocimina (90).

La cafeína aumenta el índice metabólico basal en un 10% pero no fueron realizados estudios similares con la teofilina. La teofilina mostró producir un aumento rápido de la concentración plasmática de ácidos grasos y glicerol (101).

La teofilina produce un aumento transitorio del flujo renal y la filtración glomerular en personas normales. La teofilina ejerce una acción tubular responsable de su efecto diurético. Su acción es similar a la de las tiacidas: no produce aumento notable de la secreción de potasio, aumenta el índice de excreción de sodio y cloro pero tiene poco efecto sobre la acidificación de la orina. La acción diurética de la teofilina no se afecta por cambios en el equilibrio ácido-base (90).

1.3.5.- TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

El rango terapéutico de la teofilina es muy pequeño respecto a otros fármacos utilizados en el tratamiento del asma, y presenta gran variabilidad de aclaramiento entre distintos pacientes (102). Tras un intento de estudiar prospectivamente los efectos secundarios en el tratamiento con teofilinas de liberación retardada, Ramsay, et al (103), deben abandonar el estudio por exceso de efectos secundarios. Hendeles, et al (104), afirman que si no se comienza el tratamiento con peque

ñas dosis y se va aumentando de forma progresiva, los efectos secundarios pueden ser inaceptablemente frecuentes. Una vez dentro del rango terapéutico, sin embargo, la teofilina está sorprendentemente libre de efectos adversos y quizás este pueda ser uno de los más fuertes argumentos para su uso (88).

La mayoría de los autores, coinciden en dividir los efectos secundarios de la teofilina en dos tipos : transitorios (cafeína like; dosis independiente) y severos (dosis dependientes). Dentro de este último grupo, se distinguen en mayores y menores (88).

Los efectos secundarios transitorios, también denominados en la literatura " cafeína like ", aparecen generalmente, tras la dosis de carga, tienen poca relación con los niveles plasmáticos y suelen desaparecer al poco tiempo al continuar el tratamiento (tolerancia). Pueden resultar molestos para el paciente ambulatorio con asma crónica, pero no revisten especial relevancia en el tratamiento del asma aguda (105). Los más frecuentes son: anorexia, náuseas, vómitos, insomnio, inquietud, irritabilidad, calambres y cefaléa (88),(106),(107).

Los efectos secundarios más severos se relacionan con los niveles plasmáticos altos (108),(109),(103). Con niveles plasmáticos por encima de 20 mcgr/ml (según Jenne (88), mayor de 15 mcgr/ml), aparecen los efectos secundarios menores: náuseas, vómitos, cefaléas, diarrea, irritabilidad e insomnio. Por encima de 35 mcgr/ml, son frecuentes los efectos

tos secundarios mayores que pueden representar un peligro para la vida: hiperglucemia, hipotensión, taquiarritmias ventriculares, convulsiones, daño del sistema nervioso central y -- muerte. Como veremos más adelante, estos niveles plasmáticos indicados, son solamente orientativos. Los efectos secundarios graves pueden aparecer con concentraciones más pequeñas y sin ningún otro síntoma de aviso (110).

Los autores que estudian la relación entre efectos secundarios y efectos plasmáticos, suelen poner un umbral para la aparición de los mismos entre 15 y 20 mcgr/ml. Jacobs, et al. (108), en un estudio retrospectivo no encuentra efectos secundarios por debajo de 15 mcgr/ml y sólo un 22% entre 15 y 25 mcgr/ml; por encima de 25 mcgr/ml el 77%, presentan algún efecto secundario; los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos. Estos autores no encuentran diferencias significativas, en cuanto a aparición de efectos secundarios, entre pacientes tratados por vía oral ó parenteral. Bukle y Gwizdale (109), estudian retrospectivamente 87 pacientes con niveles mayores de 20 mcgr/ml, dividiendolos en tres grupos (20-30 mcgr/ml, 30-40 mcgr/ml y + de 40 mcgr/ml). Los efectos secundarios que encuentran con más frecuencia son taquicardia (consideran taquicardia cuando la frecuencia cardíaca es superior a 100 latidos por minuto), náuseas, vómitos y nerviosismo; tanto el Nº total de pacientes con efectos secundarios como la frecuencia de cada uno, aumenta con los niveles-

plasmáticos. Sólo en el grupo con mayores niveles plasmáticos (mayores de 40 mcgr/ml), aparecen convulsiones. Zwillich, et al. (110), estudiando tres grupos de pacientes, uno con convulsiones, otro con otros efectos secundarios y un tercero sin efectos secundarios, encuentra niveles medios para los tres grupos respectivamente de 53 ± 4.8 mcgr/ml, 35 ± 1.8 mcgr/ml y 19 ± 2 mcgr/ml. Vemos que todos los autores encuentran una estrecha relación entre efectos secundarios y niveles plasmáticos. Actualmente la monitorización de niveles plasmáticos se considera como la única forma segura para administrar la teofilina (88), (102), (106), (107). Sin embargo Ramsay, et al. (103), estudiando prospectivamente un grupo tratado con teofilina de absorción retardada, encuentran que hay pacientes que no toleran niveles plasmáticos por debajo de 13 mcgr/ml. Otros factores relacionados con la toxicidad en la literatura son: preparados retard, enfermedad cardíaca previa, enfermedad hepática, edad avanzada, hipokaliemia severa, acidosis metabólica y arritmias ventriculares (102) y el uso indiscriminado de pautas de tratamiento intravenoso como la propuesta por Mitenko y Ogilvie en 1.973 (94). Esta pauta consiste en dar una dosis de carga de 5.6 mgr/kg y una dosis de mantenimiento de 0.9 mgr/kg/hr.

En niños prematuros hay una alta tasa de conversión de teofilina en cafeína (con similar poder toxico). Mant et al. (102) recomiendan no permitir niveles superiores a 15 ---

mcrgr/ml, si no podemos medir los niveles de cafeína. Rall (90), sin embargo, resalta la relativa resistencia de estos niños al envenenamiento con teofilina.

Según Hendeles y Weinberger (105), las circunstancias que más frecuentemente llevan a la intoxicación por teofilina son, en niños, la sobredosis por utilización de pautas para a adultos, generalmente, en forma de supositorios y en adultos la existencia de patología hepática o cardíaca, generalmente, por utilizar una pauta excesiva por vía intravenosa. Según Mant, et al (102), las autointoxicaciones deliberadas con preparados orales de teofilina, estan aumentando; la sintomatología podría tardar en aparecer. Según los mismos autores son tambien frecuentes las intoxicaciones provocadas iatrogénicamente por la prescripción simultanea de varios compuestos que contienen teofilina ó alguno de sus derivados.

La inyección intravenosa de dosis terapéuticas puede -- provocar la muerte súbita probablemente cardiogénica. Se -- cree que puede deberse a la precipitación de la teofilina al PH sanguíneo con producción de altas concentraciones locales (90). Se recomienda administrar la teofilina intravenosa muy lentamente (en 20-40 minutos).

Las convulsiones son el efecto toxico más temido. Pueden ser locales o generalizados. Generalmente aparecen con concentraciones plasmáticas superiores a 40 mcrgr/ml (90), -- (107), (109), aunque se han descrito convulsiones en pacienu

tes sin antecedentes neurológicos con concentraciones plasmáticas de 25 mcgr/ml(110). Mientras en una serie de cuatro ca sos con convulsiones de Burkle y Gwizdale (109), todos presentaron al menos dos síntomas acompañantes de toxicidad, 7 de los 8 casos presentados por Zwillich, et al.(110), no tuvieron ningún síntoma previo. El único índice fiable en estos casos sería la medición de los niveles plasmáticos de teofilina, -- (107),(110). Las convulsiones pueden generalmente tratarse con diazepam(90), pero a veces son refractarias a diazepam, fe nitoina y fenobarbital intravenosos y el paciente muere. La mortalidad en el trabajo de Zwillich et al, es del 50%. El me canismo patogénico podría ser una constricción vascular cerebral con hipoxia (107). De los tres casos que autopsia Zwi llich, uno presenta infarto cerebral oclusivo; los tres te -- nían patología hepática. Tanto Zwillich (110) como Burkle y Gwizdale (109) y Hendeles y Weinberger (111), coinciden en -- considerar como causa importante de muchas intoxicaciones, la aplicación de la pauta de administración intravenosa propuesta en 1.973 por Mitenko y Ogilvie (94), en la que se recomien de una pauta de mantenimiento de 0'9 mgr/Kgr/hr, tras una dosis de carga de 5'6 mgr/kgr. Según los autores, esta pauta -- serviría para mantener niveles de 10 mcgr/ml. El estudio en que se basan los autores para proponer esta pauta, se realizó en pacientes jóvenes (17-50 años), sin patología sobreañadi da, mientras que los pacientes que requieren tratamiento in -

travenoso con aminofilina, son frecuentemente más viejos y pueden padecer patología hepática o cardíaca (109) (110). Además la muestra utilizada fué pequeña (9 pacientes). Por su parte Hendeles y Weimberger (111), encuentran que esta pauta frecuentemente produce niveles dobles de lo esperado y proponen una pauta mucho más recortada. El status epilepticus, puede desencadenarse en pacientes con niveles inferiores a los que generalmente provocan convulsiones (menos de 40 mcgr/ml) tras la terapia electroconvulsivante (112).

La toxicidad cardíaca ha sido más evidente en adultos. Aparece generalmente por encima de 30 mcgr/ml. Incluso en pacientes con arritmias ventriculares crónicas no se suelen producir arritmias con niveles dentro del rango terapéutico (107). En niños prematuros, sin embargo, la taquicardia es muy frecuente por encima de 10 mcgr/ml. Burkle y Gwizdale (109), encuentran la taquicardia como el efecto secundario -- más frecuente por encima de 20 mcgr/ml. Se considera que -- las arritmias representan una manifestación de la acción cronotrópica positiva directa de la teofilina sobre el miocardio. Las taquiarritmias ventriculares provocadas por la teofilina -- suelen responder satisfactoriamente a la lidocaina (107)(106).

La deshidratación es una manifestación frecuente de la intoxicación por teofilina en niños. Intervienen los vómitos la disminución de la ingesta y el aumento de la diuresis. Svedmir (107), afirma que; una vez descartada la diabetes, la

aparición de deshidratación con aumento de diuresis en niños-
es patognomónico de intoxicación por teofilina.

Otros síntomas y signos que pueden aparecer en la into-
xicación aguda por teofilina son dolor abdominal, vómitos, he-
matemesis, hipokaliemia (102), incluso hiperglucemia, hipomag-
nesemia, hipofosfatemia, rabdomiolisis, mioglobinuria y fallo
renal agudo (113).

La teofilina puede provocar un aumento de la secrección
gástrica y una reactivación de los síntomas en pacientes ulce-
rosos.

No se ha descrito alérgia a la teofilina pero si a la -
aminofilina. Se debe al componente etilnediamina de este se-
gundo compuesto.

Tanto la cafeína (90) como la aminofilina (106), han --
mostrado presentar efectos teratógenos en la experimentación-
animal pero no en el hombre. Weatersbee y col encuentran una
mayor incidencia de aborto espontaneo, muerte fetal ó parto -
prematureo en embarazadas que ingieren más de 600 mgr al día -
de cafeína (114).

Tambien en experimentación animal se ha observado la a-
parición de hipertermia maligna al asociar aminofilina y halo-
tano. Stirt y Sullivan (106) recomiendan no asociar estos --
fármacos en pacientes susceptibles.

Jenne (88) recomienda una serie de medidas para reducir
la aparición de toxicidad:

1.- Ajustar la dosis inicial y final para tener niveles - en el rango terapéutico bajo (entre 10 y 15 mcgr/ml).

2.- Interrogar previamente acerca de posibles factores -- que afecten al aclaramiento de teofilina.

3.- Correcta información al paciente para que sepa detectar los síntomas precoces de toxicidad.

4.- Evitar la administración de teofilina en pacientes -- con insuficiencia cardíaca congestiva y con insuficiencia hepática.

5.- Monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco al -- principio del tratamiento y posteriormente cada año.

6.- Evitar grandes incrementos en la dosis de teofilina - porque se puede disparar la teofilinemia a niveles fuera de - lo previsto. Se recomienda no aumentar más de 100 mgr por dosis.

En el mismo trabajo se recomienda una serie de medidas - en caso de intoxicación:

1.- Provocación del vómito con jarabe de ipecacuana, administración de carbón activado oral y sulfato sódico.

2.- Si los niveles son mayores de 30 mcgr/ml, el paciente será monitorizado en una Unidad de Cuidados Intensivos, -- continuando con el carbón activado oral y se mediran teofilinemias cada cuatro horas.

3.- Si los niveles están entre 40 y 60 mcgr/ml, se administrará lidocaina, fenobarbital sódico (10 mgr/kg) en 30-

minutos, que se puede repetir a la hora y dependiendo de los síntomas, se considerará la hemoperfusión con carbón activado

4.- Si los niveles son superiores a 60 mcgr/ml, recomienda la hemoperfusión con carbón activado y si hay convulsiones, oxigenar, sedar y ventilar.

Mant, et al. (102), recomiendan además el lavado gástrico, la administración de potasio (la hipokaliemia es la alteración electrolítica más prominente en estos pacientes), administración de Verapamil en caso de taquicardias supraventriculares y si el paciente no es asmático, un Bloqueante Beta no-selectivo.

La administración de carbón activado está vivamente recomendada por Gauldreault, et al (115) y Weinberger, M. (116) cuando los niveles son mayores de 40 mcgr/ml. Estos autores recomiendan la administración repetida cada 4-6 horas, hasta que los niveles caigan por debajo de 40 mcgr/ml. La administración de carbón activado no solamente impide que se absorba más fármaco, sino que también parece tomar teofilina de la sangre a través del lecho capilar del intestino delgado. De hecho el carbón activado administrado oralmente disminuye los niveles de fenobarbital administrado por vía intravenosa y aumenta la velocidad de eliminación de la teofilina (116). Sin embargo, según Mant, et al (102), su eficacia no está suficientemente probada en la intoxicación por teofilina.

En casos de intoxicación grave, casi todos los autores-

coinciden en el valor de la hemoperfusión (102),(115),(116),-(117),(118). Weimberger la recomienda cuando los niveles son superiores a 60 mcgr/ml, aun sin signos de intoxicación. Gaudreault (31) tambien pero cuando el paciente no responde a las medidas de soporte ó los niveles sanguineos son muy altos (mayores de 80-100 mcgr/ml). Mant, et al (115), tambien recomiendan la hemoperfusión, cuando aparecen efectos secundarios graves. La hemodialisis puede ser valiosa en caso de no poder utilizar la tecnica de la hemoperfusión (118), sin embargo esta última es más eficaz extrayendo teofilina del torrente sanguineo (119). Dean, et al (120), opinan, sin embargo, que es suficiente con aplicar medidas de soporte.

1.3.6.- FARMACOCINETICA

La teofilina anhidra se absorbe de forma completa y rápida por vía oral (121). La biodisponibilidad de los preparados orales de teofilina, excepto algunos comprimidos con revestimiento entérico (122) y algunos preparados retard (123) (124), es practicamente completa.

La ingestión de la teofilina con comida tiene diferentes consecuencias según el preparado de teofilina de que se trate: la absorción de preparados de teofilina soluble no se ve afectada, las teofilinas retard ven retrasada su absorción pero la biodisponibilidad no disminuye. Algunos preparados, admitidos en U.S.A. para la administración una vez al día, se

absorben con gran velocidad al ser administrados junto a una comida rica en grasas, fenómeno al que se ha dado en llamar - en la literatura anglosajona como de " dumping " (125). En general la absorción se ve influida por la comida para los preparados cuya disolución es PH dependiente (126).

La disolución de algunos preparados retard como decía - mos se ve afectada por el PH: la disolución es más rápida -- cuando el PH es básico, que cuando es ácido. Esto determina una absorción muy lenta mientras el preparado permanece en el estómago que se hace más rápida cuando pasa al intestino. Si la primera fase dura el tiempo suficiente, se puede distin -- guir cómo el fármaco sigue dos ritmos consecutivos y diferenciados de absorción. Este es el caso, por ejemplo, del Theolair SR (127). En la figura V, se representa la liberación " in vitro " de teofilina de Theolair Retard comprimidos de 250 mgr, en comparación con la absorción " in vivo " en dos pacientes típicos.

(FIGURA V, página siguiente)

Se ve en la prueba de disolución " in vitro " un aumento del ritmo de disolución del comprimido que se corresponde con el cambio de PH del medio de ácido a alcalino (PH=1 a -- PH=6'8), añadiendo una solución tampon a la 2ª hora. Esta curva bifásica de disolución se corresponde con la curva también bifásica de absorción de algunos pacientes.

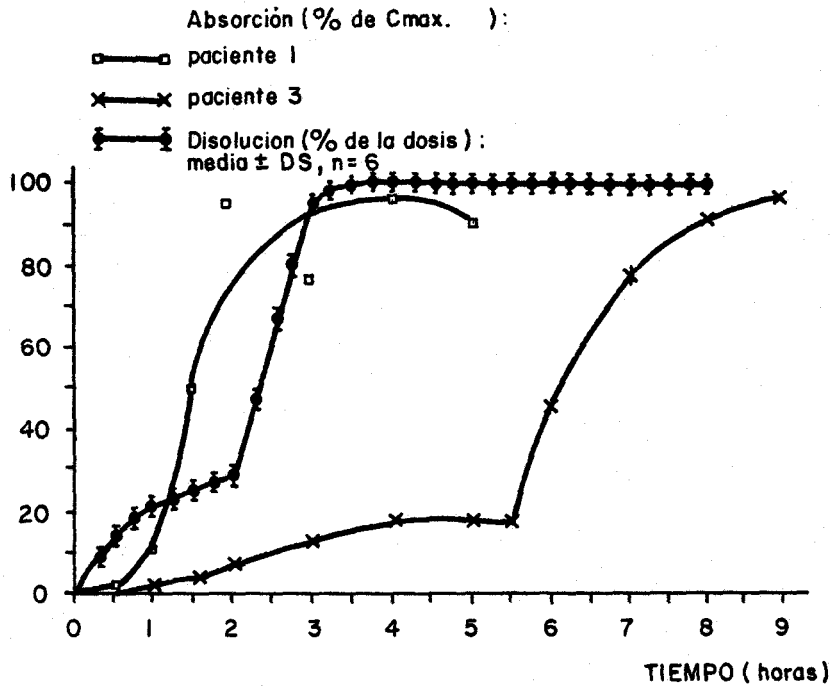


FIG-V.: Tomado de Jonkman, et al (127)

Otros preparados retard liberan la teofilina a una velocidad fija no dependiente del cambio de PH. Este es el caso del Theo Dur (127). Como se ve en la figura VI, el ritmo de disolución no cambia apreciablemente al añadir la solución -- tampón.

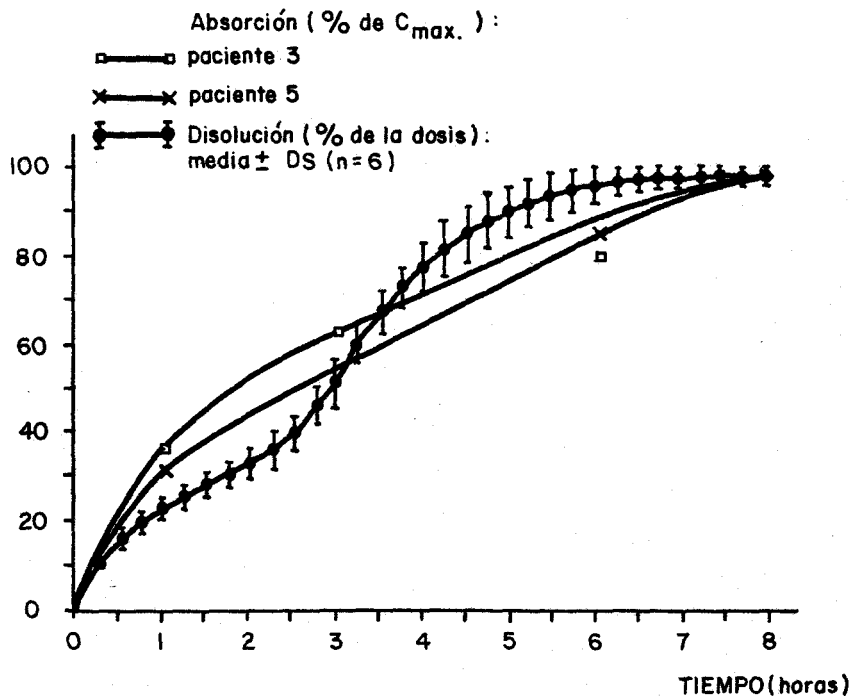


FIG-VI.: Tomado de Jonkman, et al (127)

Las comidas ricas en grasa e hidratos de carbono efectúan más la absorción. La absorción de teofilina a partir de estos preparados se afecta poco si se toma una hora antes de la comida (125).

La disolución y absorción de algunos preparados retardados puede aumentar al partir los comprimidos (128) (127).

Para la vía intravenosa se utiliza la Aminofilina (Teofilinaetilenediamina). Se recomienda administrar en infusión intravenosa en 20 minutos y no administrar en una vía venosa central (88). No se debe administrar con jeringa a no ser que se haga con extrema lentitud.

La absorción por vía rectal a partir de enema de retención es rápida pero incompleta; los supositorios se absorben de forma lenta e irregular. La vía intramuscular está contraindicada por ser muy dolorosa.

La distribución de la teofilina es rápida. El volumen de distribución * de 0'45 Ltr/Kgr (entre 0'3 y 0'7) (88). Resar, et al (129), encuentran el volumen de distribución aumentado y más variable en pacientes acidémicos.

La teofilina se une a las proteínas de la sangre (fundamentalmente a la albúmina) aproximadamente en un 55% en el adulto. En el recién nacido la unión a proteínas plasmáticas es del 36% (106). Piafsky, et al. (130), encuentran la unión a proteínas plasmáticas disminuida en cirróticos respecto a un grupo de controles normales (36'8 % en cirróticos --

frente a un 52'6% en controles). El % de unión a proteínas plasmáticas no depende de la concentración plasmática de teofilina, pero varía con el PH: Vallner, et al.(131), encuentran que la unión de la teofilina a proteínas plasmáticas aumenta con el PH. Cuando el PH era de 7, la unión a proteínas plasmáticas era del 30%, mientras que con un PH de 8, la unión a proteínas plasmáticas se elevaba al 70%.

La teofilina pasa a la saliva y al líquido cefalorraquídeo siendo su concentración en estos fluidos, similar a la fracción plasmática no unida a proteínas (129).

La teofilina se metaboliza en el hígado en su mayor parte siendo eliminada por el riñón, aproximadamente un 10% (entre 7% y 13%) de forma pura. La eliminación renal es constante y escasa; las diferencias en el aclaramiento** se deben por tanto a diferencias en la biotransformación (132).

La teofilina se metaboliza en el hígado. Este proceso se realiza a nivel microsomal. Por lo menos se han encontrado dos citocromos diferentes en los microsomas hepáticos de los animales de experimentación (citocromos P-450 y P-448). El citocromo P-450 es inducido por un amplio espectro de compuestos químicos que incluye drogas como los barbitúricos.

* .- El Volumen de Distribución es el volumen aparente en el que se asume que el nivel sérico de una droga está homogéneamente distribuido. Se expresa como fracción del peso cor-

poral.

** .- Aclaramiento es el volumen de plasma que queda libre - de fármaco por fracción de tiempo. En el adulto no fumador - típico sería de 39 ml/k/hr, para la teofilina. Como veremos - es muy variable para este fármaco.

El citocromo P-448 es una isoenzima inducida preferentemente por cierta clase de inductores, en particular hidrocarburos policlónicos como el 3-metilcolantreno y por polucionantes ambientales como bifeniles policlorinados (133). Jenne, - (88) afirma que la teofilina se metaboliza por dos vías dependientes del citocromo P-450: por desmetilación se produce -- 3-metilxantina (3-mx) y 1-metilxantina (1-mx) y 1-metilurio, mientras que la vía de la hidroxilación produce ácido 1-3 di-metilurio (Dmu).

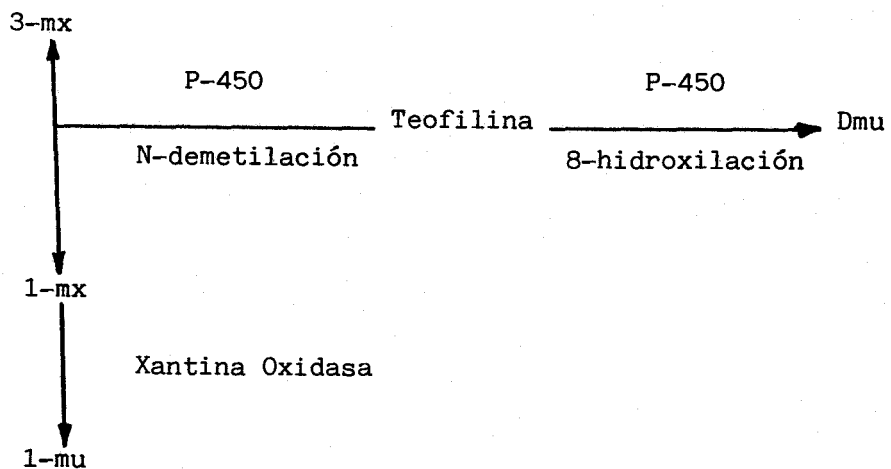


FIG-VII .: Tomado de Jenne, J.W. (88)

Otros autores opinan, sin embargo, que la teofilina es metabolizada por el sistema de la citocromo P-448 (133).

Por este orden los metabolitos de la teofilina más importantes (en cuanto a cantidad que se recoge en orina) son: 1-3 dimetilurico, 3-metilxantina y 1-metilurico (106). En el recién nacido parte de la teofilina se metaboliza a cafeína (88). El ácido úrico no es un metabolito de la teofilina; de hecho la gota no se ve exacerbada en el curso del tratamiento con teofilina (90).

En el aclaramiento existe una gran variabilidad interindividual tanto entre niños (134)(135), como entre adultos (132). En un paciente individual la relación dosis-nivel resulta impredecible (108).

La variabilidad intrapaciente encontrada por la mayoría de los autores es pequeña (134)(136)(137)(135), sin embargo, otros (138)(139), encuentran una variación intraindividual media de tanto como el 52% lo que les lleva a recomendar la practica periódica de mediciones de los niveles plasmáticos.

Existen una serie de factores que influyen en el metabolismo de la teofilina. Los más importantes son: edad, hábitos (dieta, tabaco, etc.), enfermedades y fármacos.

El aclaramiento de teofilina es muy pequeño en el recién nacido, después va aumentando durante el primer año para alcanzar su máximo en niños entre uno y nueve años, después va disminuyendo hasta los 16 años; el aclaramiento se mantie-

ne estable durante la edad adulta y presenta otra caída en el anciano (134)(140)(141). En la Figura VIII podemos ver cómo el aclaramiento disminuye con la edad en los niños.

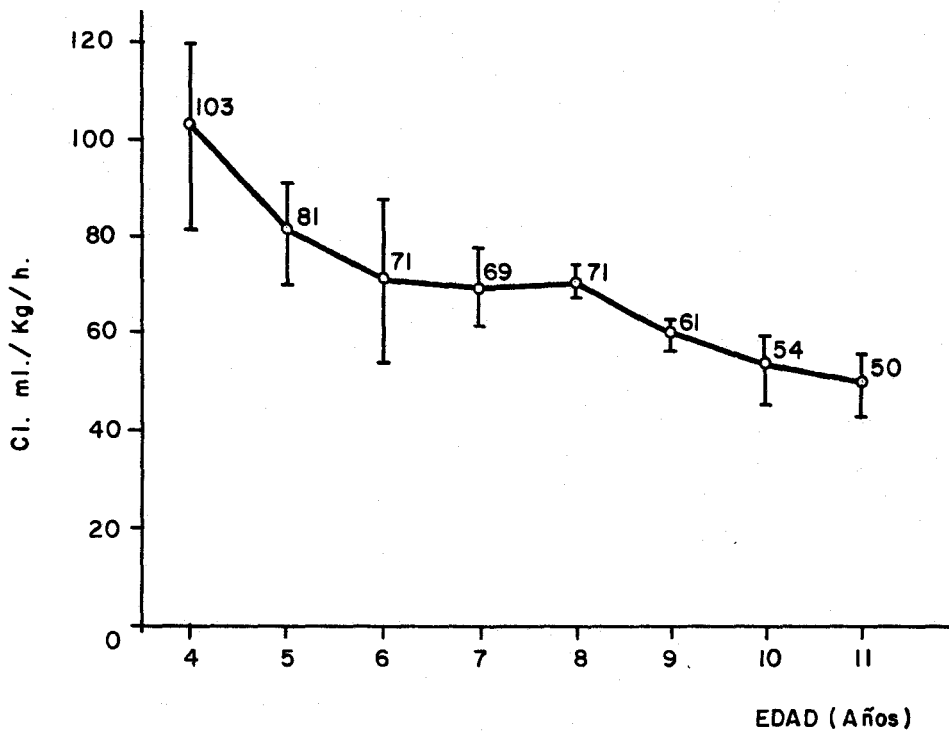


FIG-VIII.: Distribución de los aclaramientos en función de la edad.
Tomado de Martinez-Sampere y Col. (134)

En varias enfermedades infecciosas se ha encontrado una disminución del aclaramiento de la teofilina. Este fenómeno entre otros se ha descrito en la neumonía (142) infecciones agudas por Herpes (136), influenza B (143) y otros procesos febriles. Al contrario que otros autores, Fischer, et al. (144)

no encuentran un aumento de los niveles séricos de teofilina tras la vacuna trivalente de la influenza.

Más importantes son los descensos del aclaramiento que se producen como consecuencia de una insuficiencia cardíaca - (140)(103)(142)(145) ó hepática (140)(130)(103)(145). En pacientes con Edema Agudo de pulmón, Piafsky, et al.(146), en -- encuentran una gran disminución del aclaramiento (0'041 frente a 0'062 L/Kgr/hr) y aumento de la vida media (22'9 frente a 6'7 hr) respecto a un grupo de control.

Los mismos autores (130) encuentran en un grupo de pa -- cientes cirróticos disminuciones del aclaramiento (0'042 L/- Kgr/hr) y aumento de la vida media (25'6 hr) similares al -- grupo anterior. No encuentran correlación entre la disminu -- ción del aclaramiento de teofilina y los parámetros de fun -- ción hepática, excepto con la albúmina sérica. En la insuficiencia cardíaca y hepática, la disminución del aclaramiento es profunda, pero no predecible (146). En general debe evi -- tarse el uso de la teofilina en estos pacientes (88)

El aclaramiento en pacientes críticamente enfermos puede variar hasta un 54% (147). El volumen de distribución pue -- de también aumentar en pacientes acidémicos (129).

El hábito de fumar (140)(103) y el consumo de marihuana (140) aumentan el aclaramiento de teofilina. Los hidrocarburos policíclicos del tabaco son responsables probablemente de la inducción de citocromo P-448 responsable del aumento -

del aclaramiento (148).

La vida media de la teofilina se ve aumentada por dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en proteínas y disminuida con dietas ricas en proteínas y pobres en hidratos de carbono (133). El consumo asiduo de carnes a la brasa, aumenta también el aclaramiento de teofilina (88).

Jusko, et al., no encuentran relación entre el aclaramiento de teofilina y la administración crónica de la misma, administración crónica corticoides, consumo de cafeína, sexo (adultos) y embarazo (140).

Algunos fármacos alteran también el aclaramiento de teofilina. Entre los fármacos que aumentan el aclaramiento de teofilina se encuentran la Fenitoina (149)(148), que aumentó el aclaramiento en un 40%, la Carbamacepina (148) y el Fenobarbital (140)(150), que aumentó el aclaramiento en un 34%. Hemstreet et al. (151), describen un aumento del aclaramiento de la teofilina cuando esta se administra junto con isoproterenol vía intravenosa.

Otros fármacos disminuyen el aclaramiento de teofilina. Entre ellos la Troleandomicina, que disminuye el aclaramiento de teofilina en un 50% (152), Eritromicina (153)(154)(155), y Alopurinol (156). Algunos autores encuentran también disminuido el aclaramiento por la Cimetidina (157)(158), aunque en este tema no hay unanimidad (156). Jusko, et al, encuentran disminución del aclaramiento en fumadores que toman anticon-

ceptivos (140). El propranolol disminuye el aclaramiento en un 37% siendo el efecto más pronunciado en fumadores; el Metoprolol sólo disminuye el aclaramiento de teofilina en fumadores (156). También el Alopurinol y otros fármacos pueden disminuir el aclaramiento de teofilina (156).

El cuadro siguiente (Tabla I) está modificado de Jenne, J.W. (88) y muestra los más importantes de los factores que influyen sobre el aclaramiento de teofilina.

<u>Disminuyen aclaramiento</u>	<u>Aumentan aclaramiento</u>
<u>Drasticamente (70-90%)</u>	<u>Considerable</u>
Enfermedad hepática grave	Tabaco y Marihuana
Edema agudo de pulmón	Fenitoina
<u>Considerable (50%)</u>	<u>Moderada</u>
Enfermedad grave en U.C.I.	Dieta alta en proteínas y baja en H.C.
Cimetidina	Carne a la brasa
Troleandomicina	Fenobarbital
<u>Moderada (25-50%)</u>	
Cor pulmonale	
Cirrosis leve	
Eritromicina	
Infección viral	
Fiebre	
Propranolol	
Vejez	
Alopurinol	
Anticonceptivos orales	

Los requerimientos diarios de teofilina dependen fundamentalmente del aclaramiento y son por tanto muy variables. Los requerimientos se expresan en función del peso corporal: - en mgr/k/día. El aclaramiento, se correlaciona mejor con el peso ideal que con el peso real (159).

Wyatt, et al. (137) estudian los requerimientos de teofilina en un grupo cuyas edades oscilan entre 2 y ½ meses y - 16 años (niños) y otro de adultos. Los requerimientos máxi - mos corresponden a niños menores de 9 años (24'1⁺ 5'5 mgr/K/ día). Al aumentar la edad van disminuyendo los requerimien - tos hasta 13 mgr/k/día, en mayores de 16 años. En la figura - IX, se muestran los datos de este trabajo en sendas gráficas:

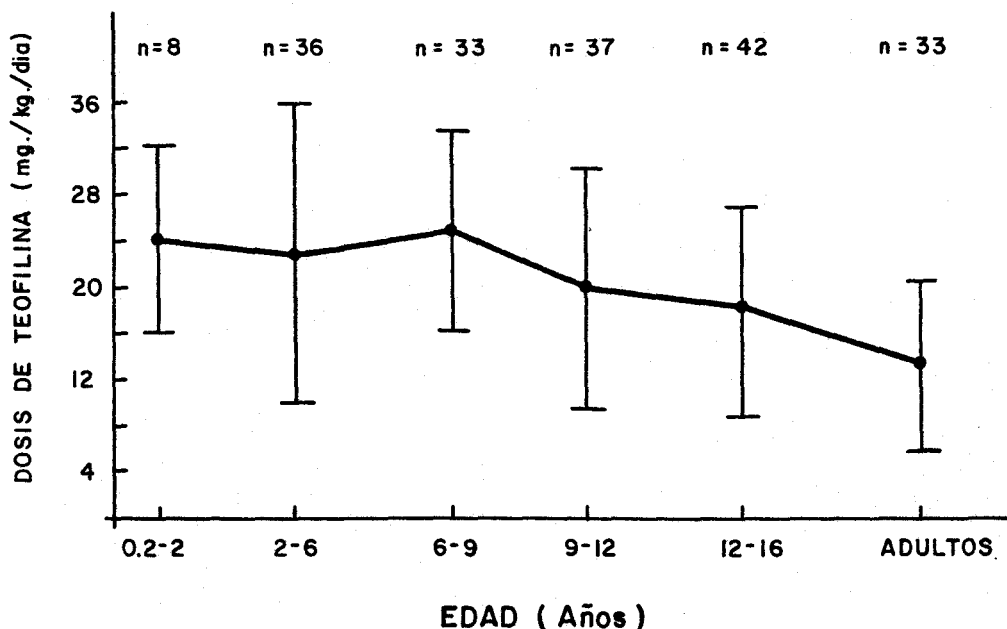
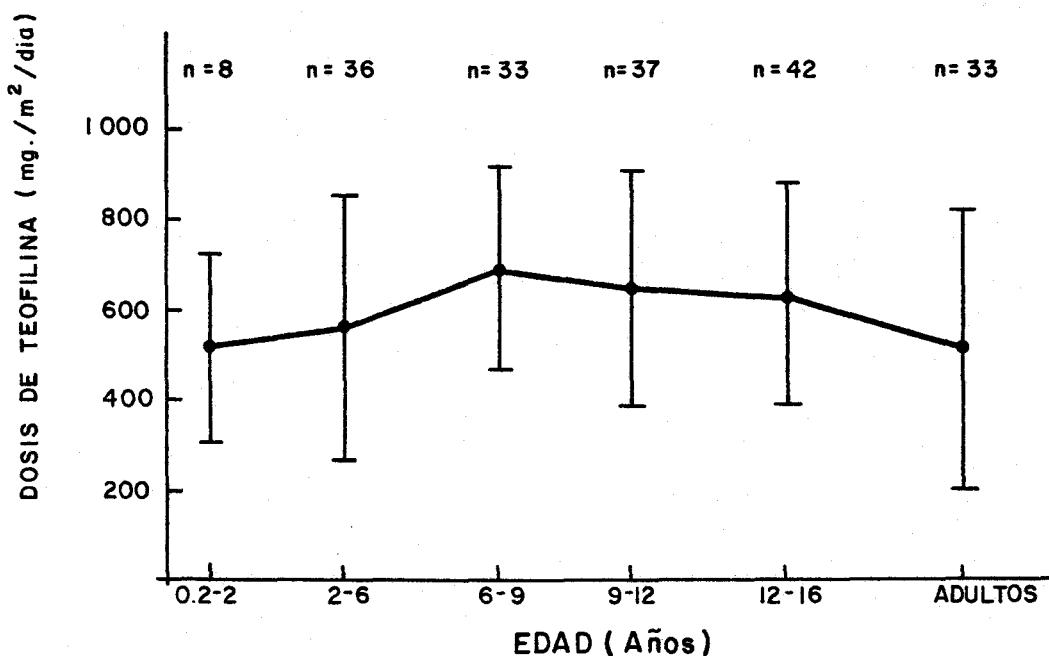


FIG-IX.: Requerimientos de teofilina respecto al peso, para niños y adultos. Tomado de Wyatt, et al. (137)

FIG-IX.: Requerimientos de teofilina, respecto a la superficie corporal, para niños y adultos. Tomado de Wyatt, et al. (137).



En España Nieto Garcia y col. (160) encuentran unos requerimientos de teofilina igualmente altos para niños: $6'68 \pm 2'27$ mgr/k/dosis de teofilinato de colina que administra cuatro veces al día. En este trabajo no distingue grupos de edades.

Cabanas y col. (161), en Santiago de Compostela, encuentra unos requerimientos de teofilina de $18'4$ mgr/k/día en su grupo de niños (la mayoría de ellos menores de 9 años). Los requerimientos son por tanto menores en estos niños que en los niños americanos, estudiados por Wyatt, et al. (137). El grupo de Cabanas no parece ser diferente al de Wyatt en cuanto a dieta, ni estar influido por otros factores conocidos co

mo capaces de modificar el aclaramiento del fármaco (162). La diferencia, según Cabanas y col., debe ser farmacogenética idea que comparte Weinberger (163).

Los requerimientos decrecen en los ancianos. En un grupo de 56 pacientes cuyas edades oscilan entre 51 y 83 años, - Marlin, et al. (164), encuentran requerimientos medios de teofilina de 9.6 ± 2.3 mgr/k/día. En cuanto al ritmo de eliminación de la teofilina, la cinética que sigue, es de primer orden * (no dosis dependiente), pero tambien se ha descrito - cinética de orden 0** (dosis dependiente), tanto en niños - (134)(165) como en adultos (194).

Parece haber cinética de primer orden para niveles plasmáticos bajos de teofilina, pero la cinética se puede hacer dosis dependiente, cuando los niveles son más altos (165) en este caso podrían darse aumentos desproporcionados de los niveles plasmáticos respecto al incremento de la dosis.

La fluctuación***de los niveles plasmáticos de teofilina durante el tratamiento continuo depende de tres factores : ritmo de absorción, ritmo de eliminación e intervalo entre dosis (135)(166). La fluctuación aumenta con la absorción rápida, la eliminación rápida y el espaciamiento entre dosis.

En niños, adultos fumadores y otros pacientes con una vida media de teofilina corta, para mantener los niveles dentro del rango terapéutico durante todo el día los intervalos entre tomas de teofilina soluble, deberían hacerse inacepta -

blemente cortos.

En los primeros años de la década de los 70 se comienzan a publicar trabajos sobre teofilinas de absorción retardada con unos resultados muy satisfactorios (167). Piafsky -- (168) en su revisión sobre teofilinas publicada en 1.975, cita las teofilinas retard aunque no las considera todavía suficientemente probadas.

Las ventajas de las teofilinas retard son, entre otras, el producir fluctuaciones de los niveles entre dos tomas más bajas lo que nos permite espaciar las tomas. Esto se debe a su absorción lenta y tiene especial interes en pacientes con vidas medias de teofilina cortas.

* .- Cinética de primer orden: el aclaramiento es constante y no depende de la dosis o nivel plasmático.

** .- Cinética de orden 0: el aclaramiento no es constante sino que disminuye con el aumento de los niveles. Se debe a saturación del sistema enzimático.

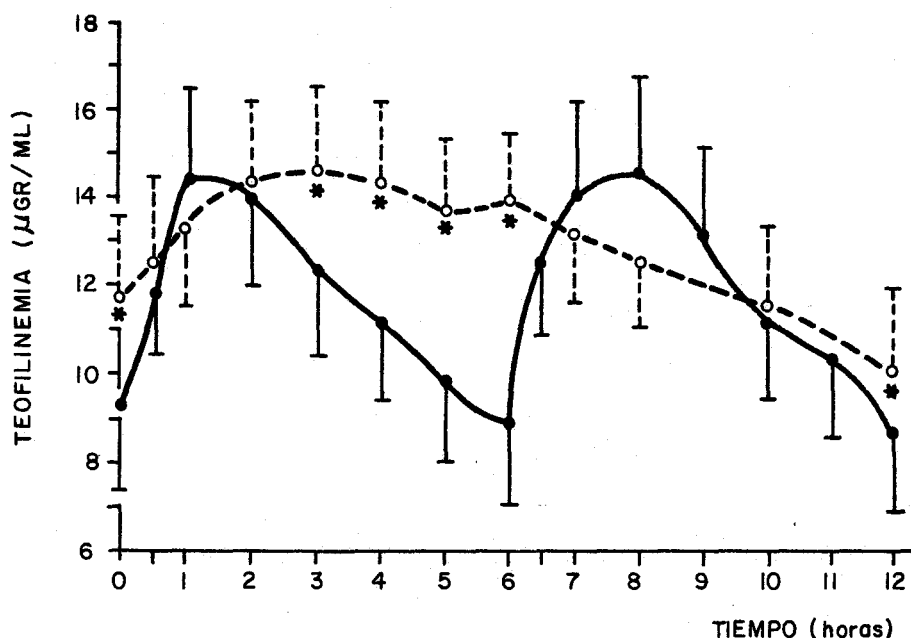
*** .- Fluctuación de niveles plasmáticos: diferencia entre valores "pico" (máximos) y "valle" (mínimos) bien entre dos tomas o a lo largo del día. Se puede también expresar como cociente de los valores " valle ".

El espaciamiento entre tomas representa una gran comodidad para el paciente que lleva consigo un mejor cumplimiento de la prescripción (169), mejor mantenimiento de los niveles plasmáticos durante el tratamiento prolongado (170)(171)(172) y menores efectos secundarios (173) (174). El cumplimiento de la posología prescrita entre pacientes tratados de forma continua con teofilina soluble, puede ser muy bajo: Eney, et al. (175) encuentran que sólo un 11% de los pacientes alcanzaban niveles dentro del rango terapéutico; el 65% tenían niveles por debajo, mientras que un 23% no tenían niveles en absoluto.

Dasta, et al (176), comparan los niveles plasmáticos de teofilina durante doce horas para dos preparados de Aminofilina: uno de rápida absorción administrado con un intervalo de 6 horas y otro de absorción retardada administrado cada 12 horas. Los niveles eran significativamente más altos para el preparado retard en las horas 0^a, 3^a a 6^a y 12^a. La fluctuación de los niveles de teofilina fué menor para el comprimido retard (figura X).

En un estudio realizado por Weinberger, et al. (177) sobre un total de 9 preparados retard (bajo 28 diferentes nombres comerciales) sólo uno era apto para aumentar los niveles dentro del rango terapéutico al ser administrado cada doce horas, cuando la vida media de la teofilina era corta --- (3'7 hr). Las fluctuaciones de los demás preparados retard

FIG-X.: Curva de niveles plasmáticos en el estado estable - para un preparado de aminofilina soluble (trazado discontinuo) y un preparado de aminofilina retard (trazado linea continua).



Tomado de Dasta, et al. (176)

para estos pacientes eran mayores del 100% y por tanto debeeran ser administrados cada 8 horas. Cuando la vida media es larga (8'2 hr) todos los preparados retard mantenían los niveles a través de 12 horas con fluctuaciones menores que el -- 100%, siendo en este caso todos ellos válidos para mantener los niveles plasmáticos en el rango terapéutico con pauta de administración cada 12 horas. En una revisión posterior, Hendeles, L.; Iafrate, R.P. y Weinberger (178), muestran tres preparados (bajo 6 nombres comerciales) aptos para la administración cada 12 horas en pacientes con corta vida media (3'7-hr) de teofilina. De ellos sólo uno está actualmente comercializado en España.

Los preparados retard de teofilina estan indicados cuando hay que mantener un tratamiento de base con teofilina, es decir, cuando los síntomas son practicamente continuos ó hay frecuentes crisis (171)(179).

Los preparados admitidos por la F.D.A. americana para la administración cada 24 horas pueden mantener niveles en individuos con vidas medias largas (180) pero no en aquellos cuyas vidas medias son más cortas (125). Sin embargo, producen buenos niveles de teofilinemia en las horas críticas de la noche (181) y pueden ser por tanto eficaces en el tratamiento de las crisis nocturnas (180)(182). El preparado de más lenta liberación (Teo-24) se absorbe con gran velocidad (dunping) cuando se toma junto a comidas (125).

Se han descrito diferencias en las curvas de niveles plasmáticos registrados despues de la toma de la mañana y despues de la toma de la noche en el "steady state" para teofilinas retard: retraso del pico por la noche (183) (184), niveles más altos por el día entre la 1ª y 5ª horas y diferencia pico-valle más pequeñas por la noche (184). Scott, et al (185) encuentran una mayor fluctuación de los niveles, si tomamos como tiempo de referencia el período de 24 horas que si lo hacemos con las primeras 12 horas despues de la toma de la mañana.

1.3.7.-PAUTAS DE DOSIFICACION:

En 1.973 Mitenko y Ogilvie (94) estudian un grupo de 9-pacientes jóvenes (edad media 36 años) sin patología asociada. A partir de los aclaramientos hallados para estos pacientes, los autores establecen una pauta para el tratamiento intravenoso con teofilina; según los autores, el 95% de los pacientes mantendrían unos niveles plasmáticos cercanos a los 10 mcgr/ml. La pauta consistía en una dosis de carga de 5'6 mgr/k y una dosis de mantenimiento de 0'9 mgr/k/hr de aminofilina. Unos años más tarde, Powel, et al. (142), encuentran que en los pacientes con obstrucción severa que requieren tratamiento de urgencia, el aclaramiento medio es un 40% menor que el encontrado por Mitenko y Ogilvie (94). En realidad, la pauta de estos últimos autores, que fué ampliamente seguida, es excesiva para la mayoría de los pacientes y sería sólo válida para niños y adultos fumadores (186).

Westerfield, et al. (147) encuentran gran variabilidad del aclaramiento en pacientes críticamente enfermos. Recomiendan dosis de mantenimiento de 0'5 mgr/k/hr de aminofilina y medir los niveles plasmáticos cada 24 horas.

Weinberger, et al (111) recomiendan seguir la siguiente pauta (expresada la cantidad en equivalente de teofilina anhidra): dosis de carga de un miligramo por kilo por cada dos microgramos por mililitro que queramos alcanzar en sangre y -

despues una dosis de mantenimiento de : 0'85 mgr/K/hr, para niños de entre 1 y 9 años, 0'7 mgr/k/hr para niños mayores de 10 años y adultos fumadores, 0'4 mgr/k/hr para adultos no fumadores y 0'2 mgr/k/hr para pacientes con insuficiencia cardíaca ó hepática.

Las consecuencias de la introducción de la posibilidad de monitorizar los niveles plasmáticos de teofilina en un servicio de urgencias fué estudiado por varios autores: Fox, et al. (187) encuentran que un 31% de los médicos varían la pauta despues de conocer los niveles plasmáticos (estos autores siguen la pauta propuesta por Weinberger, et al. (111); -- Kearns, et al. (188), encuentran tambien que las pautas se -- cambian con frecuencia tras conocer los niveles (en general -- aumento de dosis) pero esto no se ve reflejado en disminu -- ción de toxicidad o el tiempo de estancia en el hospital ni -- parece tener una repercusión evidente en el curso agudo de la enfermedad. Otros autores encuentran en cambio gran mejoría de estos parámetros (99). Aunque la pauta propuesta por Weinberger, et al. (111) es por si sola de gran eficacia, los autores recomiendan no seguir administrando aminofilina, más -- allá de 12-24 horas sin medir los niveles plasmáticos.

En los pacientes tratados con teofilina por vía oral, la monitorización permite obtener la máxima eficacia en el tratamiento con el mínimo riesgo. Es muy recomendable dada la -- gran variabilidad de los requerimientos (189) y Eney, et al.,

(175), encuentran que el cumplimiento de la prescripción mejora en el enfermo sometido a control de teofilinemia. Son pocos los autores que, como García Jalón (190), opinan que se está dando una excesiva atención a los niveles de teofilina.

A pesar de que diversos autores encuentran una fuerte correlación entre teofilinemia y concentración de teofilina en saliva (T_p/T_s), que no se modifica por cambios del PH ó del volumen minuto de saliva ni cambia significativamente a lo largo del tiempo (105) (191), Hendeles, et al. (192), en un estudio posterior, encuentran poco fiable el control del tratamiento con teofilina a través de T_s , que no está exento de ciertas dificultades técnicas.

Las dosis recomendadas por Zaske, et al. (141) para el tratamiento oral con aminofilina son de 15'6 mgr/k/día, para adultos, 23'2 mgr/k/día para niños mayores de 10 años y 28 mgr/k/día para niños de entre 1 y 9 años. Los autores recomiendan medir los niveles de teofilinemia una vez establecida la dosis.

Hendeles & Weinberger (193) diseñan un protocolo para el ajuste de la dosis de manera que se minimicen los riesgos, se optimicen los beneficios y se evite hacer un número excesivo de mediciones de teofilinemia. Los niveles terapéuticos de esta manera se alcanzan en la mayoría de los niños con una sola determinación plasmática. La terapéutica se inicia con una dosis de 16 mgr/k/día (sin pasar de 400 mgr/día) con la

división posológica adecuada al preparado utilizado. Si no -
aparecen efectos secundarios la dosis se aumenta cada tres --
días hasta alcanzar la dosis terapéutica media para su edad -
(24 mgr/k/día para niños menores de 9 años, 20 mgr/K/día pa
ra niños entre 9 y 12 años, 18 mgr/k/día en niños de entre 12
y 16 años y 13 mgr/k/día, sin pasar en todo caso de 900 mgr/-
día, en pacientes de más de 16 años). El ajuste final de -
la dosis se basa generalmente en una única determinación (to
mada en el momento teórico del pico de teofilinemia), como -
se muestra en la Tabla de la página siguiente (TABLA II).
Los requerimientos se mantienen constantes generalmente duran
te 6 a 12 meses .

Cabanas y col. (161) aplican el programa de Hendeles y
Weinberger a su medio y encuentran que los requerimientos en
niños gallegos son menores que los encontrados por Hendeles -
y Weinberger en niños americanos. Recomiendan por ello no pa
sar de 18'4 mgr/k/día en niños menores de 9 años.

TABLA II AJUSTE FINAL DE DOSIS SEGUN TEOFILINEMIA

Teofilinemia en el Pico (mcgr/ml)	Ajuste aproximado en la dosis diaria total	Comentarios
Menor que 5	Aumentar 100%	Si el paciente está asintomático considerar validez de medición.
5 - 7'5	Aumentar 50%	Repetir medición despues del ajuste.
8 - 10	Aumentar 20%	Aunque esté asintomático un aumento de niveles le protegerá ante una eventual infección respiratoria ó fuerte exposición alérgica.
11 - 13	Aumento del 10% Si la clínica lo aconseja	No aumentar dosis en paciente asintomático pero sí cuando aparecen síntomas durante ejercicio ó infección respiratoria.
14 - 20	No variar	Si aparecen síntomas al final del intervalo posológico cambiar a teo.retard y repetir medicción.
	Intolerancia: Disminuir el 10%	Disminuir la dosis diaria total como indicado sí aparece efectos secundarios
21 - 25	Disminuir 10%	Aunque no haya efectos secundarios.
26 - 30	Disminuir 25%	Aun si falta ef. secundarios
31 - 35	Disminuir 33%	Omitir siguiente toma. Repetir medicción.
Mayor de 35	Disminuir el 50%	Omitanse siguientes dos dosis. Despues del cambio de dosis se repetirá la medicción



M A T E R I A L Y M E T O D O S

2.-M A T E R I A L Y M E T O D O S

Hemos estudiado en este trabajo un total de 120 pacientes tratados con teofilina.

Se establecieron dos protocolos de trabajo; el primero dirigido fundamentalmente a conocer los niveles plasmáticos de teofilina alcanzados en el tratamiento continuado con teofilinas solubles y retardadas, así como las dosis diarias de teofilina requeridas para mantener los niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico teórico (Requerimientos de teofilina).

El segundo protocolo de trabajo pretendía por una parte establecer la rentabilidad de un protocolo de monitorización diseñado para determinar los requerimientos diarios de teofilina con un mínimo de extracciones de sangre y revisiones y por otra conocer la evolución clínica del paciente tratado con teofilina durante un período prolongado (dos a tres meses). También se estudiaron las curvas de teofilinemia de dos nuevos preparados comerciales de teofilina de liberación retardada.

Los dos protocolos de trabajo se estudian detenidamente a continuación.

2.1- PROTOCOLO 1

Se estudiaron 59 pacientes, 27 varones y 32 mujeres, cuyas edades oscilaron entre 5 y 76 años (34⁺19'9).

Sus diagnosticos eran de Asma Bronquial en 48 casos, Rinitis y/ó Bronquitis con reacción broncostenótica en 9 casos - y en dos casos de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, - (EPOC).

Se utilizaron tres preparados: el preparado I, que es - teofilina anhidra en base alcoholica (Teolixir), el prepara do II, que es un preparado retard de teofilina (Theolair) y el preparado IV, que es un preparado retard de Aminofilina - (Eufilina Retard).

El contenido en teofilina anhidra para los tres prepara dos es el siguiente: El preparado I, contiene 26'6 mgr de - teofilina anhidra en 5 c.c. de Jarabe; El preparado II, se - presenta en comprimidos de dos tamaños: el pequeño contiene - 175 mgr de teofilina anhidra (Theolair 175) y el grande - 250 mgr (Theolair 250). El preparado IV, se presenta tam - bien en comprimidos de dos tamaños: el pequeño contiene 128 - mgr de teofilina (175 mgr de aminofilina) y el grande 256 - mgr (350 mgr de aminofilina). En adelante nos referiremos - a dosis equivalente a teofilina anhidra.

Los comprimidos de los preparados retard (prep.II y -- prep. IV), pueden ser partidos por la mitad, pero no en más-

trozos, ya que se podrían alterar sus características de disolución (128).

La pauta de administración es de cuatro veces al día - (una toma cada 6 horas), para el preparado I y de dos veces al día (una toma cada 12 hr) para los preparados retard - (preparados II y IV).

Se utiliza una dosis estandar en este primer protocolo: Para el preparado I la dosis es de 638 mgr/día en pacientes - mayores de 12 años, de 468 mgr/día para niños de entre 8 y 12 años y 319 mgr/día para menores de 8 años. Para los prepara- dos II y IV, la dosis fué de un comprimido grande cada doce - horas en pacientes mayores de 12 años (500 mgr/día para pre- parado II y 512 mgr/día para preparado IV) y de un comprimi- do pequeño cada 12 horas para niños menores de 12 años (350- mgr/día para preparado II y 256 mgr/día para preparado IV).

Del total de pacientes, a 13 de ellos, se les administra el preparado I, a 28 el preparado II y a 18 el preparado IV.

Despues de tomar el fármaco de forma ininterrumpida a - las dosis establecidas durante 7 ó más días, el paciente acu- de a la consulta donde toma la dosis correspondiente a la ma- ñana (se establece la toma a las 9 de la mañana: "hora 0") y se extrae sangre a las siguientes horas: 0, 1^a, 2^a, 3^a, 4^a, y 5^a, hora para el preparado I., y 0, 2^a, 4^a, 6^a, 8^a y 10^a (curvas de- día) ó 0, 2^a, 4^a, 6^a, 8^a, 10^a, 12^a, 14^a, 16^a, 18^a, 20^a y 22^a (curvas-

de día y noche) para los preparados retard.

Las curvas de teofilinemia las denominaremos bien como curvas de día ó curvas de día y noche como vimos anteriormente ó bien por medio de dos cifras separadas por una barra oblicua donde la primera cifra indica el número de extracciones y la segunda las horas que transcurren entre dos extracciones. Así las curvas para el preparado I sería 6/1, para el preparado retard de día sería 6/2 ó de día y noche 12/2.

De los 13 pacientes tratados con el prep. I, en 4 se realizaron extracciones para curvas 6/1 y en otros cuatro extracciones a las 0,2^a,3^a,4^a y 5^a horas.

De los 28 pacientes tratados con preparado II, 18 tienen curvas 12/2 y 10 de ellos curvas 6/2.

De los pacientes tratados con el preparado IV, 17 tienen curvas 12/2 y uno 6/2.

En la primera visita se realiza una detenida historia clínica y se practica una espirometria. Se explica al paciente la pauta y dosis que debe seguir, insistiendo en que no omita ninguna toma sobre todo en los últimos días antes de las extracciones, citandole para una semana más tarde.

En la primera revisión, el paciente llega a la consulta a la hora de la toma de la mañana, que se establece a las 09'00 hr, y se hacen las extracciones pertinentes en cada caso.

Tambien se interroga al paciente acerca de su evolu -
ción clínica y posibles efectos secundários y se practica una
espirometría al menos.

Se propone a los pacientes que no habían alcanzado ni -
veles terapéuticos en esta primera revisión, seguir el estu -
dio para determinar los requerimientos diarios de teofilina;-
34 continuan el estudio.

A estos pacientes se les cita de nuevo para informarles
de la nueva dosis que deben de tomar.

La dosis varia proporcionalmente al aumento de teofili -
nemia requerido para alcanzar niveles terapéuticos.

En la segunda revisión se extrae sangre a dos ó más de -
estas horas: (Tras la toma de la mañana) 0,3^a,7^a,y 9^a. Tam -
bien se interroga de nuevo acerca de la evolución clínica y -
posibles efectos secundários y se practica una espirometría.

Si el paciente había alcanzado niveles terapéuticos, el
estudio se daba por concluido; De lo contrario se realizaba -
una tercera revisión con medición de teofilinemia tras un a -
juste de dosis, similar al realizado entre la 1^a y 2^a revⁱ -
sión. No se contempla en el protocolo I, la posibilidad de -
una cuarta revisión a pesar de ser necesaria en algunos de -
los pacientes.

2.2.- PROTOCOLO II

Se estudian 61 pacientes, 30 varones y 31 mujeres, de edades comprendidas entre 4 y 63 años (25'7⁺-14'5 Años).

Del total, 55 estaban diagnosticados de Asma Bronquial- (51 de ellos Asma Bronquial Extrínseca) y 6 de Bronquitis - y/ó Rinitis con Reacción Broncostenótica.

Se utilizan en este segundo protocolo, solamente preparados retard: El preparado II y el IV, que ya describimos en el apartado correspondiente al protocolo I, otros dos preparados retard de teofilina recientemente introducidos en el mercado: El preparado III, se presenta en comprimidos de 100,200 y 300 miligramos (Theodur 100,200 y 300) mientras que el preparado V se presenta en capsulas que contienen gránulos. La capsula del preparado V se puede abrir y dosificar, ya que la casa comercial suministra unos dosificadores en cada caja de capsulas que nos permite dosificar incluso de 25 en 25 miligramos. El nombre comercial es " Vent Retard " y está pensado especialmente para la utilización pediátrica.

Del total, 11 pacientes, son tratados con el preparado II, 25 con el preparado III, 14 con el preparado IV y 11 con el preparado V.

La pauta de administración era para todos los preparados de dos tomas al día (a las nueve de la mañana y nueve de la noche) con dosis iguales en cada toma.

En la primera visita del paciente se establecia una dosis tope según su peso y edad, como se muestra en la Tabla - (TABLA - 3).

Edad	Dosis Tope
Menores de 9 Años	20 mgr/Kgr/día
9 - 12 Años	18 mgr/kgr/día
13 - 16 Años y Adultos fumadores	16 mgr/kgr/día
Adultos no fumadores	13 mgr/kgr/día
Ancianos y pacientes con patología hepática ó cardiaca	8 mgr/kgr/día

(TABLA - 3 : Dosis tope para protocolo II.

En pacientes obesos se utiliza , para el calculo de la dosis tope, el peso ideal* (195)**, (196)***.

Esta dosis se alcanzaba por medio de aumentos progresivos a partir de la mitad de la dosis tope. Se realiza -

*.- Peso Ideal: Peso correspondiente al mayor promedio de duración de vida.

**.- Peso Ideal en adultos

***.- Peso ideal en niños.

ban dos ó más aumentos escalonados de dosis. Cada nueva do -
 sis se mantendría durante tres días. Si no aparecen efectos-
 secundarios, se pasa a la siguiente dosis, pero si estos apa-
 recen, el paciente omitirá una toma y regresara a la dosis an
 terior, bien tolerada. Una vez disminuida la dosis por efec-
 tos secundarios el paciente no intentará un nuevo incremento-
 y esta será para él la dosis final (dosis Pretoxica).

Una vez alcanzada la dosis final, (Dosis tope ó -
 bien Dosis pretoxica) está se mantiene durante un mínimo de-
 cinco días (generalmente 7 días) y el paciente acude a la-
 consulta donde se practican extracciones de sangre a las horas
 teóricas del pico (hora 5ª) y valle (hora 0ª).

En 14 pacientes tratados con preparado III, 8 pacien-
 tes tratados con preparado V, 6 pacientes tratados con prepa-
 rado IV y 3 con preparado II, se realizan curvas completas de
 día (6/2 ó 4/3 para niños menores de 9 años).

A lo largo del día en que se realizan las extraccio-
 nes, se hacen las determinaciones de teofilinemia, de esta ma
 nera el paciente podía ser informado directamente, el mismo -
 día de las revisiones.

Si el paciente tiene niveles dentro del rango tera-
 péutico teorico (10-20 mgr/ml), el protocolo de monitoriza-
 ción se daba por concluido. En caso contrario, la dosis se -
 ajustaba según las recomendaciones propuestas por Hendeles, et
 al (145) (TABLA II, pag. 111) y se citaba al paciente pa

ra dentro de siete días.

En la segunda revisión se realizaban extracciones - también a la hora del pico y valle y se daba por concluida la monitorización o se ajustaba la dosis de la misma forma que - explicamos para la primera revisión.

Una vez concluida la monitorización de los pacientes se les proponía continuar tomando el fármaco durante un - período de dos-tres meses y se realizaban revisiones a la 2ª, 4ª y 8ª semanas. El seguimiento de los pacientes monitorizados en la primera revisión comenzaba en la segunda y los monitorizados en la segunda comenzaban a seguirse en la tercera. Así distinguiremos en la 2ª ó 3ª revisiones entre pacientes - en monitorización y pacientes en seguimiento.

En la primera visita se realizaba una detenida história clínica y espirometría y se explicaba el sentido del estudio y la forma de seguirlo. Una vez terminadas las explicaciones se interrogaba al paciente para comprobar que había - comprendido bien la pauta propuesta. Las explicaciones se entregaban por escrito y se adjuntaban otras dos hojas: en una de ellas se expresaban las dosis y el nº de días durante loscuales tenía que tomarlas y otra consistente en un " diario - de síntomas " donde el paciente consignaba la evolución clínica, efectos secundarios y la medicación día a día.



Esta primera entrevista duraba aproximadamente cuarenta y cinco minutos.

En todos los pacientes se recogieron los siguientes datos y parámetros: Edad, peso, talla, diagnóstico, gravedad del asma (se valoró según indicado en apartado correspondiente de " Introducción " pag. 43 a 44), sintomatología actual (se valoró de esta manera: 0.- Asintomático, I.- Sintomático sin necesidad de medicación, II.- Síntomas que se yugulan con la medicación administrada y III.- Síntomas intensos que limitan la actividad en el decurso del día y que no son yugulados con la medicación que toma el paciente), tiempo de evolución de la enfermedad, Espirometría (fundamentalmente se valoran la capacidad vital forzada, (FVC) el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el flujo mespiratorio forzado (MMEF) y hábitos (Tabaco, alcohol y café u otros productos que contuvieran xantinas.)

En las revisiones se interrogaba acerca del cumplimiento del protocolo, evolución y efectos secundarios; se revisaba el diario de síntomas con el paciente. También se realizaba una espirometría al menos.

En la 4ª y 5ª revisiones se realizaban extracciones de sangre si el paciente no había dejado de tomar el fármaco.

2.3-METODO ANALITICO

Para determinación de los niveles de teofilina en el suero, se utilizaron dos técnicas de enzimoimmunoensayo. Para pacientes incluidos en el primer protocolo se utilizó la técnica de syva, EMIT (Enzime Multiplication Immunoassay -- Technique) mientras que para el protocolo II, se utilizó una técnica de enzimoimmunoensayo monoclonal con química seca. (Seralyzer, Aris).

TECNICA EMIT

El ensayo EMIT es una técnica de enzimoimmunoensayo homogéneo (HEIA), usado para el microanálisis de compuestos específicos en fluidos biológicos.

El fundamento de la técnica es el siguiente: La teofilina se une con un enzima, cuya actividad enzimática se ve -- disminuida cuando el complejo se une a un anticuerpo antiteofilina.

La teofilina de la muestra (Bien suero ó plasma), compite con el complejo Enzima-teofilina por los sitios de unión con el anticuerpo antiteofilina y así reduce la inactivación-enzimática producida por el anticuerpo.

La actividad enzimática se correlaciona con la concen-tración de teofilina de la muestra y se mide por el cambio de

absorbancia resultante de la acción catalítica del enzima sobre un sustrato.

En la realización del ensayo EMIT, la muestra se mezcla con dos reactivos: El reactivo A, contiene anticuerpo antiteofilina, coenzima nicotina adenina dinucleótido (NAD) y sustrato para el enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) El reactivo B, contiene teofilina unida a enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (Teo-E).

El reactivo A, se añade inicialmente a la muestra uniéndose el anticuerpo antiteofilina a toda la teofilina disponible. El reactivo B se añade posteriormente y el complejo teofilina-Enzima (Teo-E) se une a los lugares de unión libres del anticuerpo antiteofilina. Esta unión inactiva el enzima pero parte del complejo Teo-E, permanece libre manteniéndose por tanto activo en la mezcla reactiva. Esta actividad enzimática residual está directamente relacionada con la concentración de teofilina de la muestra.

El enzima activo convierte el NAD en NADH, produciendo un cambio de absorbancia que se mide por espectrofotometría.

El enzima G6PDH endogeno no interfiere el ensayo ya que el coenzima NAD actua solo con el enzima bacteriano (Leucostoc Mesenteroides) utilizado en el ensayo.

Los resultados conseguidos por esta tecnica se correlacionan estrechamente con los de la cromatografia liquida de -

alta presión HPLC (entre $R= 0'95$ y $R= 0'98$, según datos aportados por la casa comercial).

Frecuentemente se utiliza como método de referencia para valorar nuevas técnicas (197) (198), por su alta fiabilidad, que se mantiene por ejemplo en pacientes urémicos (199).

Uno de los mayores inconvenientes de estas técnicas es el precio. Numerosas variantes de las técnicas se proponen para abaratar (200) (201) sin alterar su fiabilidad.

SERALYZER

Esta técnica combina las ventajas de la química seca con el inmunoensayo monoclonal. La reacción se produce en una tira reactiva donde se depositan 30 mcrl de suero diluido en agua destilada al 3/80. Al contacto con el suero diluido la tira se torna de color azul. El ritmo de formación del color es monitorizado por el aparato.

La luz que proviene de un tubo de xenon, ilumina una esfera integradora en una serie de destellos. La luz que se refleja verticalmente desde el area reactiva pasa a través de un colimador y un filtro hasta el detector. Otro rayo de luz proveniente de la esfera de integración, pasa a través del filtro hasta otro detector. Un microprocesador computa las señales de los dos detectores y nos da los valores de teofilinemia según la reflectancia comparada en una recta de ca-

libración que introducimos en el aparato ; la recta de cali -
bración solo requiere dos puntos.

La tira en su zona reactiva contiene glucosa, anticuer -
po antiteofilina 3,3',5,5', tetrametilbencidene (TMB),apo -
glucosa oxidasa, Peroxidasa, FAD-Teofilina y un buffer aparte -
de otros ingredientes no reactivos.

La teofilina del suero depositado en la tira, compete -
con la FAD-teofilina conjugada por un número limitado de si -
tios de unión al anticuerpo monoclonal. La FAD-teofilina li -
berada activa la glucosa oxidasa que oxida la glucosa, produ -
ciendo gluconolactona y peroxido de hidrógeno, produciendo la
coloración azul. La intensidad de este color es proporcional
a la cantidad de teofilina del suero.

El aparato tarda 15 minutos en calentarse y la calibra -
ción consiste en introducir dos tiras reactivas con suero es -
tandar: uno de concentración baja (5 mcgr/ml) y otro de con -
centración alta (25 mcgr/ml). Cada tira reactiva es leida
por el aparato en 90 segundos. Si el aparato se deja conecta -
do a la red y encendido puede guardar la calibración durante -
una ó dos semanas. De esta manera cada medición durará sólo -
90 segundos.

La correlación con otras tecnicas es muy alta, como ve -
mos en la Tabla- 4 en todos los trabajos consultados por -
nosotros.

TABLA - 4

<u>Tecnica</u>	<u>Linea de Regresión</u>	<u>Coefficiente de Correlación</u>	<u>Autor</u>
HPLC	$y = 1'08x - 0'4$	0'99	Rupchoc, et al (202)
HPLC	$y = 1'12x - 0'87$	0'98	Hughes, et al (203)
HPLC	$y = 0'96x - 0'214$	0'95	Lindberg, et al (204)
HPLC	$y = 1'08x - 2$	0'95	Lotnen, et al (205)
EMIT	$y = 1'08x + 0'5$	0'98	Rupchoc, et al (202)
TDA	$y = 1'01x - 0'1$	0'99	Rupchoc, et al (202)

Por el pequeño volumen de suero necesario para esta tecnica se puede utilizar la punción digital en vez de la venopunción (205).

2.4- OBTENCION DE MUESTRAS

Por punción venosa a nivel de la flexura del codo, con jeringuilla desechable, esterilizada y seca, son extraidos 5-ml de sangre y traspasados a un tubo de centrifuga que se deja en reposo a temperatura ambiente entre 45 y 60 minutos.

Una vez coagulada la sangre, está se centrifuga a 3.000 rpm durante 10 minutos y se extrae el suero con una pipeta.

Si el suero no era medido inmediatamente (en el mismo día) se congelaba hasta el momento de la medición a -20°C .

La correlación entre suero y plasma para medir teofilinemia es muy buena ($y=1'07+0'062$) con $r=0'994$, pero este solo fue utilizado en casos excepcionales.

2.5-ESPIROMETRIAS

Para las espirometrias se utilizo un espirometro seco - de fuelle (Vitalograf) midiendo los siguientes parámetros: capacidad vital forzada (FVC), Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), Indice de Tiffeneau (IT) y Flujo Mesoespitorio forzado (MMEF).

Se tomaron como valores normales los que eran superiores al 80% de los teóricos, según Morris, et al. (206).

La espirometría se valoró de la siguiente manera según-
FVC Y IT:

Normal FVC mayor del 80% del valor teórico

IT mayor del 75%

Insuficiencia respiratoria obstructiva:

Leve: IT - 75% - 60%

Moderada: IT - 59% - 40%

Grave: IT menor de 40% y FVC menor del 80% del valor teórico.

Insuficiencia respiratoria restrictiva:

Leve: FVC - 80-60% del valor teórico

Moderada: FVC - 59-50% del valor teórico

Grave: FVC - 49-35% del valor teórico

Muy Grave: FVC - menor del 35% del valor teórico

En las revisiones la espirometría se valoró de la si_--

guiente manera respecto a la de la primera visita:

- Mejoria total: los valores espirometricos regresan a los -
teoricamente normales.
- Mejoria parcial: Los valores espirometricos mejoran sin al-
canzar los teoricamente normales.
- Estacionaria: No cambian los valores de la espirometria -
de manera apreciable.
- Empeoramiento.

2.6-METODOLOGIA ESTADISTICA E INFORMATICA

De todas las variables estudiadas se ha realizado una estadística descriptiva. En el caso de variables cuantitativas los índices obtenidos han sido la media, desviación típica, error estándar y los valores máximo y mínimo de cada una de ellas, de igual forma, en el caso de las variables cualitativas el estudio se ha centrado en la medida de las frecuencias de cada una de las variables en valor absoluto y en %.

Para el estudio estadístico analítico se han utilizado las siguientes pruebas: la comparación de los diferentes grupos y subgrupos con variables cuantitativas se ha realizado mediante la prueba de Student para grupos heterogéneos y la T pareada cuando los datos eran relacionados. Se ha comprobado previamente, la homogeneidad de variables para que en caso de que las varianzas no fueran homogéneas y las muestras (o submuestras) menores de 30 elementos, fuera posible, realizar la corrección de Welch.

Para las comparaciones en variables cualitativas se ha utilizado la homogeneidad de porcentajes. Se ha probado la posible asociación existente entre las variables cualitativas de cada grupo y subgrupo muestral por medio de la prueba de chi cuadrado (χ^2). En las tablas de contingencia 2x2 y

en los casos de totales de menos de 200 individuos se ha apli-
cado la corrección de Yates.

La posible relación entre variables cuantitativas ha sido probada por medio del análisis de correlación con el correspondiente estudio de significación. En los casos de correlación con elevada significación se han probado ajustes de regresión.

Las ecuaciones ajustadas han sido la recta de regresión, parábola, ecuación polinómica de 3º y 4º grado, así como logarítmica, potencial y exponencial. En todo momento se ha relacionado el ajuste que proporcionaba un más alto coeficiente de correlación.

El análisis global de más de dos variables se ha estudiado mediante ecuaciones de regresión múltiple. En todos los casos de aplicación de pruebas estadísticas paramétricas se ha comprobado previamente el ajuste de las variables a la curva de Gauss.

Todos los análisis estadísticos han sido realizados previa codificación de los datos y su paso a tres ficheros creados para tal fin y que han sido procesados mediante el programa estadístico conversacional INVEST utilizando un Ordenador Personal IBM-XT de 256 K de memoria.

RESULTADOS

3.- R E S U L T A D O S

Los 120 pacientes se presentan juntos "Resultados - por protocolos" (3.1) para estudiar los resultados que se pueden deducir de todos ellos: evolución clínica, espirometría y - seguimiento del protocolo (apartado 3.1.1), efectos secundarios (apartado 3.1.2), rentabilidad de los protocolos de monitorización (apartado 3.1.3), niveles de teofilina alcanzados tras el ajuste de dosis (apartado 3.1.4), requerimientos diarios de teofilina (apartado 3.1.5).

Dentro de cada apartado se muestran por separado, si procede, los resultados correspondientes a cada protocolo de trabajo.

Otro grupo de 70 pacientes se presenta bajo el título de "Estudio de curvas de teofilina" (3.2) en el que se incluyen aquellos pacientes en los que se han realizado curvas de teofilina tras la administración de dosis múltiples de alguno de los cuatro preparados de teofilina (o aminofilina) de liberación controlada. Los pacientes cuyos niveles no se encontraban en el "Steady State", fueron excluidos.

Esta segunda parte de los resultados, consta de tres apartados: en el primero, "Descriptiva", se presentan -

las características de los pacientes y curvas incluidas en el estudio(3.2.1).

En el segundo "Resultado de curvas de día y noche"- (3.2.2), se describen algunos parámetros de las 28 curvas realizadas durante 24 horas(3.2.2.1) y se estudian las variaciones de la hora de pico entre el día y la noche(3.2.2.2) y el Area Bajo Curva teofilinemia-tiempo a lo largo de las 24 horas (3.2.2.3) y su relación con las horas de pico.

En el tercer apartado del estudio de curvas se presentan las 70 curvas realizadas en el intervalo diurno de dosificación (entre 0900 y 2100 horas)con cuatro o mas puntos de teofilinemia (3.2.3).Este apartado consta de cuatro sub -- apartados : en el primero (3.2.3.1) se muestran los parámetros fundamentales de las curvas agrupadas por preparados y protocolos ; en el segundo se estudia la posible correlación entre algunos parámetros de las curvas y los requerimientos y edad de los pacientes (3.2.3.2); en el tercero se estudian las - curvas agrupadas por preparados segun la hora de pico(3.2.3.3) ; en el cuarto subapartado se presentan los pacientes en los que se determinaron al menos dos puntos a la misma hora con dosis diferentes (3.2.3.4).

3.1.- ESTUDIO POR PROTOCOLOS.

3.1.1-EVOLUCION CLINICA ,ESPIROMETRIA Y SEGUIMIENTO

DEL PROTOCOLO

PROTOCOLO I

En la tabla 6 , se muestran el número de pacientes en cada revisión y los valores de sus espirometrías , evolución clínica , dosis y niveles de teofilina alcanzados en el pico. En la Figura 11 , se muestran gráficamente estos datos.

En la primera revisión destaca la falta de mejoría espirométrica y la mala evolución de los pacientes (sólo 6 de ellos mejoran). Como vemos los valores pico de teofilinemia -- no alcanzan el límite bajo del rango terapéutico. Las dosis utilizadas en esta primera revisión son, como indicamos en el capítulo de Material y Métodos, las recomendadas por las casas comerciales de los preparados retard utilizados.

Al medir niveles de teofilinemia se comprobó que 9- (152 %) de los pacientes no habían seguido la pauta indicada- (indicado en la tabla como MCP) en general por omisión de tomas.

Los niveles pico de teofilinemia en la segunda revisión se acercan al límite alto del rango terapéutico. Se produce una espectacular mejoría de la capacidad vital forzada(FVC)

y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente. Sin embargo cuatro pacientes abandonan por efectos secundarios.

En la tercera revisión los valores pico de teofilinemia disminuyen, persiste la mejoría clínica pero ningún paciente debe retirarse por efectos secundarios.

En la primera visita el 93% de los pacientes tenían espirometría patológica y las alteraciones eran graves en el 52% de ellos. En su mayoría (25 pacientes) destacaba el componente restrictivo (como vemos el FVC está muy disminuido en la primera visita)

En la tabla 5, se muestran los niveles de teofilinemia en el pico alcanzados por los pacientes en cada revisión.

Teofilinemia						
Pico (mcgr/ml)	<u>0-5</u>	<u>5-10</u>	<u>10-15</u>	<u>15-20</u>	<u>20-25</u>	<u>25</u>
1ª Revisión	16	27	13	3	-	-
2ª Revisión	0	3	11	9	6	1
3ª Revisión	1	2	4	3	-	-

TABLA 5. Pacientes con el pico de teofilinemia dentro de los rangos establecidos en las tres revisiones para el protocolo I.

De los 16 pacientes con teofilinemia inferior a 5 mcgr/ml, 12 estaban tratados con el preparado soluble (preparado I) y solo 4 con los preparados retard (preparados II y IV)

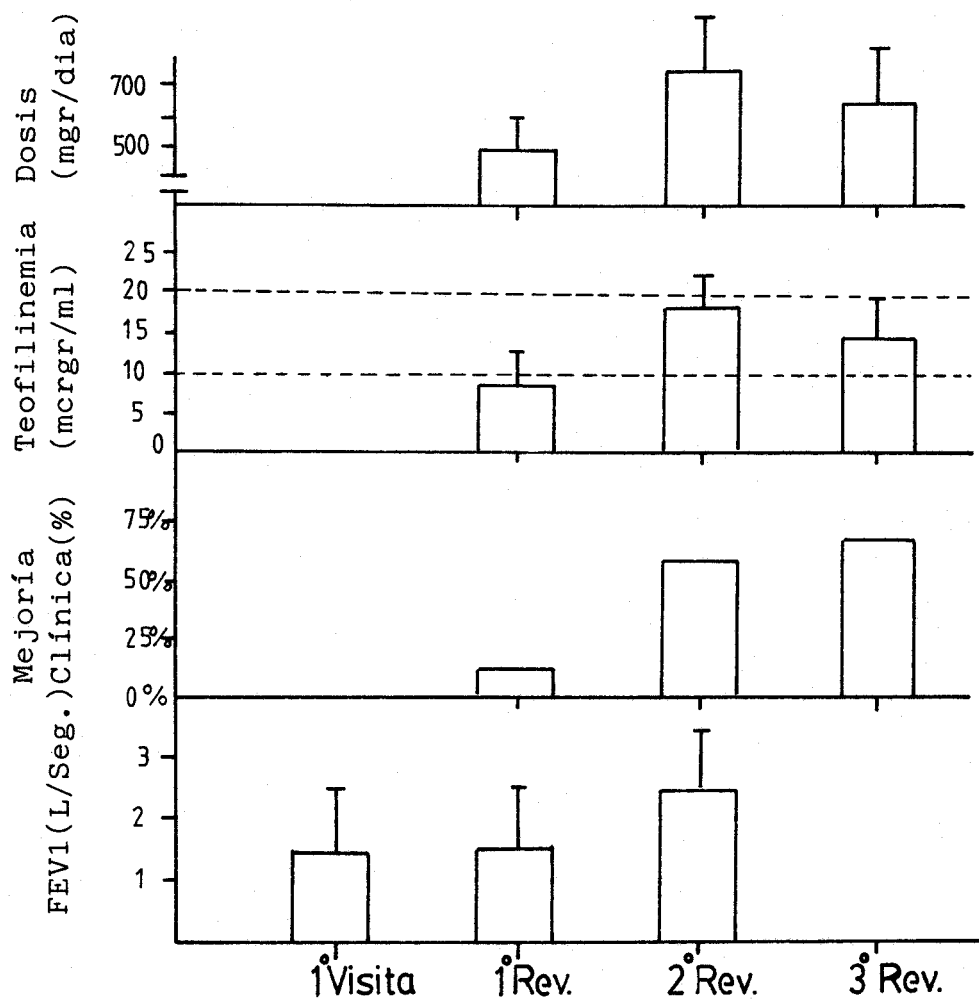


FIGURA 11 .Evolución clínica y espirometría durante la monitorización (Protocolo I).

	<u>Nº Pac</u>	<u>FVC</u>	<u>FEV1</u>	<u>MMEF</u>	<u>Dosis</u>	<u>Pico</u>	<u>Seg. Protocolo</u>	<u>Evolución</u>
1ª Visita	59	1'9 ⁺ -1	1'6 ⁺ -0'9	2'9 ⁺ -1'4				
1ª Revisión	59	19 ⁺ -1	1'6 ⁺ -1	2'6 ⁺ -1'6	481 ⁺ -97 (9'6 ⁺ -2'5)	8'4 ⁺ -4'1	D.- 50(84'7%) MCP.- 9(15'2%)	M.- 42(71'1%) E.- 11(18%) BMA.- 1(1'6%) B.- 4(6'7%) MB.- 1(1'6%)
2ª Revisión	34	3'1 ⁺ -0'8	2'4 ⁺ -1	2'4 ⁺ -1'4	737 ⁺ -190 (15 ⁺ -3'5)	17'9 ⁺ -5'2	D.- 30(88'2%) AT.- 4(11'8%)	M.- 10(29'4 %) B.- 10(29'4 %) MB.- 10(29'4 %) TOX.- 4(11'7 %)
3ª Revisión	10				655 ⁺ -170 (15'4 ⁺ -3'3)	12'8 ⁺ -4'5	D.- 10(100%)	M.- 3(30%) B.- 3(30%) MB.- 4(40%)

TABLA 6, .- Evolución, Espirometria y Seguimiento de protocolo (Protocolo I). Seguimiento de protocolo: D= Direc to; MCP= Mal cumplimiento del protocolo; AT= Abandona por toxicidad. Evolución: M= Mala; E= Estacionaria; BMA= Buena con medicación asociada; B= Buena; MB= Muy Buena; Tox= Toxica.

PROTOCOLO II

Se estudiaron 61 pacientes que fueron monitorizados según el protocolo II. Un grupo de pacientes continúa con el tratamiento después de la monitorización (seguimiento). De esta manera denominaremos revisiones de monitorización o seguimiento según los pacientes estén siguiendo el protocolo de monitorización o en tratamiento continuo.

En la figura 12, se muestran la espirometría y evolución clínica junto con las dosis y niveles alcanzados en cada revisión por estos pacientes. En la tabla 8, se concretan y amplían estos datos.

Durante la monitorización caben destacar los buenos niveles medios en el pico alcanzados en la 1ª revisión (13.1 ± 6.1 mcgr/ml) que van aparejados con una buena respuesta clínica. Los niveles en el pico (en el grupo) no superan los 15 mcgr/ml durante la monitorización lo que indica que los ajustes, en todo caso, no han sido excesivos.

Como vemos, la mejoría clínica durante la monitorización va pareja a la consecución de niveles de teofilinemia superiores a los 10 mcgr/ml. Hay que reseñar, no obstante que 3 pacientes tuvieron una mejoría clínica total con niveles en el pico inferiores a estos.

La mejoría espirométrica global es escasa ya que -

la espirometria fué normal o levemente alterada en la mayoría de los pacientes al principio del estudio (55 pacientes) y so lo moderada o gravemente alterada en cuatro pacientes.

Sin embargo la espirometría mejora en 25 pacientes (en 19 de forma total) en la primera revisión y en otros 5 en la segunda.

Un total de 12 pacientes no pueden alcanzar niveles terapéuticos de teofilina durante la monitorización por aparecer efectos secundarios. De estos pacientes que no toleran niveles terapéuticos de teofilina y de otros 15 que deben de regresar en la dosis por efectos secundarios, escribiremos en el apartado de efectos secundarios (3.1.2).

Durante el seguimiento, el hecho mas destacable es el reforzamiento de la mejoría clínica. Desde un 50% que pre--sentan alguna mejoría en la segunda revisión (de seguimiento) pasamos a un 85% en la 4ª revisión. Un 70% de los pacientes se mantienen asintomáticos en monoterapia con teofilina.

Cuatro pacientes asintomáticos al principio de estudio (por no encontrarse en época de síntomas) se mantuvieron asintomáticos durante la época en la que habían padecido sín-tomas de broncospasmo en años anteriores.

La mejoría espirométrica alcanzada durante la monitorización, se mantiene a lo largo del seguimiento.

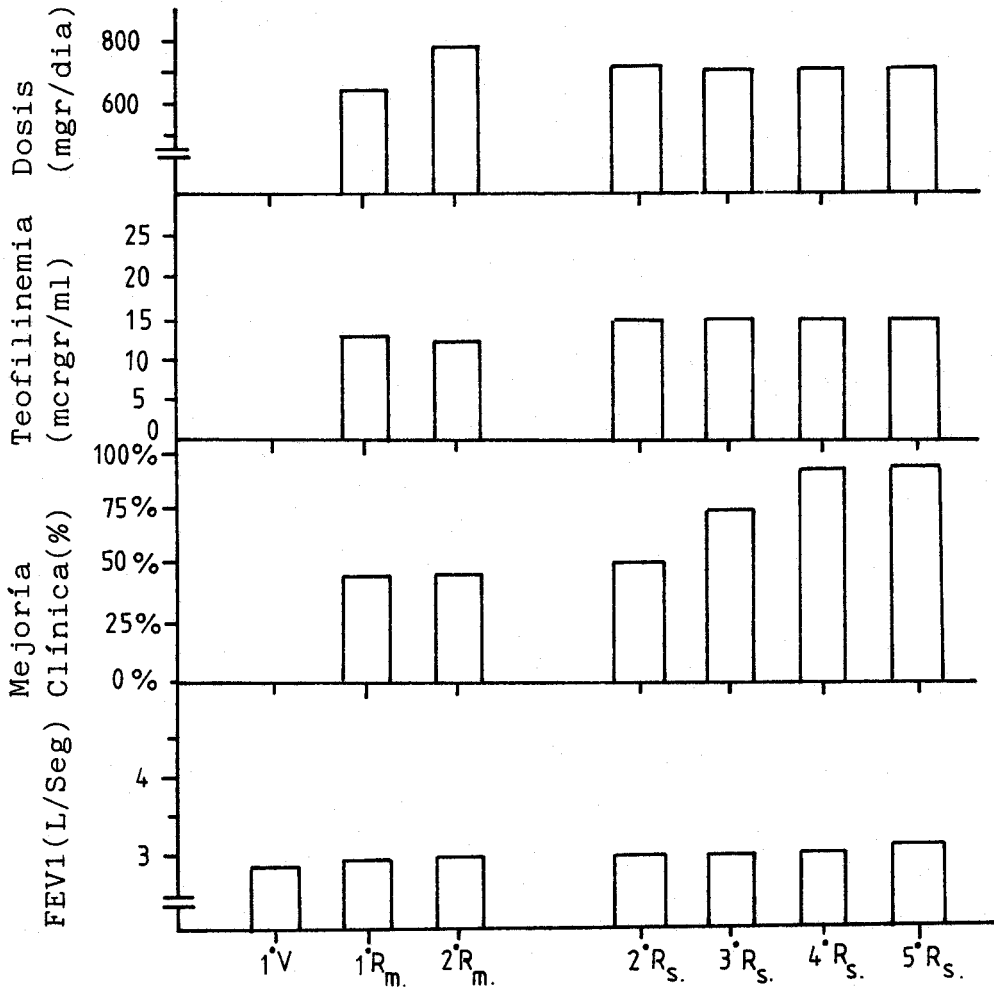


FIGURA 12 .Evolución clínica y espirometría en el segundo protocolo derante la monitори zación (Rm) y en seguimiento (Rs).

El seguimiento del protocolo establecido fué incorrec to en cuatro pacientes que, como comprobamos posteriormente , no habían comprendido bien las explicaciones del primer día y otros seis que abandonaron el estudio por propia voluntad - despues de la primera revisión.

En la tabla 7 se muestran los niveles en el pico alcanzados por los pacientes en cada revisión. Se considera que alcanzaron niveles terapéuticos 26 pacientes en la 1ª revisión 16 en la segunda y uno en la tercera. En la segunda revisión se consideraron terapéuticos los niveles de cuatro pacientes marcados en la tabla en el grupo de los que tienen niveles en el pico menores de 10 mcgr/ml (3 por tener excelente evolución y uno por comprobarse a posteriori que los niveles eran terapéuticos) y otros dos del grupo con pico superior a los 20 mcgr/ml por ser poco elevados sobre este nivel.

Teofilinemia						
Pico (mcgr/ml)	<u>0-5</u>	<u>5-10</u>	<u>10-15</u>	<u>15-20</u>	<u>20-25</u>	<u>Mas de 25</u>
1ª Revisión	4	16	25	9	3	1
2ª Revisión	1	8	10	-	2	-
3ª Revisión	-	-	1	-	-	-

TABLA 7 .Pacientes con el pico de teofilinemia dentro de los rangos marcados durante la monitorización (Protocolo II).

Los niveles de teofilina fueron determinados en la 4ª y 5ª revisiones en 13 pacientes ; en 10 de ellos con el mismo preparado y a la misma hora que en revisiones anteriores.

La variacion respecto a mediciones osciló entre +49% y -43% (media 23'2%) , pero en conjunto las diferencias no fueron significativas.

	<u>Nº Pac.</u>	<u>FVC</u>	<u>FEV1</u>	<u>MMEF</u>	<u>Dosis</u>	<u>Pico</u>	<u>Evolución</u>
1ª Visita	61	36-12	28-1	29-14			
1ª Revisión (Monit.)	61	36±17	29±1	33±18	634±186 (127-39)	131±61	M... 7 E... 26 BMA. 4 B... 15 MB.. 7 T... 2
2ª Revisión (Monit.)	27	37±1	3±1	33±17	773±262 (14±4)	127±46	M... 1 E... 8 B... 2 MB.. 10 T... 6
2ª Revisión (Seguimiento)	14	36±13	3±12	37±18	705±165 (139-32)	153±31*	M... 2 E... 3 B... 3 MB.. 4 T... 2
3ª Revisión (Monit.)	5						MB.. 1 T... 4
3ª Revisión (Seg.)	19	37±13	29±1	31±16	700±213 (134±31)	148±35*	E... 4 BMA. 1 B... 4 MB.. 9 T... 1

	Nº Pac.	FVC	FEV1	MMEF	Dosis	Pico	Evolución
4ª Revisión (Seg.)	20	3'6±1'1	2'9±0'7	3'2±1'6	701±210 (13'6±3'8)	14'7±3'2*	M... 2 E... 4** BMA. 2 B... 1 MB.. 10 T... 1
5ª Revisión (Seg.)	8	3'9±0'5	3'1±0'4	3'4±1'8	768±208 (13'3±2'4)	15'1±3'7*	M... 1 E... 2** BMA. 1 MB.. 4

TABLA 8, .Espirometría y evolución clínica durante el segundo protocolo. En esta tabla se muestra el número de pacientes en cada revisión (Nº Pac.); valores medios de la espirometría en cada revisión (FVC, FEV1, MMEF); dosis medias en cada revisión (entre paréntesis, debajo, la dosis por peso ideal); valores pico de teofilinemia (Pico) y evolución clínica (Evolución) (M... Mala, E... Estacionaria, BMA... Buena con medicación asociada, B... Buena, MB... Muy Buena y T... Toxica)

*.- Los niveles en el seguimiento son los de la monitorización en cada paciente.

**.- Estos pacientes están en la época sintomática pero se mantienen sin síntomas.

3.1.2.- EFFECTOS SECUNDARIOS.PROTOCOLO I

En la tabla 9, se muestran los efectos secundários que aparecen durante las tres revisiones en el grupo de pacientes que sigue el protocolo I. Se distinguen los efectos secundários neurológicos, digestivos y cardiocirculatorios y se indican los valores medios del pico de teofilinemia. En la última columna se indica el número de pacientes que abandonan el estudio por efectos secundários.

Los efectos secundários más frecuentes fueron los neurológicos y el momento en que se producen más efectos secundários es en la segunda revisión coincidiendo con los niveles más altos de teofilinemia.

	<u>Pico T.</u>	<u>N.</u>	<u>D.</u>	<u>C.</u>	<u>Total</u>	<u>A.T.</u>
1ª Rev.	8'4±4'1	2 (3'4%)	2 (3'4%)	1 (1'7%)	3 (5'1%)	-
2ª Rev.	17'5±5'2	19 (55'8%)	16 (47%)	1 (2'9%)	23 (67'7%)	4 (11'8%)
3ª Rev.	12'8±4'5	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	7 (70%)	-

TABLA.- 9, .Efectos secundarios en el primer protocolo y niveles plasmáticos de teofilina.

En la tabla 10, se muestran cuales son los efectos secundarios más frecuentes. En cuanto a la gravedad de los mismos se distingue entre los que hacen abandonar la toma y los que no. Como podemos ver los más frecuentes fueron cefaléa e insomnio entre los neurológicos y nauseas y dolor de estómago entre los digestivos.

	<u>Total</u>	<u>Gravedad</u>	
		<u>No Aband.</u>	<u>Aband.</u>
Neurológicos:			
Cefelea	18	16	2
Insomnio	16	14	2
Mareo	10	9	1
Inquietud	10	10	-
Irritabilidad	8	6	2
Temblor	1	1	-
Digestivos:			
Nauseas	15	13	2
Dolor Est.	11	10	1
Vómitos	6	3	3
Cardiocirculatorios:			
Palpitaciones	3	3	-
Taquicardia	1	1	-

TABLA.- 10, .Efectos secundarios que aparecen en el primer protocolo : N° total y cantidad de ellos que deben abandonar por efectos secundarios y los que no.

PROTOCOLO II

En la tabla 11, se muestran los efectos secundá-- rios que aparecen durante la monitorización y el seguimiento en los pacientes incluidos en el protocolo II. Se indica , por una parte, el número total de pacientes que padecen algun efec to secundario en cada revisión (Total) y la gravedad de los - mismos (L/E.-leve y/o esporádica; M.-de mediana intensidad; RD, que hace regresar en la dosis, esta posibilidad sólo se preve para los pacientes de la primera revisión; AT.-abandona por -- toxicidad)

	<u>Total</u>	<u>L/E</u>	<u>M</u>	<u>RD</u>	<u>AT</u>
Monitorización:					
1ª Revisión	44(72'1%)	24	3	15	2
2ª Revisión	12(44 %)	4	2	-	6
3ª Revisión	4(80 %)	-	-	-	4
Seguimiento:					
2ª Revisión	6(42 %)	4	-	-	2
3ª Revisión	4(21 %)	3	-	-	1
4ª Revisión	8(40 %)	6	1	-	1
5ª Revisión	2(25 %)	2	-	-	-

TABLA 11, .Total de pacientes con algun efecto secundario(Total) y con efectos secundarios de la intensidad marcada(L/E,M,RD y AT se explica en-- el texto) en cada revisión de monitorización y seguimiento. Protocolo II.

En todo el estudio 16 pacientes (26'2 %) abandonan-- por efectos secundarios. De ellos, 12 pacientes (19'6 %) no ad miten niveles de teofilina dentro del rango terapéutico teóri

co (abandonan durante monitorización) y otros 4 pacientes --- (65 %) deben de abandonar despues de haber alcanzado niveles de teofilina dentro del rango terapéutico teórico (abandonan durante el seguimiento).

Los efectos secundários son más frecuentes y graves durante la monitorización. En el seguimiento pocos pacientes - deben retirarse por efectos secundários y las molestias, si - aparecen, suelen ser leves.

Efectos secundários que hacen regresar en la dosis:

Los pacientes que regresan en la dosis antes de la primera revisión, se muestran en la tabla 12 , junto con el momento en que regresan en la dosis (aumento de dosis tras el que aparecen los efectos secundários), los niveles que se miden en la primera revisión, los efectos secundários responsables , la edad , los requerimientos diarios de teofilina y los efectos secundários que hicieron abandonar la monitorización en algunos de ellos.

De los 15 pacientes que deben de regresar en la dosis por efectos secundários , en 8 se pudieron determinar los requerimientos de teofilina y resultaron más bajos que los -- que corresponderían a su edad (ver apartado de resultados RP4) ; la dosis tope establecida era excesiva para estos pacientes. En 6 de ellos , los efectos secundários, responsables de la disminución de la dosis, fueron digestivos.

En otros 7 pacientes no se pudieron determinar los requerimientos :uno de ellos abandona el estudio por propia voluntad , en otro por presentar muy buena respuesta con niveles bajos de teofilinemia y en otros 5 porque abandonan por efectos secundarios.La cefalea fué responsable de la regresión en la dosis para todos ellos.La teofilinemia en el pico fué para todos ellos menor que 10mcgr/ml(en 2 menor que 5).

<u>Nº P.</u>	<u>R.D.</u>	<u>Niv.</u>	<u>Eff. S.</u>	<u>Edad</u>	<u>Req.</u>	<u>A. Tox.</u>
61	U	b	D1,2,N1,2,3	19	9'8	-
63	U	b	D1	21	12'5	-
64	PU	ab	N2	14	14	-
65	P	bc	P.	57	9'3	-
70	P	-	N2,D2	17	-(T)	N4,5,D1
85	P	bc	<u>N2</u> ,D1,2,3	32	10'2	N2,D2
92	U	a	N2,As.	42	-(T)	D1,2,N3,An.
99	U	ab	N1,2,5,D2	45	10'6	-
100	U	b	N2	33	-(T)	N2
101	PU	b	N2	58	-(T)	N2,D2
105	P	b	N4,5	62	-(NN)	-
109	U	c	N2,3,D1,2,3	25	10	-
111	U	a	<u>N2</u> ,3,5,1	32	-(T)	N2
116	P	a	D3	11	-(AV)	-
120	U	bc	D1	37	10'3	-

TABLA 12 , .Pacientes que regresan en la dosis por efectos secundarios. Número de identificación del paciente(NºP.);Subida tras la que se regresa en la dosis(R.D.:U.-última,PU.-penultima,P.-primera);niveles medidos en la primera revisión para toda la curva(Niv.:a.-0-5,ab.-0-10,b.-5-10,bc.-5-15,c.-10-15 mcgr/ml);Efecto secundario responsable (Eff.S.:N-1.-insomnio,N2.-cefalea,N3.-mareo,N4.-irritabilidad,N5.-inquietud,N6.-temblor,Pi.-pirosis,D1.-gastralgia,D2.-nauseas,D3.-vómitos,D4.-diarrea,As.-astenia,An.-anorexia);Edad;Requerimientos por peso ideal(Req.:en mgr/kg/día);Pacientes que deben abandonar monit. por toxicidad y ef. sec. responsables(A.T.).

Efectos secundarios más frecuentes durante la monitorización y el seguimiento:

Durante la monitorización 44 pacientes presentan algun efecto secundario mientras que 17 no presentan ninguno en absoluto. Doce paciente abandonan por toxicidad, 15 deben de regresar en la dosis, 6 tienen efectos secundarios de mediana --gravedad y 28 presentan molestias leves y/o esporádicas.

En la tabla 13 , se muestran los efectos secunda--rios que aparecen durante la monitorización. La frecuencia que se muestra en la tabla se determinó sumando los efectos secundarios que aparecen durante las tres revisiones.

	<u>Total</u>	<u>L/E</u>	<u>M</u>	<u>RD</u>	<u>AT</u>
Neurológicos:					
Cefalea	41	20	2	10	9
Inquietud	17	8	3	3	3
Mareo	12	4	2	3	3
Insomnio	10	3	3	3	1
Irritabilidad	8	5	2	1	-
Temblor	8	6	-	1	1
Digestivos:					
Gastralgia	19	8	3	5	3
Nauseas	14	7	-	5	2
Vómitos	7	-	2	3	2
Diarrea	5	5	-	-	-

(Continua página siguiente)

	<u>Total</u>	<u>L/E</u>	<u>M</u>	<u>RD</u>	<u>AT</u>
Cardiovasculares:					
Palpitaciones	2	2	-	-	-
Taquicardia	3	3	-	-	-
Otros:					
Astenia	7	3	1	2	1
Pirosis	2	-	-	1	1
Anorexia	1	-	-	-	1

TABLA- 13 ,.Efectos secundarios que aparecen durante la monitorización en los pacientes incluidos en el protocolo II.Gravedad de los efectos secundarios(L/E.-leves y/o esporádicos;M.- mediana intensidad;RD.- que obligan a regresar en la dosis;AT.-hacen abandonar el estudio).

Como vemos los efectos secundarios más frecuentes durante la monitorización son la cefalea e inquietud entre los neurológicos y gastralgia y nauseas entre los digestivos.

Durante el seguimiento, cuatro pacientes deben de abandonar el estudio por efectos secundarios.Dos pacientes abandonan en la segunda revisión (uno por gastralgia y otro por cefalea,mareos y vómitos),uno en la tercera (por nauseas) y otro paciente debe de abandonar en la cuarta revisión por presentar una diarrea que aumentaba con la dosis de teofilina (en este caso particular el paciente tomaba el preparado retard de aminofilina).Los efectos secundarios más importantes durante el seguimiento fueron los digestivos.

En la tabla 14 ,se muestran los efectos secundarios que aparecen durante el seguimiento(pag. siguiente).

	<u>Total</u>	<u>L/E</u>	<u>M</u>	<u>AT</u>
Neurológicos:				
Cefalea	9	8	-	1
Mareo	2	1	-	1
Irritabilidad	1	1	-	-
Inquietud	1	1	-	-
Temblor	1	1	-	-
Digestivos:				
Gastralgia	6	4	1	1
Nauseas	5	4	-	1
Vómitos	4	3	-	1
Diarrea	2	1	-	1
Otros:				
Pirosis	2	2	-	-
Astenia	2	2	-	-

TABLA 14 , .Efectos secundarios que aparecen durante el seguimiento en los pacientes incluidos en el protocolo II.Gravedad de los efectos secundarios(L/E.- leves y/o esporádicos;M.-de mediana gravedad;AT.-que obligan a abandonar el estudio)

En la tabla 15 , se muestran los efectos secundarios durante las cuatro primeras semanas.Se incluyen todos -- aquellos pacientes que rellenaron correctamente el diario de síntomas durante , al menos, cuatro semanas o hasta retirarse por efectos secundarios.No se distingue entre monitorización y seguimiento.La maxima frecuencia de efectos secundarios se produce a lo largo de las dos primeras semanas,momento en que se establecen las dosis,para ir disminuyendo a lo -

Efectos	Sec.-	N1	N2	N3	N4	N5	N6	D1	D2	D3	D4	C1	C2	Total	Abandonos
Prep.	Semana														
II.-	1ª	-	1/2	-	1/1	-	1/3	4/15	1/2	-	2/3	-	-	4/7	-
	2ª	-	3/8	-	1/3	2/2	1/6	2/4	-	-	-	-	-	4/7	-
	3ª	-	1/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/6	1 : D1+N5?
	4ª	-	-	-	-	-	-	1/7	-	-	1/2	-	-	1/6	-
III.-	1ª	1/2	7/18	2/2	5/16	5/18	4/10	2/5	1/2	-	3/3	3/9	1/1	8/10	-
	2ª	1/2	5/9	1/7	3/12	3/16	2/8	2/14	1/7	1/1	1/3	3/10	1/1	8/10	1 : D1
	3ª	1/4	2/3	-	1/5	1/7	-	1/7	-	-	-	1/3	1/3	2/8	1 : D1
	4ª	-	2/4	-	1/7	1/7	1/7	1/3	2/2	1/1	2/2	-	-	3/8	-
IV.-	1ª	1/1	6/16	1/1	2/2	3/4	2/7	6/6	4/3	3/3	4/3	1/1	-	8/9	1 : N1,2,3,D2
	2ª	-	5/13	2/2	1/1	4/6	3/10	2/5	4/9	1/1	2/5	1/1	1/1	6/9	-
	3ª	1/1	3/6	1/1	-	2/3	2/7	1/1	1/2	1/1	1/1	1/1	-	5/8	1 : N2
	4ª	-	-	-	1/1	1/2	1/1	1/2	1/2	2/2	-	-	-	2/7	1 : Voluntad(D1,3 Leve)

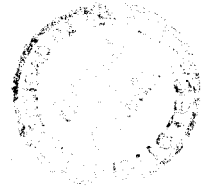


TABLA 15, En esta tabla se muestran los efectos secundarios de los pacientes que fueron seguidos semana a semana agrupados por preparados. El número que va antes de la raya oblicua indica el número de pacientes del grupo que han padecido un efecto secundario, el que sigue a la raya indica el sumatorio de días en que ha aparecido el efecto secundario para el grupo y semana. Debajo de "Total" se pone el número total de pacientes que padecen en esa semana y grupo algún efecto secundario en relación con el número de pacientes que quedan en el estudio. (El pié de tabla continua en la pagina siguiente).

(Continuación pié de tabla RP-XI).En la última columna se muestran aquellos pacientes que abandonan por efectos secundarios y los efectos secundarios responsables.Los efectos secundarios que se muestran son los siguientes:(N1).-insomnio,(N2).-cefalea,(N3).-mareo,(N4).-irritabilidad,(N5) inquietud,(N6).-temblor,(D1).-gastralgia,(D2).-nauseas,(D3).-vómitos,(D4) diarrea,(C1).-palpitaciones,(C2).-taquicardia.

(Viene de pag. 150)

largo de la tercera y cuarta semanas.

Por último estudiamos posibles asociaciones entre la edad y el tipo de preparado, con la aparición de efectos secundarios, sin embargo no resultaron significativas.

3.1.3.- RENTABILIDAD DE LOS PROTOCOLOS DE MONITORIZACION

En este apartado estudiamos la eficacia de cada protocolo para determinar los requerimientos de teofilina con el mínimo número posible de revisiones. A esta eficacia la denominamos rentabilidad.

En el protocolo I, 23 pacientes se retiran (19 por -- propia voluntad y 4 por efectos secundarios) y otros 36 siguen el estudio hasta el final. De los 61 pacientes del protocolo -- II, 18 se retiran (6 por voluntad propia y 12 por efectos secundarios) y 43 siguen el estudio hasta el final. En la tabla 16 , se muestran el número y proporción de individuos que alcanzan niveles terapéuticos en cada revisión respecto de los que acaban el estudio de monitorización.

	<u>Acaban</u>	Monit. <u>1ª Rev.</u>	Monit. <u>2ª Rev.</u>	Monit. <u>3ª Rev.</u>	<u>No Mon.</u>
Protocolo I:					
Nº de Casos	36	7	19	6	4
% del Total		19'4%	52'7%	16'6%	11'1%
% Acumulado			72'1%	88'7%	
Protocolo II:					
Nº de Casos	43	26	16	1	-
% del Total		60'4%	37'2%	2'3%	-
% Acumulado			97'6%	100%	

TABLA 16 ,. Pacientes monitorizados en cada revisión del total de pacientes que acaban el estudio de monitorización. Protocolos I y II.

Como vemos en la tabla ,la mayor parte de los pa---
cientes ,en el protocolo I son monitorizados en la segunda re-
visión mientras que en el segundo protocolo , dos tercios de-
los pacientes son monitorizados en la primera revisión.

En la segunda revisión , la casi totalidad de los -
pacientes estan ya monitorizados en el protocolo II, sin em-
bargo todavía quedan cuatro pacientes sin monitorizar despues
de la tercera revisión en el protocolo I.

3.1.4 .- NIVELES DE TEOFILINA ALCANZADOS TRAS EL AJUSTE DE DOSIS.

En la tabla 17 , (pag. 157) podemos ver los ajustes de dosis realizados en cada protocolo y los niveles alcanzados tras el ajuste.

Los ajustes de dosis para el protocolo I fueron acertados (consiguieron niveles dentro del rango terapéutico)- en 23 de 38 pacientes (68'5%), mientras que para el protocolo II lo fueron en 13 de 21 pacientes (61'9%).

Despues de los ajustes, los niveles de teofilina -- eran bajos en 7 pacientes (33'3%) del protocolo II y solo en 5 pacientes (13'1%) del protocolo I .

Los niveles de teofilina fueron altos tras el ajuste de la dosis en 7 pacientes (18'4%) del protocolo I y sólo en un paciente del protocolo II.

Los ajustes fueron acertados para el protocolo II - en, 9 de 10 pacientes , cuando fueron menores del 25% , pero dieron en general niveles subterapéuticos cuando fueron mayores- de 25% (6 de 11 pacientes).

En el protocolo I la eficacia global de los ajustes fué mayor que la del protocolo II; sin embargo los ajustes menores del 25% dieron con frecuencia niveles bajos (4 de 10- pacientes) y los mayores del 50% dieron niveles demasiado al

tos en 7 de 22 pacientes.

Posteriormente seleccionamos 41 ajustes del total - en los que se había utilizado el mismo preparado retard antes y despues del ajuste y se había determinado el nivel de teofilina en el pico con ambas dosis.

Tuvimos un amplio rango de variaciones de dosis (- desde disminuciones del 50% hasta aumentos del 114%) y del - pico de teofilinemia (desde disminuciones del 80% hasta aumentos del 230%).

Estudiamos los cambios que se produjeron en el pico de teofilinemia (CPICO= pico antes del ajuste/pico tras el a-juste) tras el ajuste de dosis (CDOSIS=dosis antes del ajuste /dosis despues del ajuste).

Se verificó que el cambio de pico(CPICO) se correlalciona significativamente con el cambio de dosis(CDOSIS) ($r = 0.879$) siguiendo una relación potencial con $p < 0.01$.

La ecuación de la curva que relaciona CDOSIS con - CPICO y su representación gráfica se pueden ver en la figura 13 , (pag. 158).

RENTABILIDAD DE LOS AJUSTES DE DOSIS

	Bien	Altos	Bajos
Aumentos menores del 25%			
Protocolo I	4	-	3
Protocolo II	8	-	1
Disminuciones menores del 25%			
Protocolo I	2	-	1
Protocolo II	1	-	-
Aumentos entre el 25-49%			
Protocolo I	4	-	-
Protocolo II	2	-	1
Disminuciones entre el 25-49%			
Protocolo I	1	-	-
Protocolo II	-	-	1
Aumentos entre el 50-74%			
Protocolo I	7	3	-
Protocolo II	2	-	3
Disminuciones entre el 50-74%			
Protocolo I	-	-	1
Protocolo II	-	-	-
Aumentos mayores del 75%			
Protocolo I	8	4	-
Protocolo II	-	1	1
Disminuciones mayores del 75%			
Protocolo I	-	-	-
Protocolo II	-	-	-

TABLA 17 , .- Se muestran los ajustes de dosis realizados (tras la 1ª o 2ª revisiones) y los niveles alcanzados tras el ajuste: Bien (si los niveles se encontraron dentro del rango terapeutico teótico); Altos (si fueron mayores de 20 mcgr/ml.) y Bajos (si fueron inferiores a 10 mcgr/ml)

$$'C.PICO' = 0.83252 * ('C.DOSIS' ^ 1.71048)$$

$r = 0.879$ $p < 0.01$

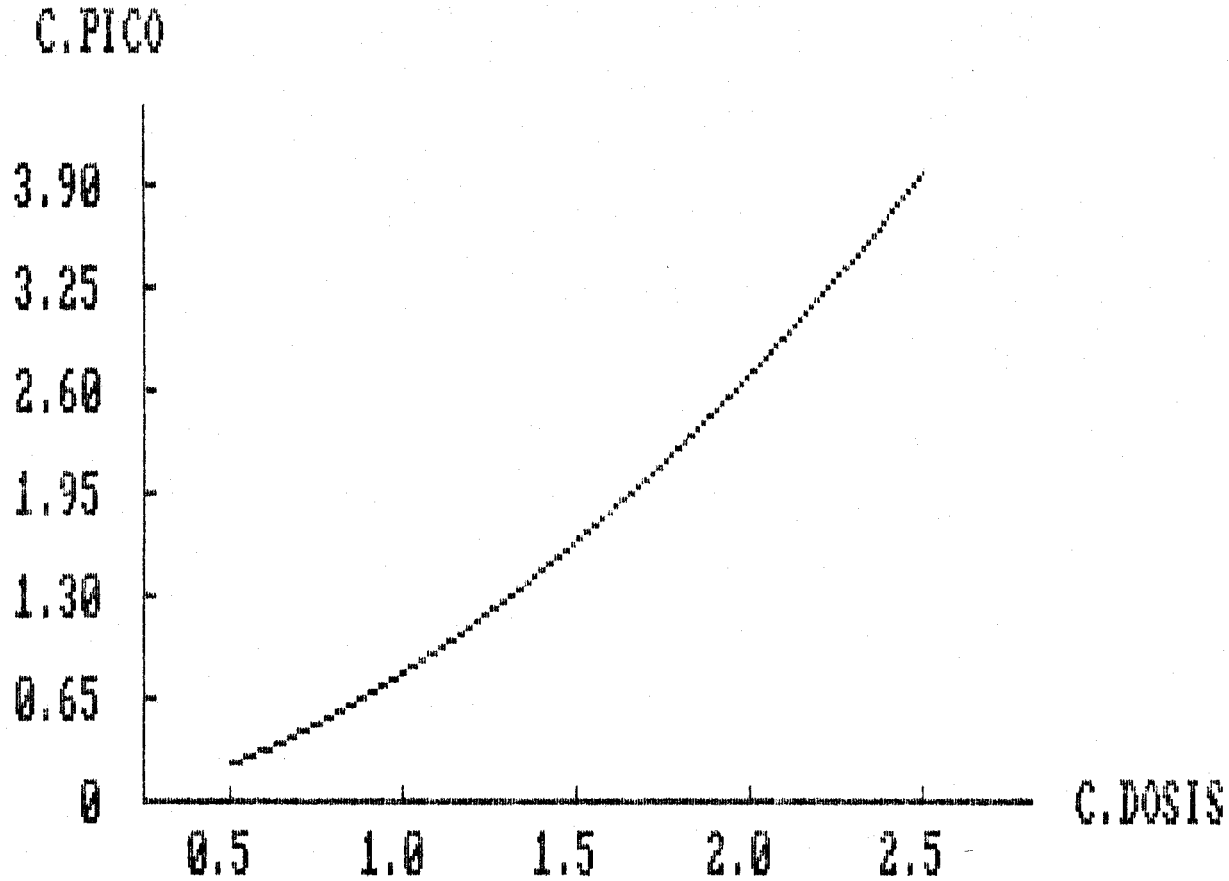


FIGURA 13 , .-Cambio del pico de teofilinemia (CPICO) que se produce al aumentar o disminuir la dosis de teofilina (CDOSIS).

3.1.5.- REQUERIMIENTOS DIARIOS DE TEOFILINA.

Los requerimientos diarios de teofilina se determinaron en este estudio en un total de 104 pacientes.

En la figura 14 , se muestran los requerimientos por peso ideal para los diferentes grupos de edad en un diagrama de barras. En la Tabla 19 , se muestran también los requerimientos por peso real y los requerimientos totales y se indica el número total de individuos en cada grupo.

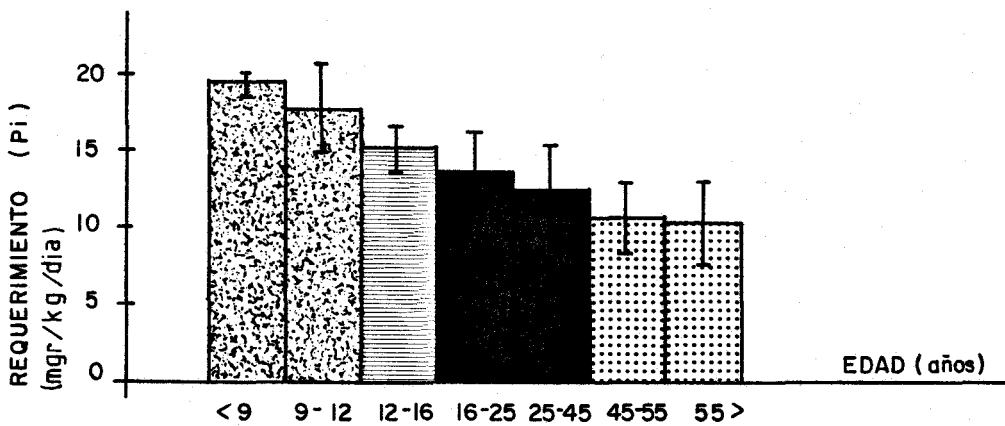


Figura 14, .Requerimientos de teofilina por peso ideal segun la edad. Los grupos cuya trama en la figura es diferente tienen requerimientos signif. diferentes.

Tanto los requerimientos por peso ideal como por peso real disminuyen con la edad. En la figura 14 , se muestran con la misma trama en las barras , los grupos entre los cuales no hubo diferencias significativas para los requerimientos (por peso ideal) diarios de teofilina.

No fueron diferentes de forma estadísticamente significativa los requerimientos entre estos grupos de edad:

.-Menores de 9 años frente a 9-12 años.

.-De 16-25 frente a 25-45 años

.-De 45-55 años frente a mayores de 55

Las diferencias entre los grupos de 12-16 años y 16-25 años fueron casi significativas ($p < 0.1$).

Entre el resto de los grupos los requerimientos fueron significativamente diferentes:

Con $p < 0.05$:

.-De 9-12 frente a 12-16 años

.-De 25-45 frente a 45-55 años.

Con $p < 0.01$:

.-De 12-16 frente a 25-45 años

.-De 16-25 frente a 45-55 años

Con $p < 0.001$: El resto de las combinaciones.

En la tabla 20 , (pag- 163) se muestran los re -
querimientos por peso ideal segun grupo de edad y sexo. Los re -
querimientos no fueron significativamente diferentes entre va -
rones y mujeres para ninguno de los grupos de edad.

En la misma tabla se muestran los coeficientes de v -
variación de los requerimientos ($CVR = Sd / Media \times 100$) para ca -
da grupo de edad. Como se puede ver, los requerimientos fueron
mas variables para los grupos de mayor edad. Agrupando los pa -
cientes en adultos y niños (mayores y menores de 16 años) ta -
mbien resulta mayo el coeficiente de v -
ariación de los re -
querimientos para los adultos (26.6%) que para los niños (16.8 %)

En la Tabla 18 , se muestran los requerimientos-- para los diferentes preparados utilizados. Como podemos -- ver los requerimientos son similares para los preparados II , III y IV y algo mayores para los preparados I y V pero-- esto carece de significado dada la edad media en estos dos -- grupos que , como tambien podemos ver en la tabla, es muy -- inferior a la de los otros.

	<u>Prep. I</u>	<u>Prep. II</u>	<u>Prep. III</u>	<u>Prep. IV</u>	<u>Prep. V</u>
Edad	24'1 ⁺ -20	36'8±18'3	27±13'1	33'3±17	18'4±14'8
Req. T.	658±139	690±184	735±206	710±199	633±202
Req. PR.	14'6±4'1	11'3±3'4	12'3±3'7	11'7±2'8	15'7±3'5
Req. P.I.	15'4±4'1	12'3±3'4	13'7±3'4	13 ± 3'2	17'4±3'8
Casos	8	36	20	30	10

TABLA 18 , .Requerimientos de teofilina para los cinco preparados uti lizados y media de edad en cada grupo.

<u>Edad</u>	<u>9 Años</u>	<u>9-12 Años</u>	<u>12-16 Años</u>	<u>16-25 Años</u>	<u>25-45 Años</u>	<u>45-55 Años</u>	<u>55 Años</u>
Req. Total	459'5 ⁺ -57'7	570'3 ⁺ -134'5	776 ⁺ -142'3	775 ⁺ -191'1	749 ⁺ -203'4	667 ⁺ -121	651'7 ⁺ -203'5
Req. x P.R.	18'2 ⁺ -2'1	16'6 ⁺ -2'6	14'5 ⁺ - 2	12'9 ⁺ - 2	11'1 ⁺ -2'9	9'3 ⁺ -1'8	9'76 ⁺ -2'9
Req. x P.i.	19'8 ⁺ -0'7	18 ⁺ -2'9	15'2 ⁺ -1'6	13'7 ⁺ -2'4	12'6 ⁺ -3'2	10'7 ⁺ -2'3	10'5 ⁺ -2'8
Nº Individ.	7	9	13	16	30	15	14

TABLA 19 .- Requerimientos totales (Req. Total en mgr/día) y requerimientos respecto al peso real (Req. P.R.,- en mgr/K/día) e Ideal (Req. P.I., en mgr/k/día) en los grupos de edad señalados. Abajo nº de individuos que componen cada grupo.

	<u>9 Años</u>	<u>9-12 Años</u>	<u>12-16 Años</u>	<u>16-25 Años</u>	<u>25-45 Años</u>	<u>45-55 Años</u>	<u>55 Años</u>
Req. Pi. V.	19'9 ⁺ -0'4 (4)	18'5 ⁺ -2'9 (6)	15'2 ⁺ -1'7 (11)	14'9 ⁺ -2'7 (6)	11'6 ⁺ -3'2 (9)	11'08 ⁺ -2'3 (6)	10'7 ⁺ -2'9 (7)
Req. Pi. H.	19'8 ⁺ -1 (3)	17'3 ⁺ -2'8 (3)	15'4 ⁺ -0'8 (2)	12'5 ⁺ -1'8 (10)	13'1 ⁺ -3'1 (21)	10'4 ⁺ -2'3 (9)	10'1 ⁺ -2'6 (7)
Req. Pi. Tot.	19'87 ⁺ -0'74 (7)	18'08 ⁺ -2'96 (9)	15'27 ⁺ -1'65 (13)	13'72 ⁺ -2'41 (16)	12'68 ⁺ -3'26 (30)	10'69 ⁺ -2'37 (15)	10'47 ⁺ -2'81 (14)
C. V. R.	3'7%	16'3%	10'8%	17'5%	25'7%	20'3%	26'8%

TABLA 20 .- Requerimientos por peso ideal (Req. Pi.) por edades y sexos (Varón-V. y Hembra-H.) y por grupos de edades para ambos sexos (Req. Pi. Tot). Abajo podemos ver los coeficientes de variación de los requerimientos (C. V. R.) para cada grupo de edad; Entre parentesis, número de individuos en cada grupo.

3.2.- ESTUDIO DE CURVAS DE TEOFILINEMIA

3.2.1.- DESCRIPTIVA

Del total de curvas realizadas (77 en total), en pa -
cientes que toman teofilinas de liberación retardada con un -
mínimo de cuatro determinaciones, siete son excluidas por com -
probarse " a posteriori " que no se había cumplido el protoco -
lo (en 6 pacientes los niveles eran de 0 en la primera deter -
minación de la mañana y en otro la dosis matutina no se ha -
bía tomado). Las siete curvas excluidas son del tipo 12/2 -
(curvas de día y noche con determinaciones realizadas cada -
2 horas). (Fig. 18 y 19).

De esta manera se incluyen en el estudio de resultados -
de curvas (3.2) a 70 pacientes (TABLA 21).

Del total, 39 pacientes tomaron dosis estandarizadas -
(ver Material y Métodos) de los preparados II ó IV. En 11
de ellos se realizaron curvas de día (6/2) con el preparado
II ó IV. En otros 28 se realizaron curvas de día y noche -
(12/2) con preparados II ó IV, la edad de estos pacientes -
osciló entre 8 y 76 años (39⁺19 años).

Otros 31 pacientes recibieron dosis individualizadas se -
gún edad y peso, (ver Material y Métodos) de los preparados

II, III, IV y V (los prep. III y V, son estudiados en un ma -
yor n° de pacientes, por ser entonces de reciente introducción
en el mercado). En todos los pacientes se realizaron curvas
de día (6/2 en adultos y 4/3 en niños menores de 10 años, 7-
pacientes).

Las dosis y el preparado tomados por cada paciente, sus
requerimientos, algunos parámetros importantes de sus curvas,
(Nivel medio, Hora de pico y Diferencia pico valle) se -
muestran en la TABLA 21 , (Pag 166 a 168).

En la figura 15 , (Pag, 169 a 188), se representan -
las curvas de niveles plasmáticos de teofilina para cada uno-
de los 70 pacientes incluidos en el estudio de curvas (3.2).
En esta figura, los pacientes estan agrupados según el proto-
colo (Dosis estandar ó individualizada) y preparado.

Las características de cada grupo se muestran más ade -
lante al estudiar cada uno en particular (Apartado 3.2.2 y -
3.2.3, Tabla 26).

TABLA. 21

Nº	Prep.	Dosis/día	Req (pi)	Niv. M.	Hª Pico	Dif. P.V.
1	II	500	9'2	13'7	4	7
2	II	500	11'6	4'1	2	2'8
3	II	500	11'7	7'5	6	5'7
4	II	500	9'1	12'4	4	4
5	II	500	8'4	8'1	0	3'5
6	II	350	20	8'2	2	4
7	II	500	13'4	4'9	2	1'8
8	II	500	7'9	9'7	4	2'5
9	II	500	11'9	10'5	2	6'5
10	II	500	7'1	14'6	4	6
12	II	500	13'9	7'5	4	2'3
17	II	500	15	8'4	4	3'6
18	IV	512	9'1	8'3	4	2'6
19	IV	512	7'5	10'5	2	4
20	IV	512	10	9'9	4	4'9
29	II	350	15	9'3	2	8'3
32	IV	256	18'9	10'4	6	3'2
33	II	500	9'1	9'3	6	5'1
35	II	500	12'3	6'1	4	3'3
38	IV	512	12'8	6'8	6	3'1
39	II	500	9'2	8'8	6	7'5
40	IV	512	13'8	-	-	-
41	II	500	13'3	8	6	3'4
42	II	500	7'1	7'6	6	6'7
43	II	500	16'4	8'4	4	9'6
44	IV	512	17'5	-	-	-
46	IV	512	9'3	-	-	-

TABLA .21 , (Continuacion)

<u>Nº</u>	<u>Prep.</u>	<u>Dosis/día</u>	<u>Req (pi)</u>	<u>Niv. M.</u>	<u>Hª Pico</u>	<u>Dif. P.V.</u>
47	II	500	7'9	10'8	8	6'3
48	II	500	11	6'5	8	5'2
49	II	500	11'5	6'7	6	4'4
50	IV	512	10'2	9'5	4	5'5
51	II	350	14'6	5'7	4	3'9
52	II	500	12'7	8'5	6	3'5
53	II	500	12'8	4'6	6	3'2
54	IV	512	10'9	-	4	-
56	IV	256	18	4'9	4	2'9
57	II	500	18'7	5'6	10	4'9
58	IV	512	12'5	7'2	6	7'7
59	IV	512	18'2	4	4	1'6
60	III	800	16	7'5	6	7'3
61	III	500	9'8	12'8	4	6'5
62	III	700	12'9	19	6	5'7
64	V	800	14	19'6	2	5'5
66	III	600	16'2	10'5	6	4'9
67	V	680	13'8	9'2	2	8'2
69	III	800	16'3	14'4	4	6'9
71	V	850	15'6	8'8	6	1'9
72	IV	768	11'8	15'1	2	5'2
73	IV	897	16	-	2	-
77	II	850	18'8	10'5	4	6'5
78	III	600	17	6'3	2	4'1
80	V	450	22	9'8	3	2'4
81	III	700	11'4	11'2	0	3'9
82	V	500	20'3	10'8	6	7'5

TABLA. 21 , (Continuacion)

Nº	Prep.	Dosis/día	Req (pi)	Niv. M.	Hª Pico	Dif. P.V.
84	IV	768	11'3	13'3	8	5'2
85	IV	384	9'2	9'7	6	1'3
86	III	500	20	12'8	6	4'9
87	V	750	27	8'3	9	4'2
89	III	1.200	17'9	12'5	6	4'3
90	II	750	14	18'3	2	7'2
91	III	800	13'3	17'1	8	6'6
92	III	600	19'6	2'7	8	3'3
98	IV	512	13'3	7'7	4	3'4
101	II	350	7'3	8'3	4	3'7
102	V	450	18	14'7	3	10'1
109	III	600	10	11'5	8	3'6
110	III	800	10'2	19'5	6	6'2
112	V	500	19'2	16'3	6	7'7
115	III	800	12'2	18'4	0	4'6
118	IV	768	12'5	19'4	2	12'2

Tabla 21 .: En esta tabla se exponen el preparado y la dosis - de cada paciente incluido en el estudio de curvas con preparado retard. Las curvas de cada paciente se pueden ver en la figura 15 (Pag 169-188), tambien se indican los requerimientos respecto al Peso Ideal - (Req pi) de cada paciente y el Nivel medio (Niv. M.), Hora de pico - (Hª pico) y Diferencias pico valle de sus curvas.

Los pacientes del 1 al 59, reciben dosis standar meintras que del 60 en adelante reciben dosis individualizadas según definido en " Mate - rial y Métodos ".

Figura .- 15

PREPARADO II - PREPARADO I (6/2)

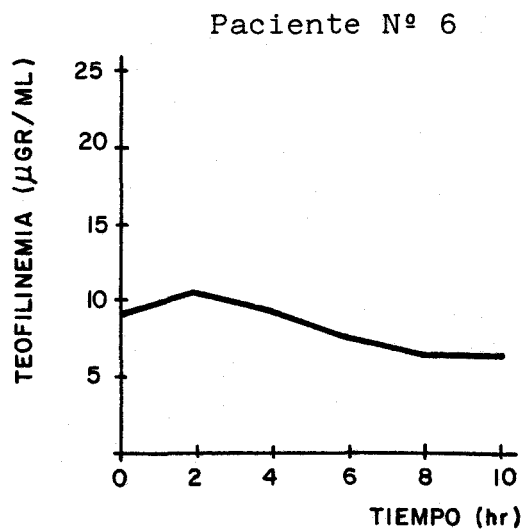
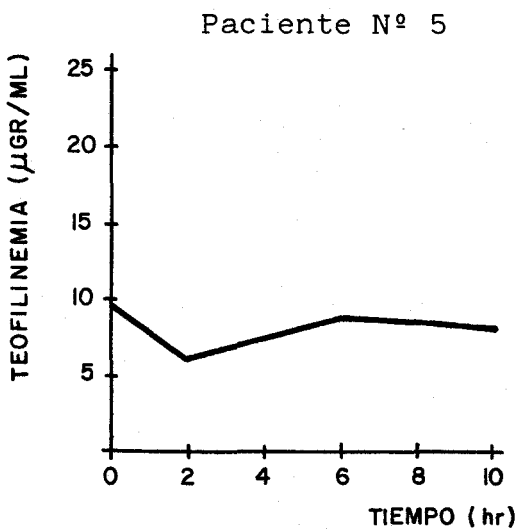
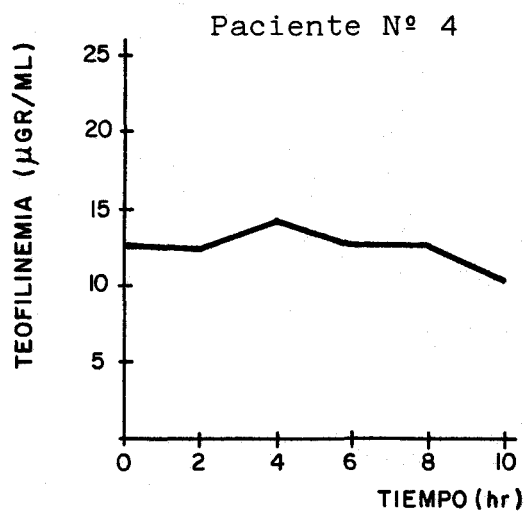
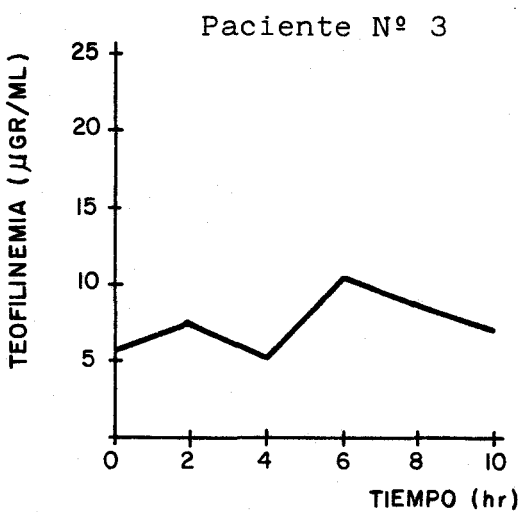
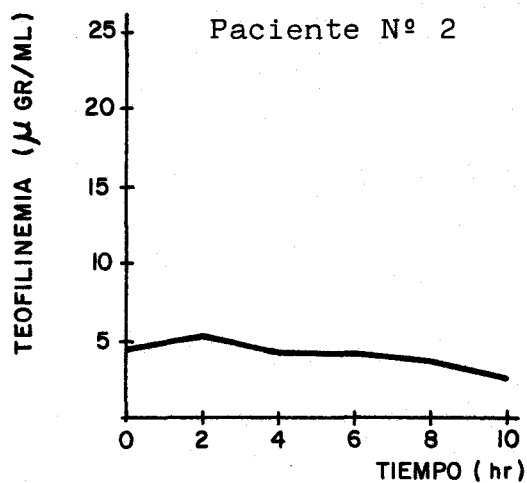
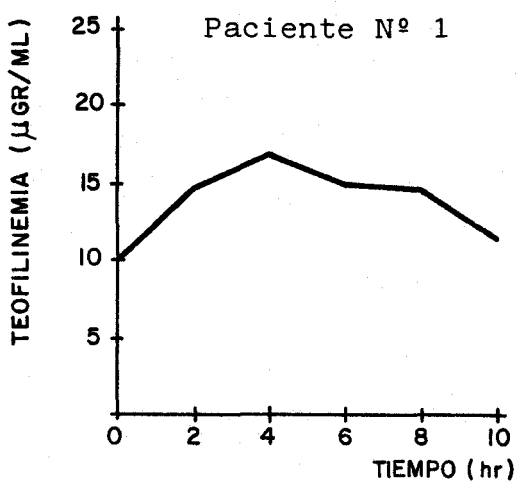


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (6/2)

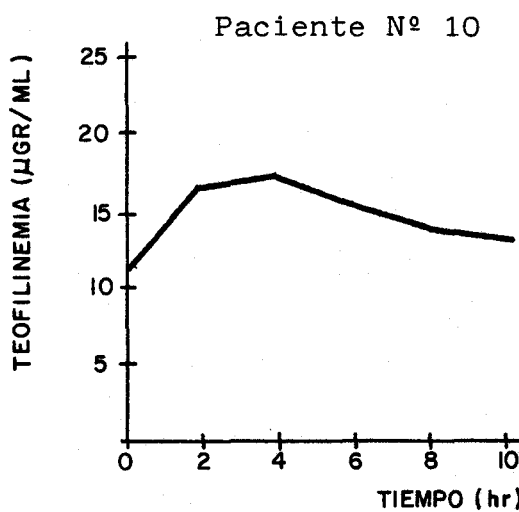
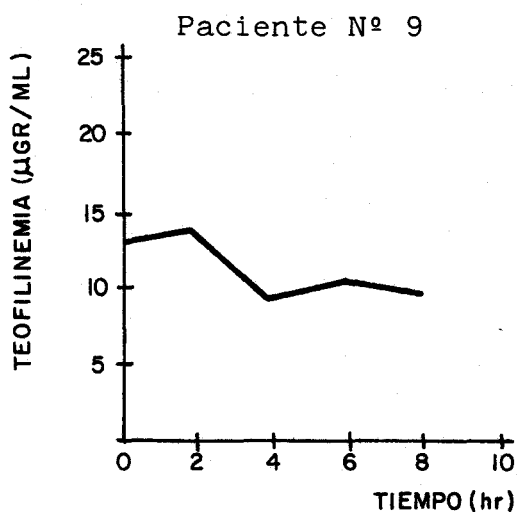
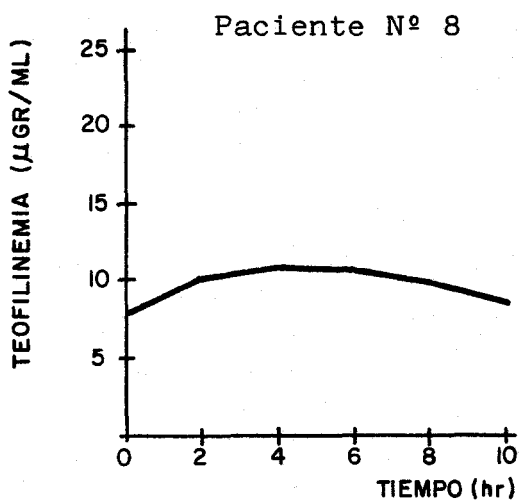
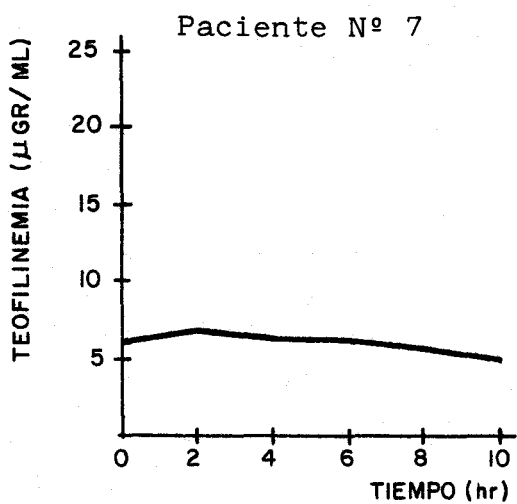


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

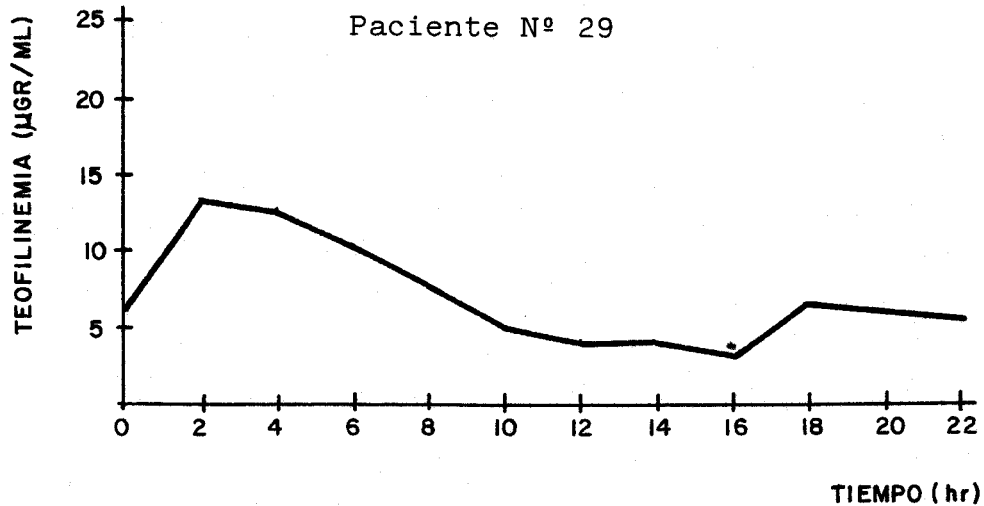
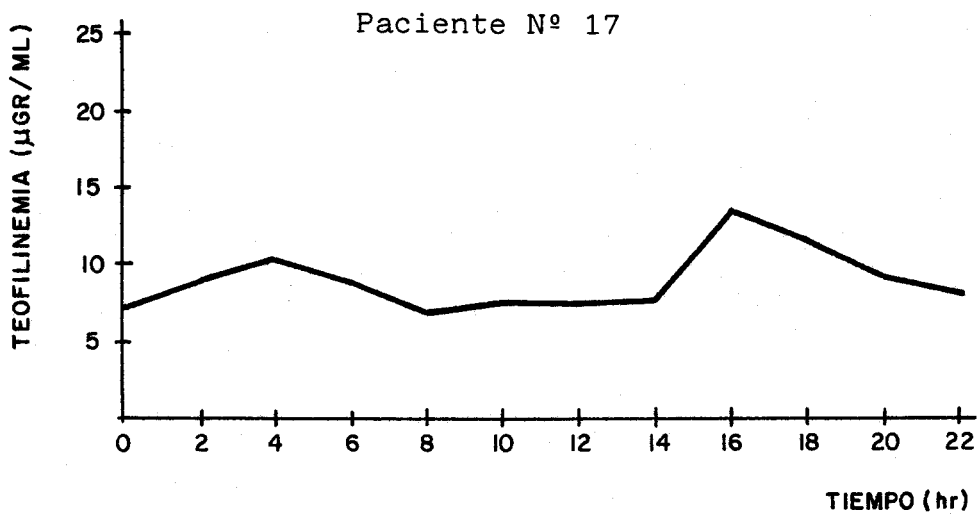
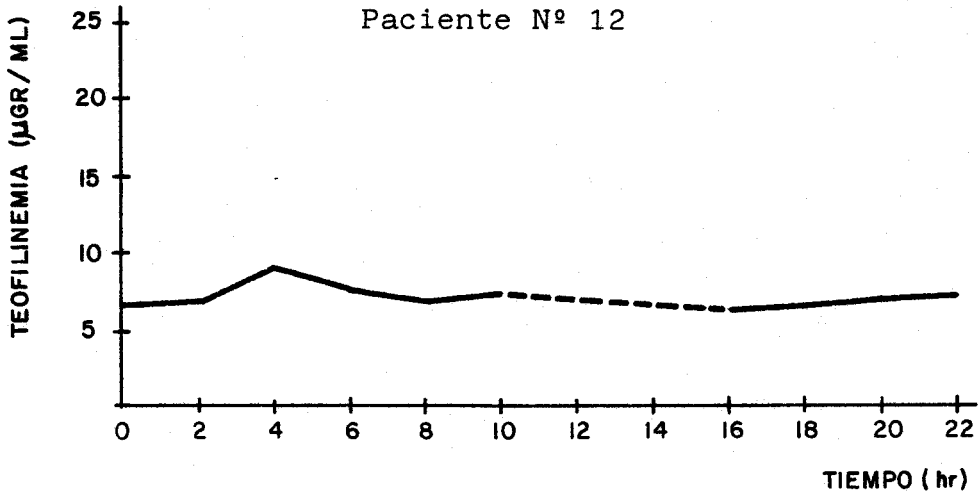


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

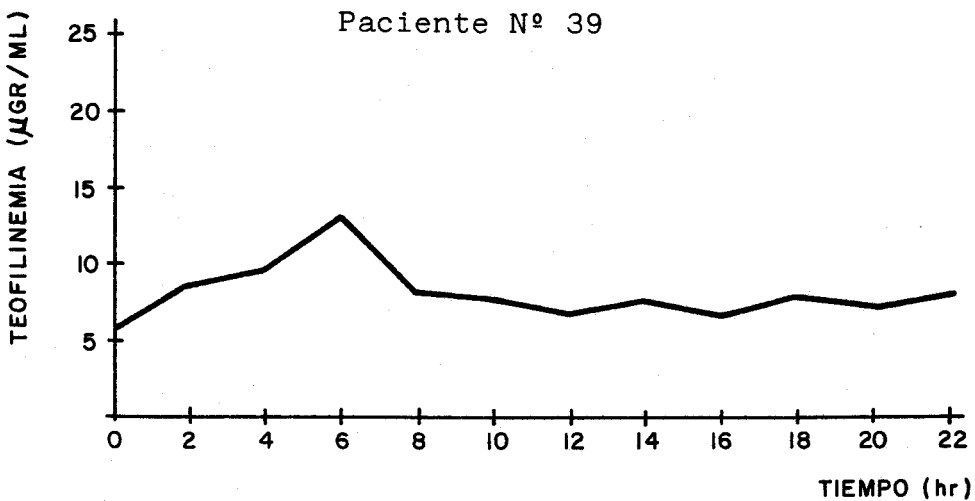
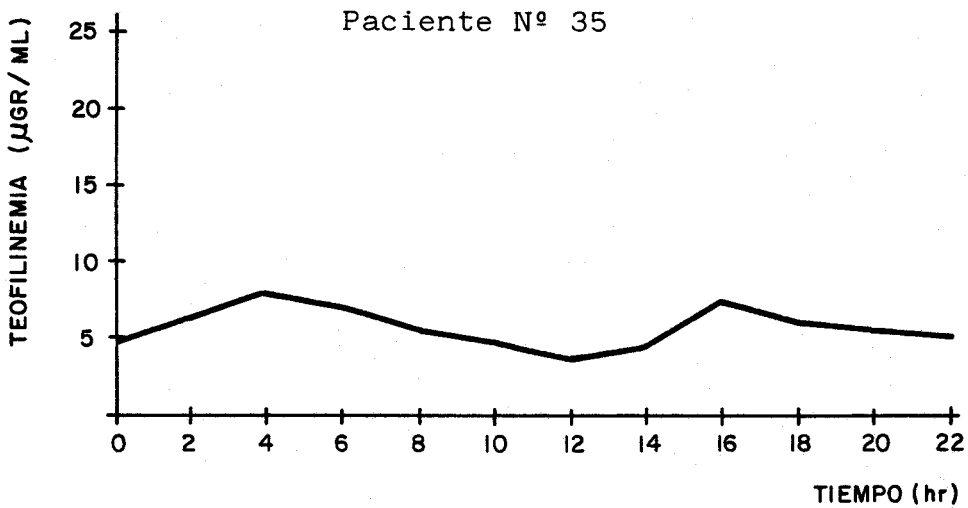
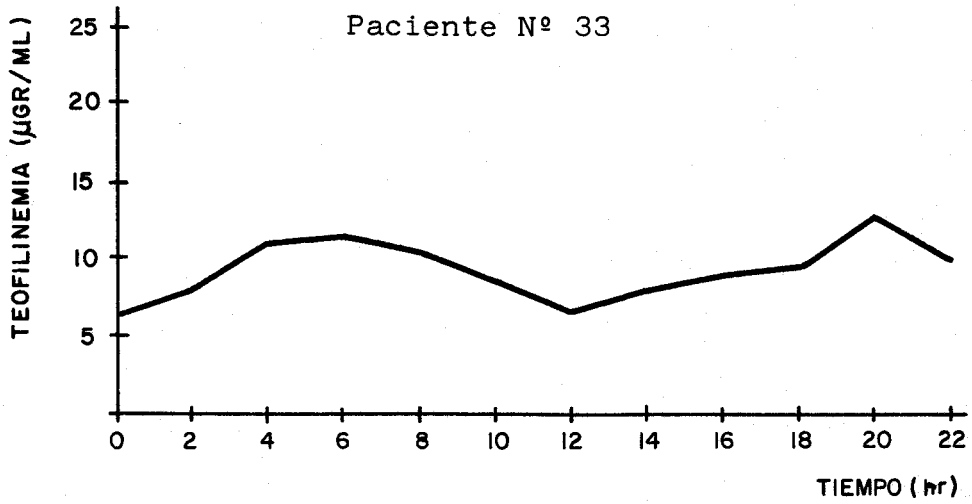


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

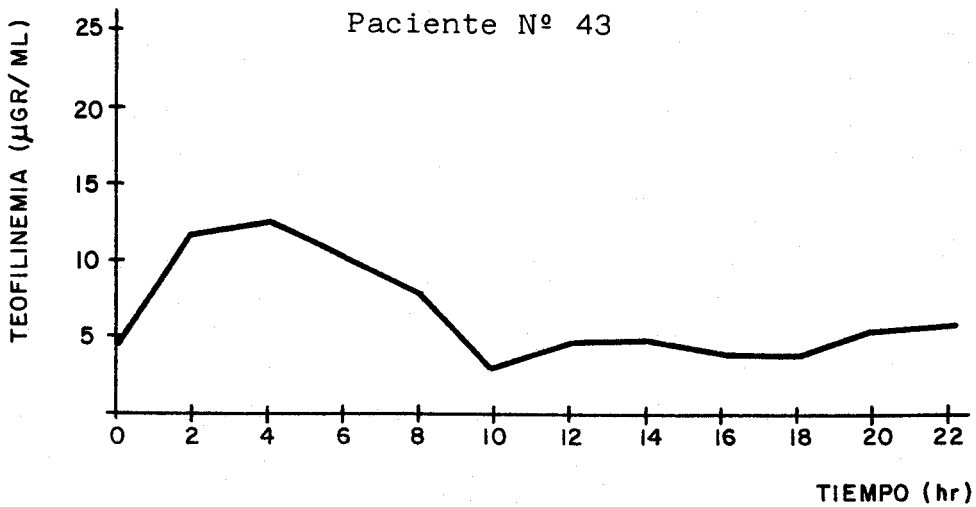
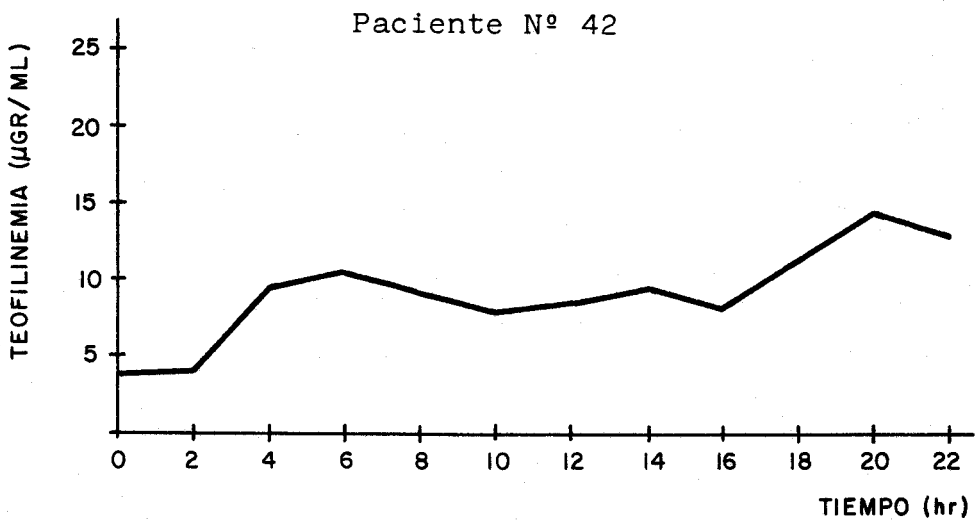
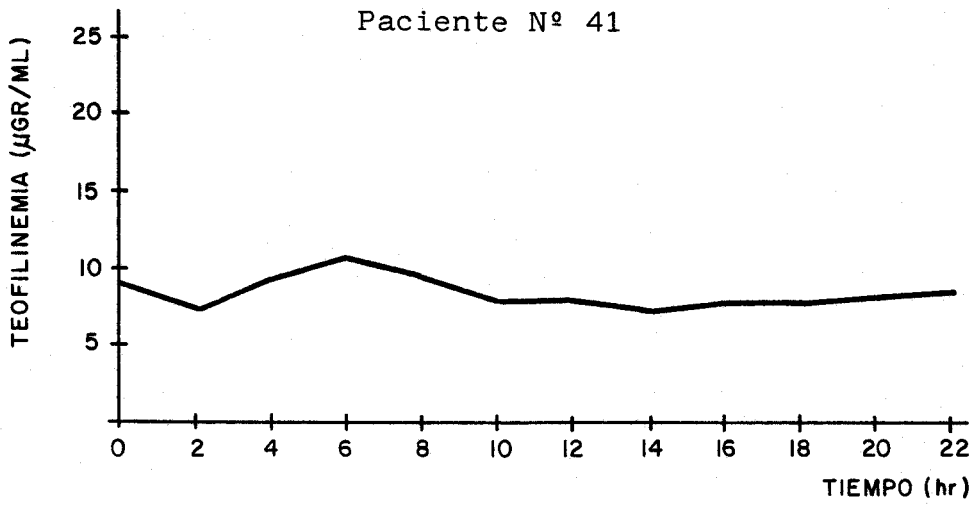


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

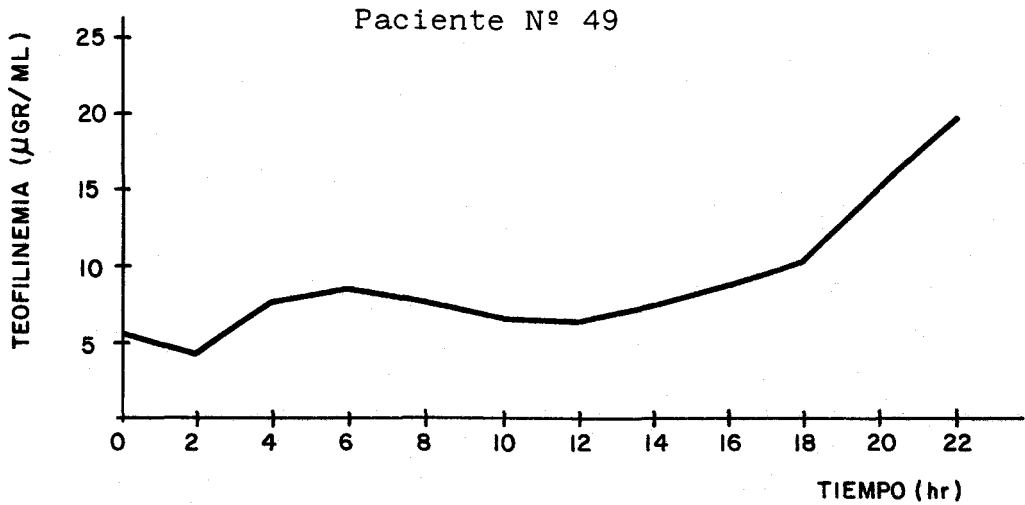
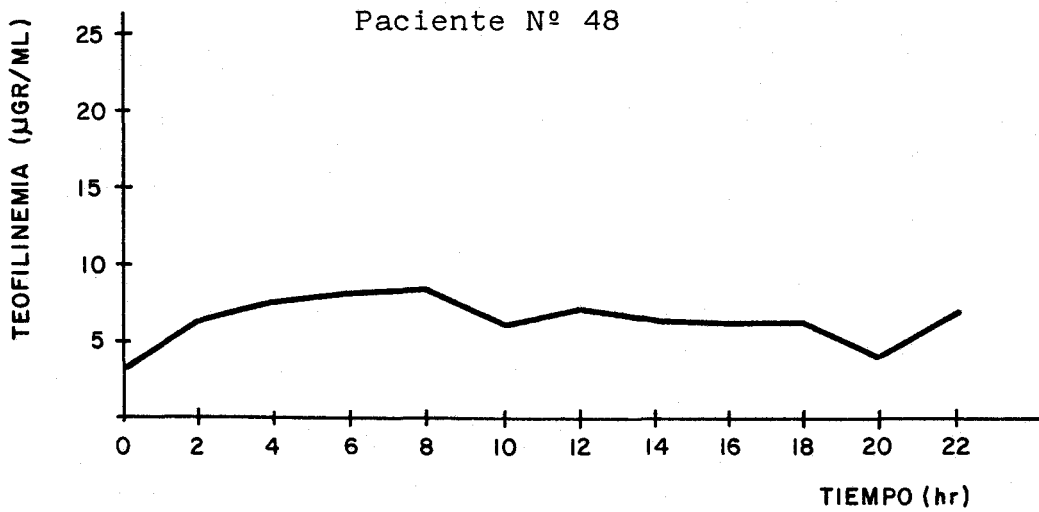
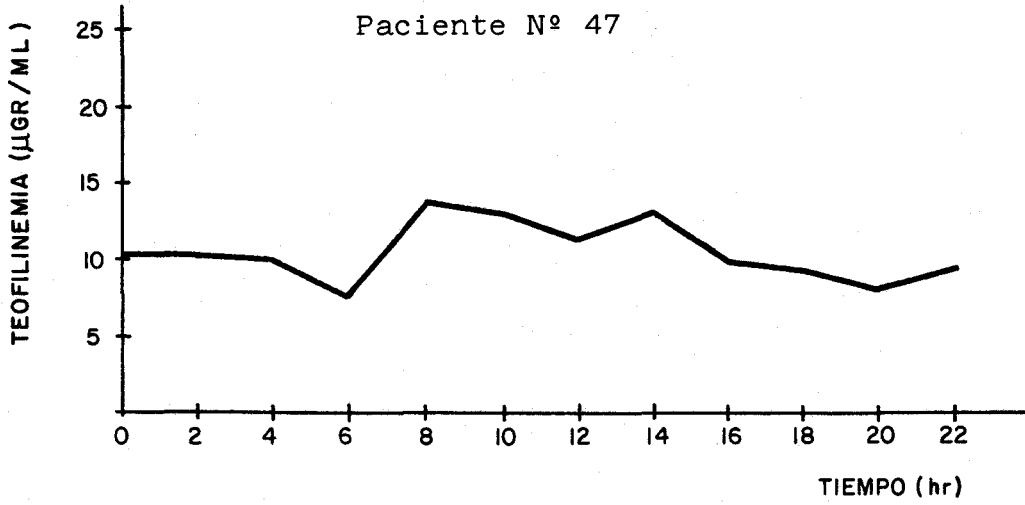


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

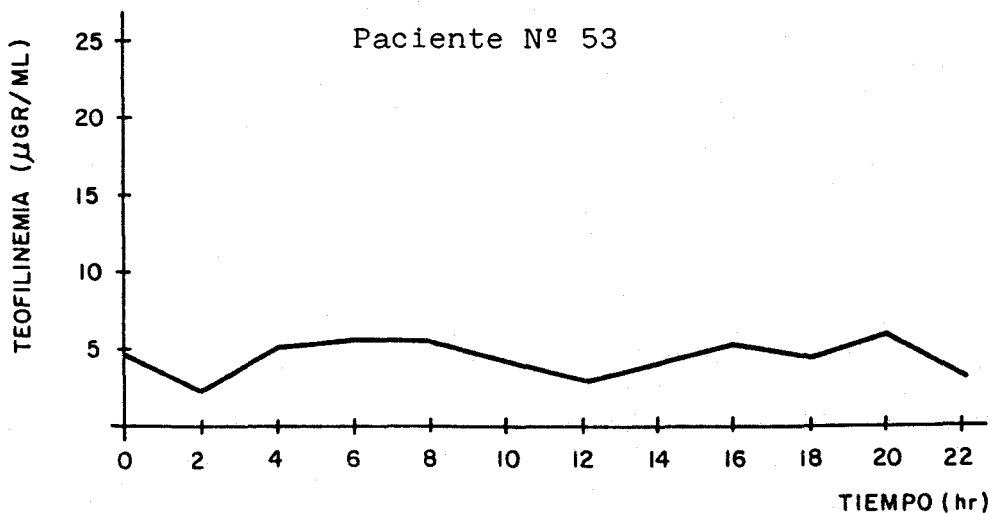
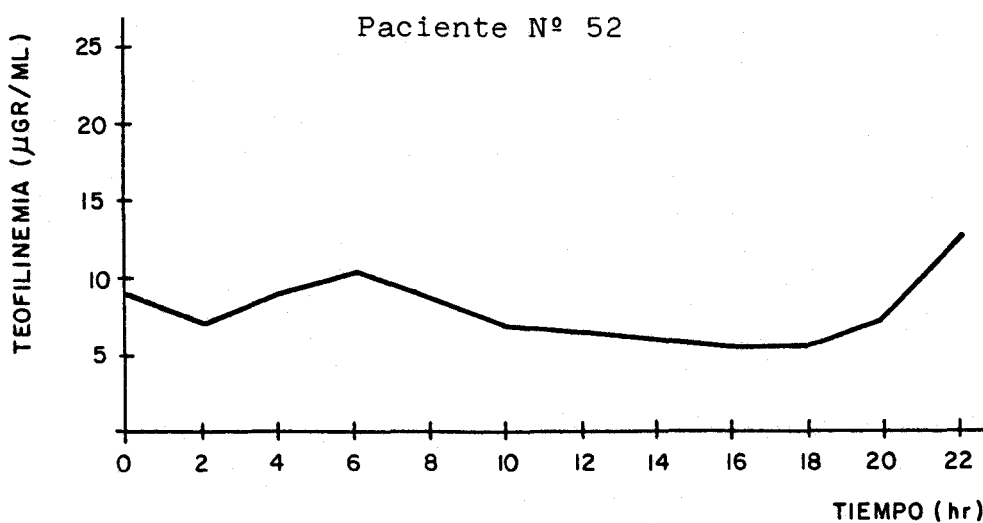
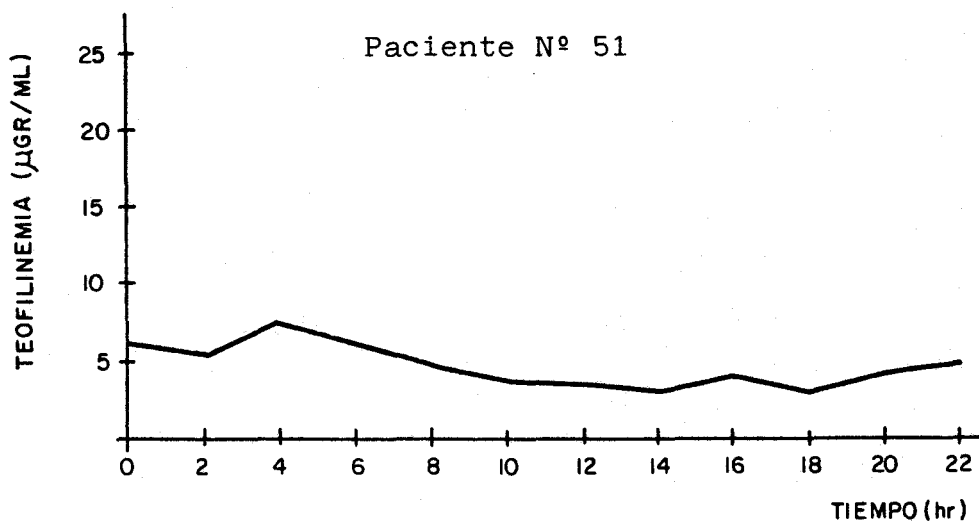


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO I (12/2)

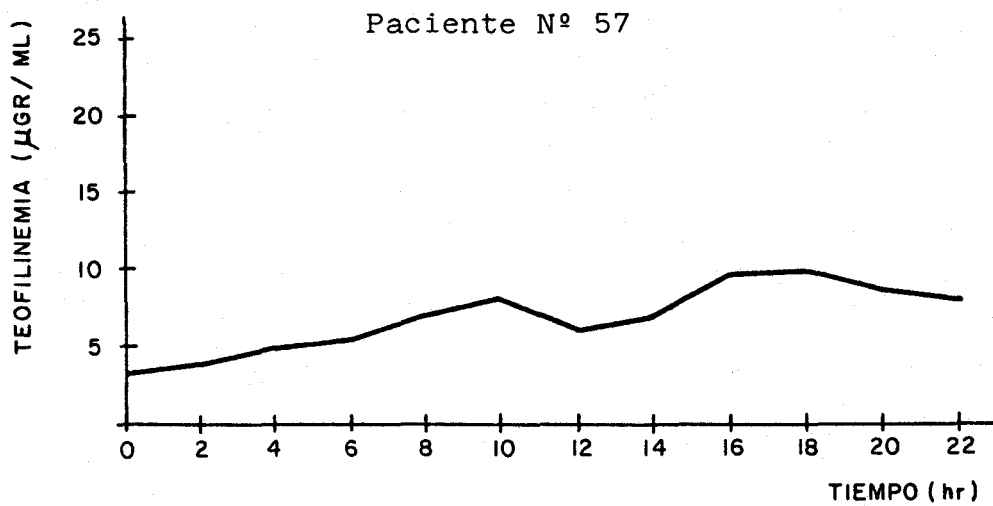


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV - PREOTOCOLO I (12/2)

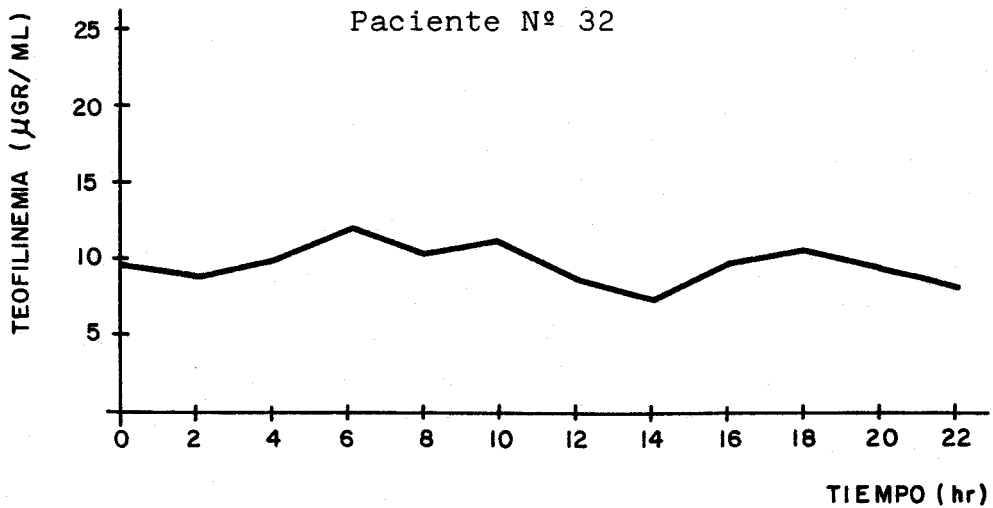
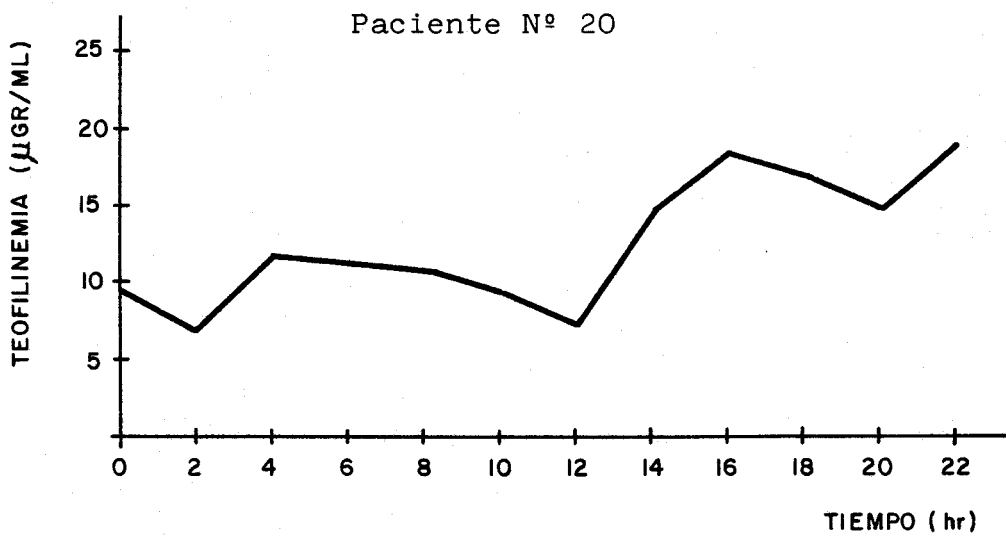
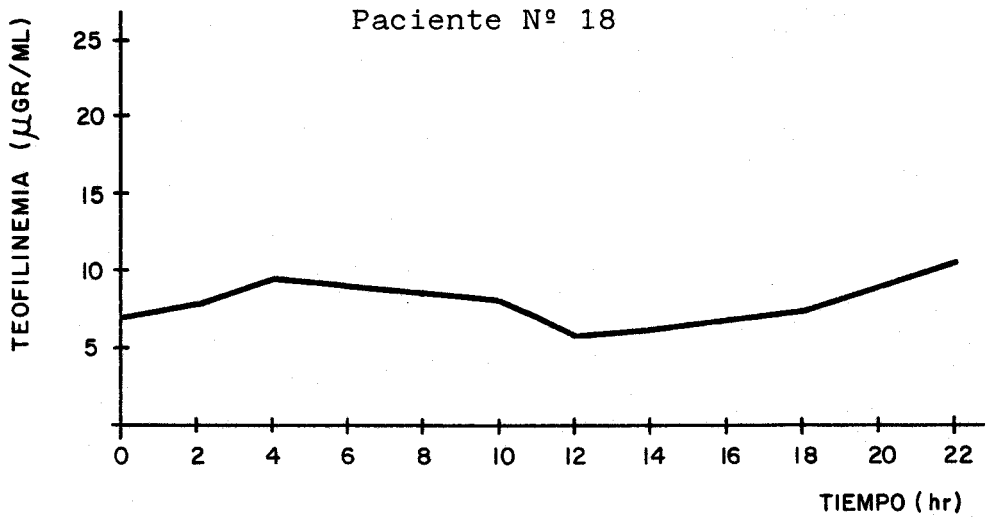


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV - PROTOCOLO I (12/2)

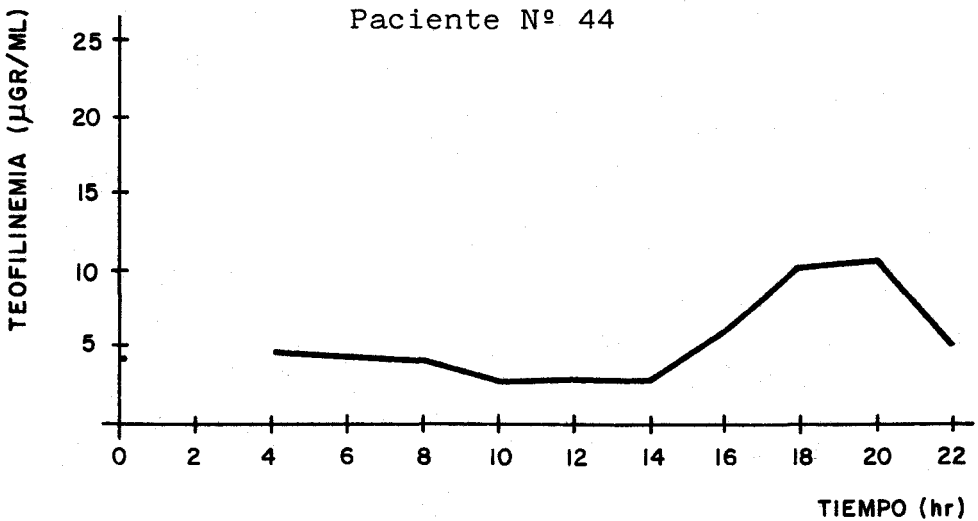
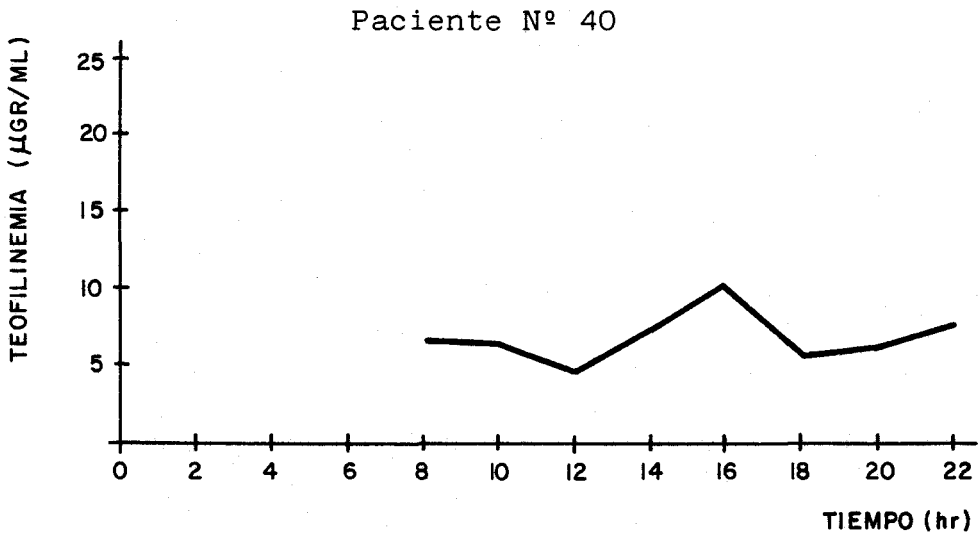
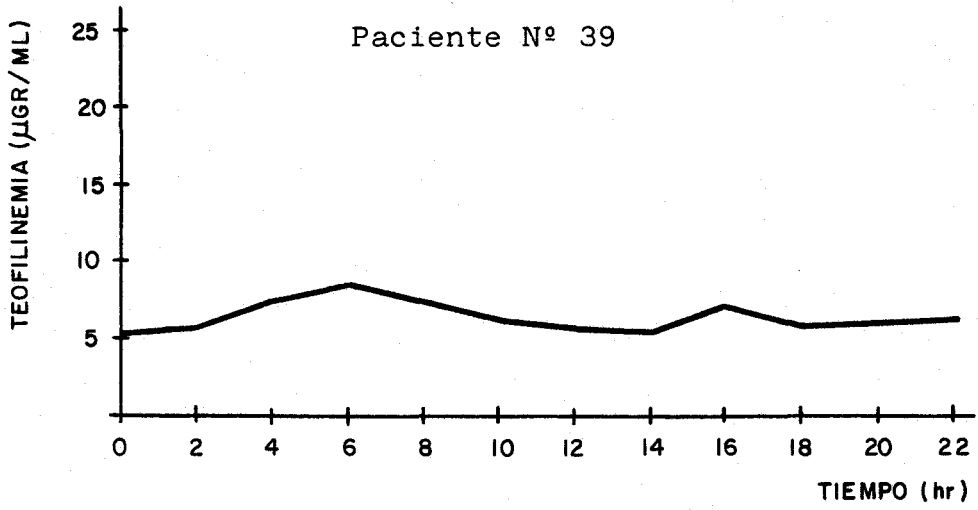


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV - PROTOCOLO I (12/2)

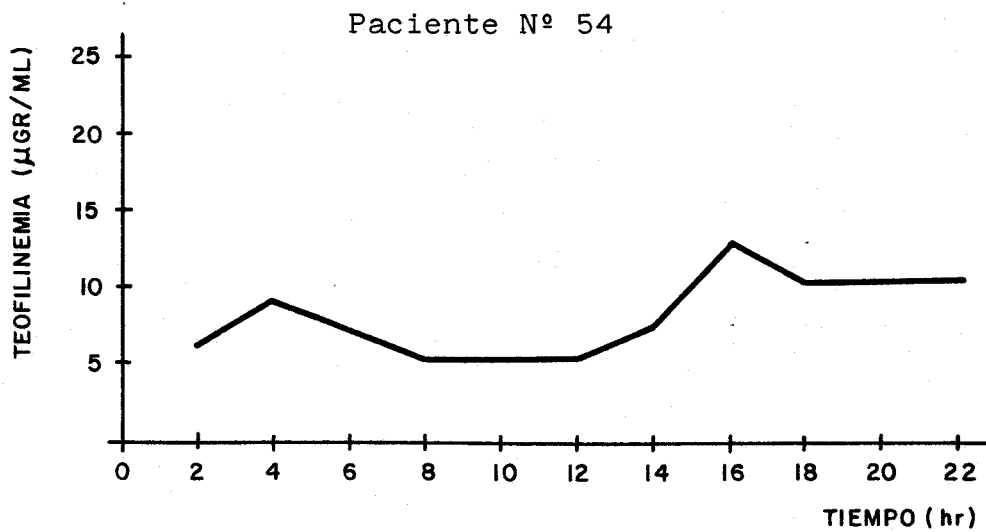
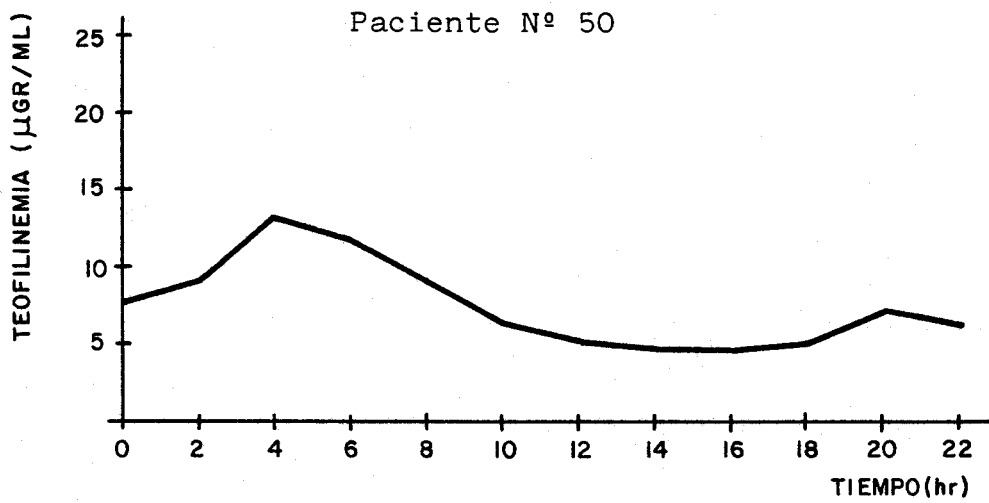
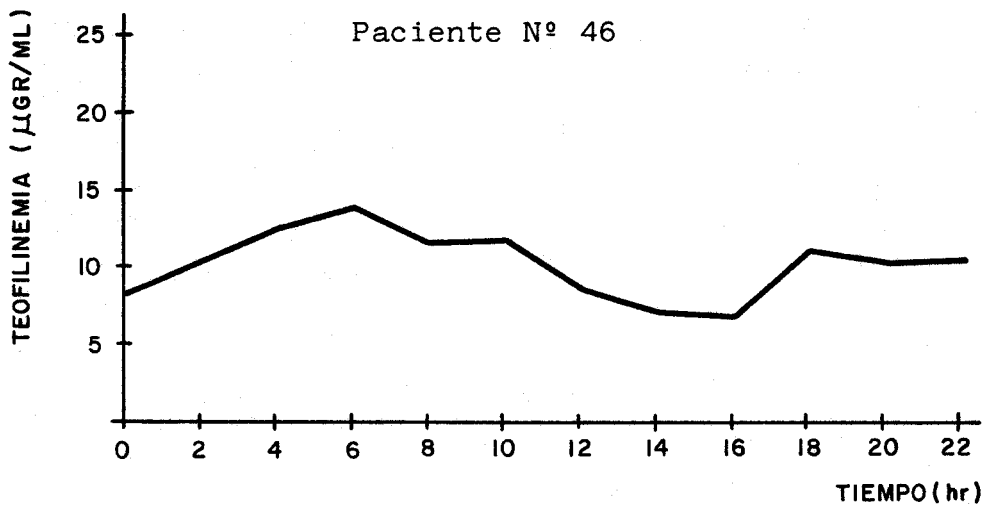


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV - PROTOCOLO I (12/2)

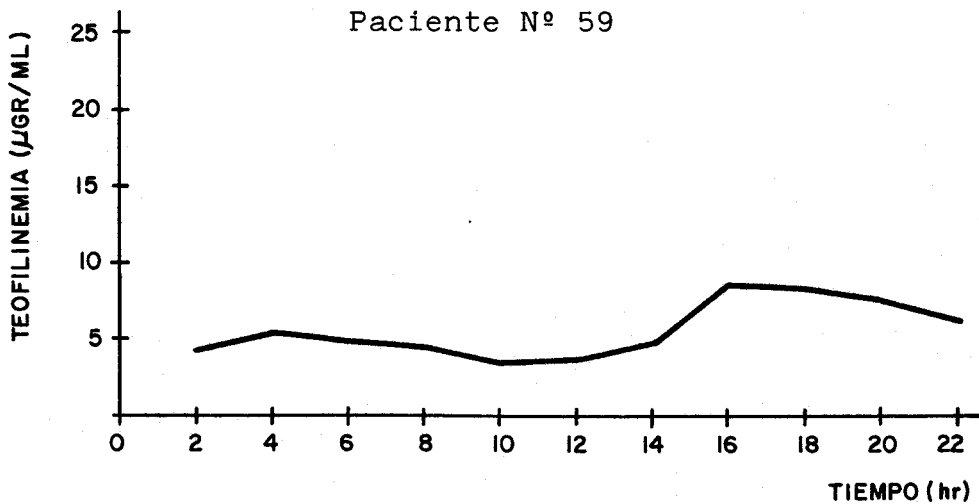
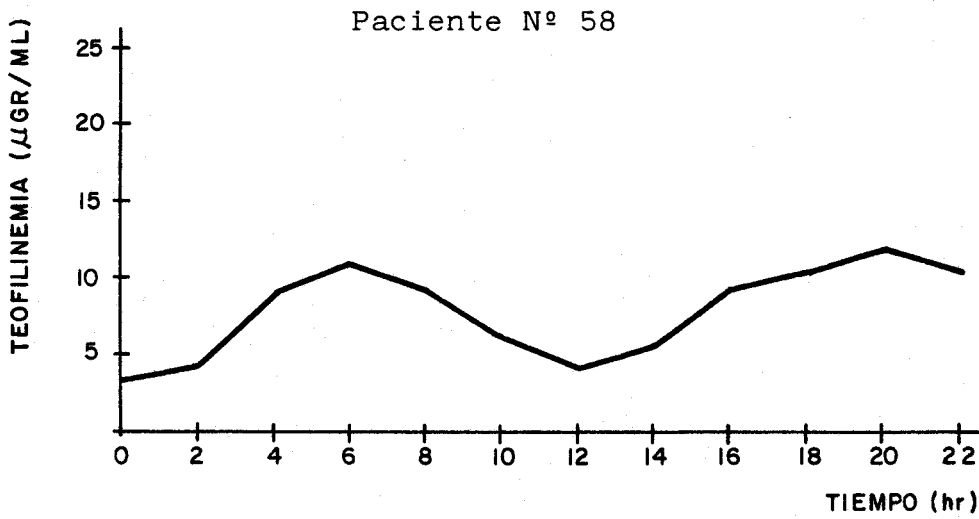
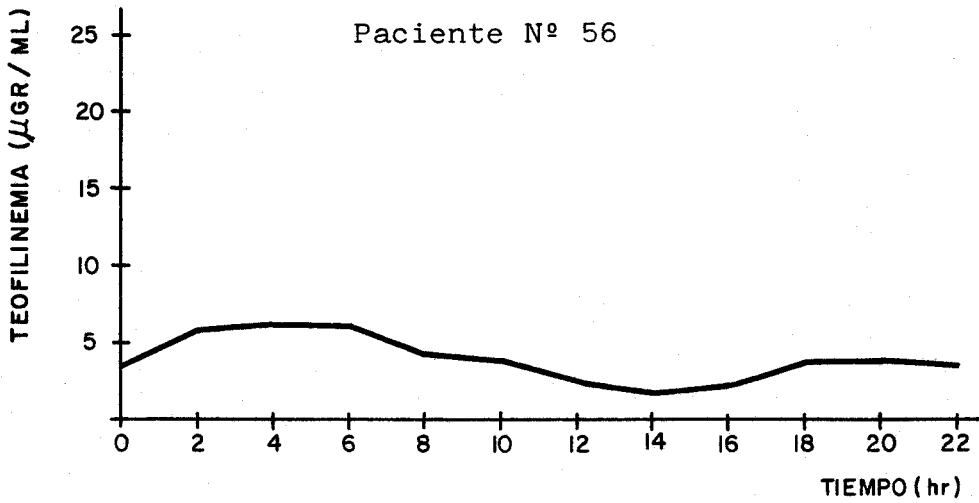


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV - PROTOCOLO I (6 / 2)

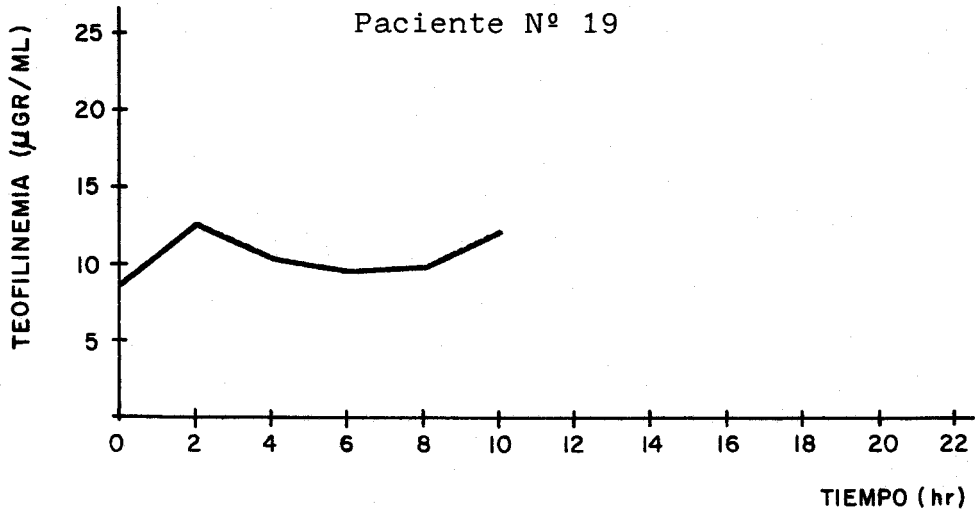


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO II - PROTOCOLO II (6/2)

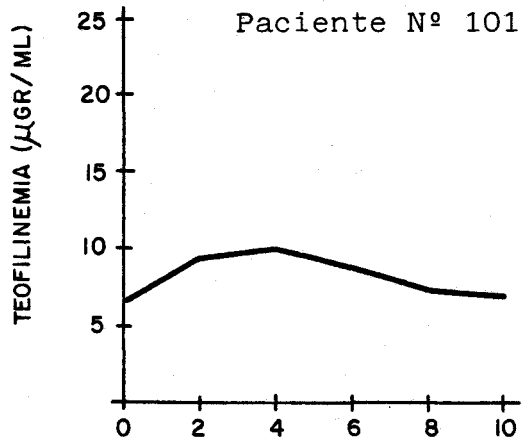
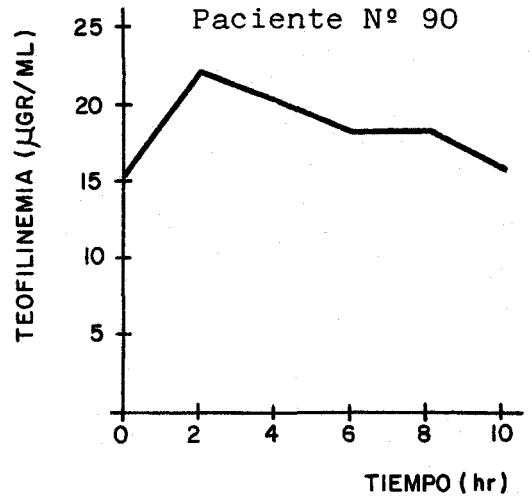
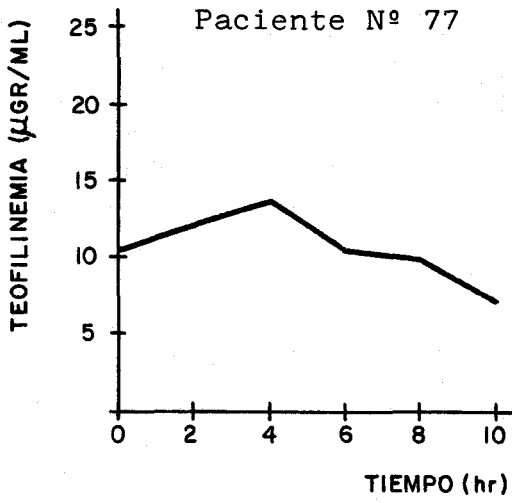


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO IV .-. PROTOCOLO II (6 / 2)

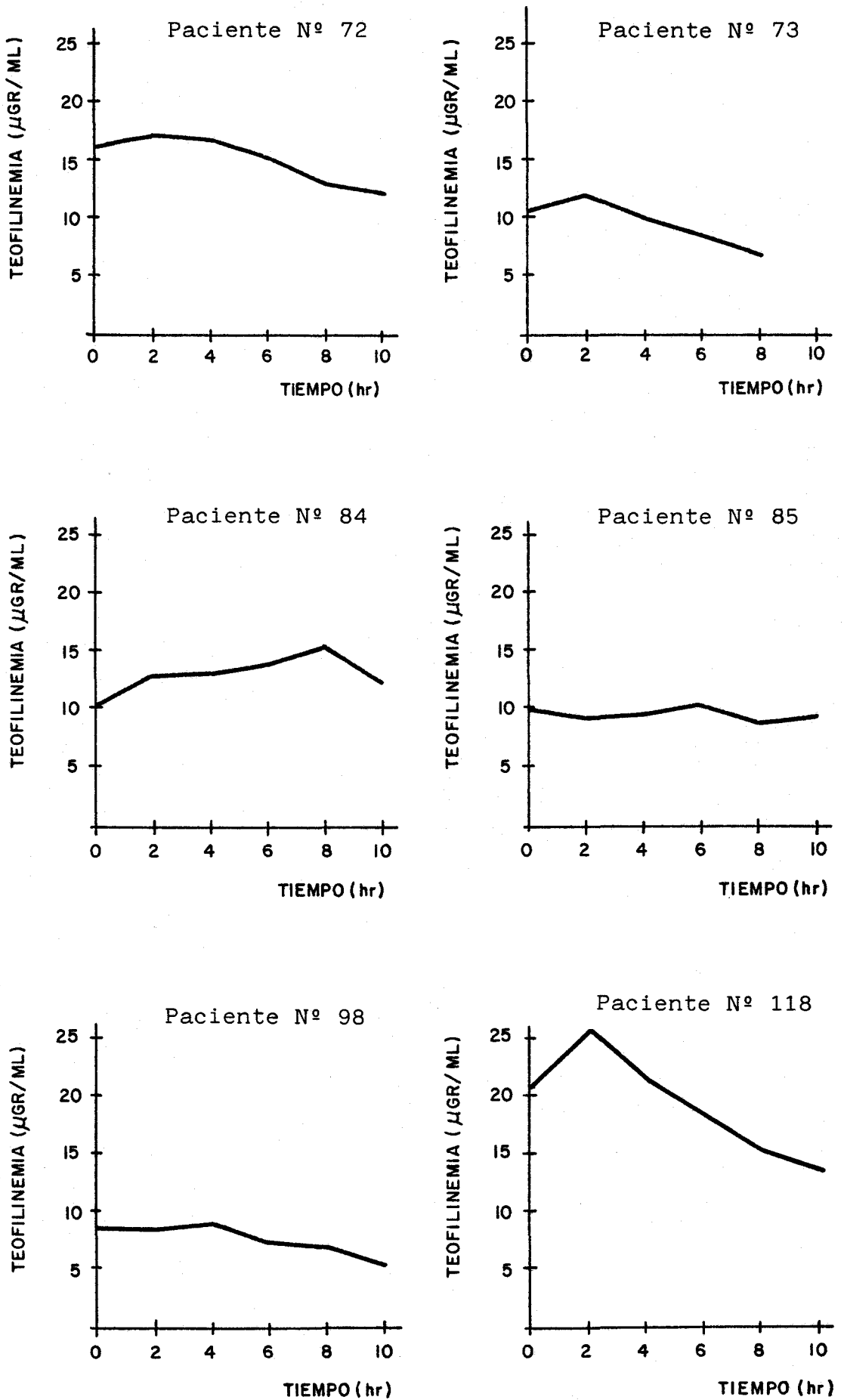


Fig.-15(Cont.) PREPARADO III- PROTOCOLO II (6/2)

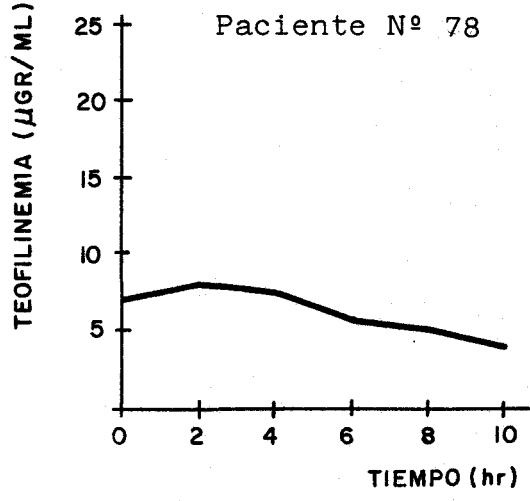
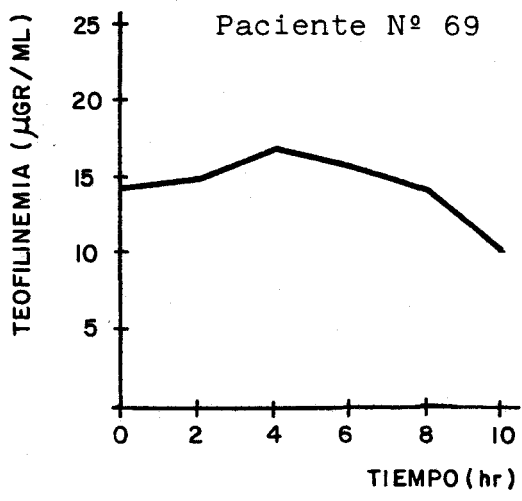
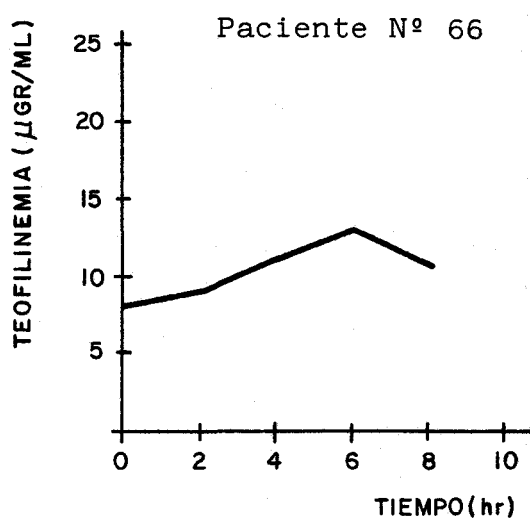
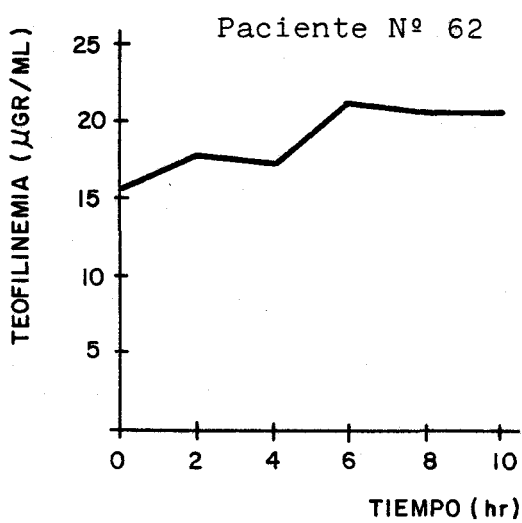
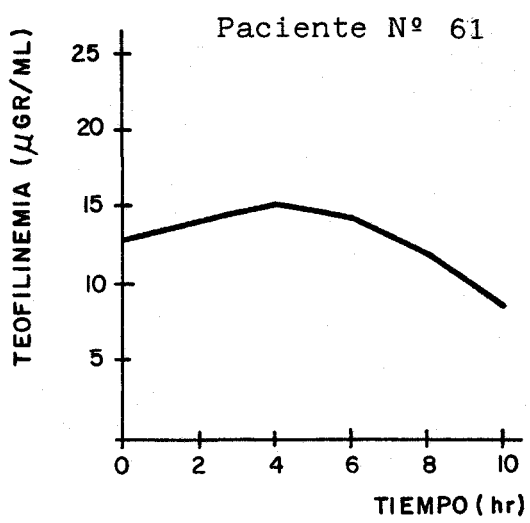
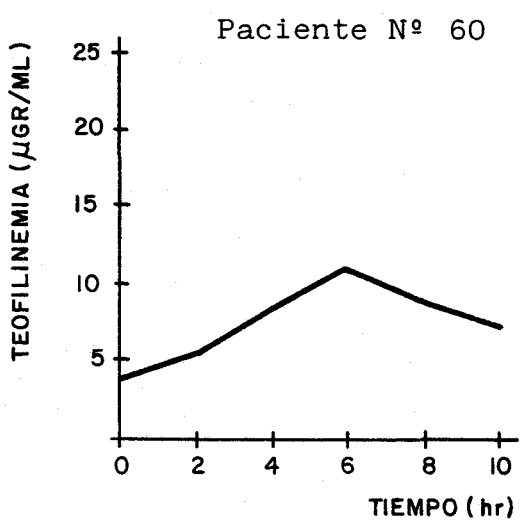


Fig.-15(Cont.) PREPARADO III - PROTOCOLO II (6/2)

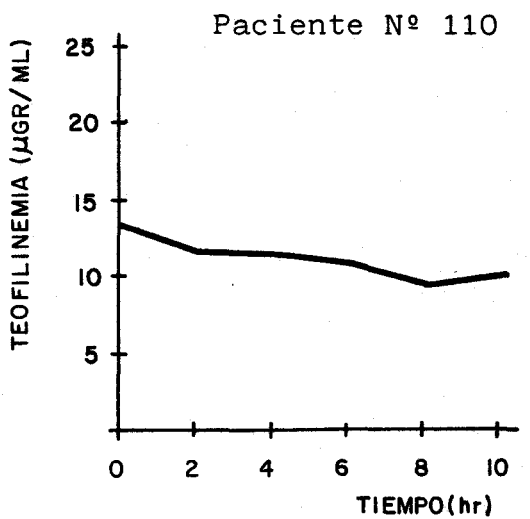
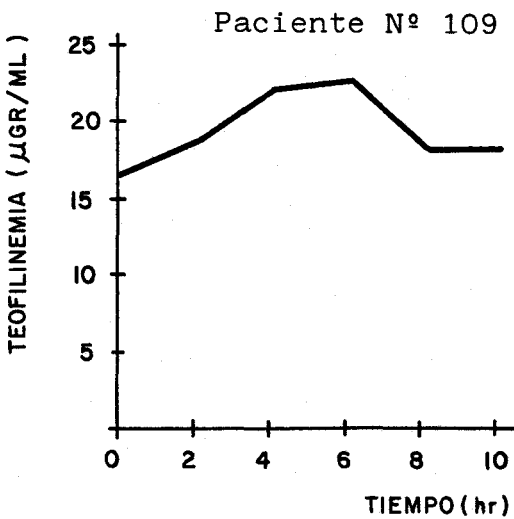
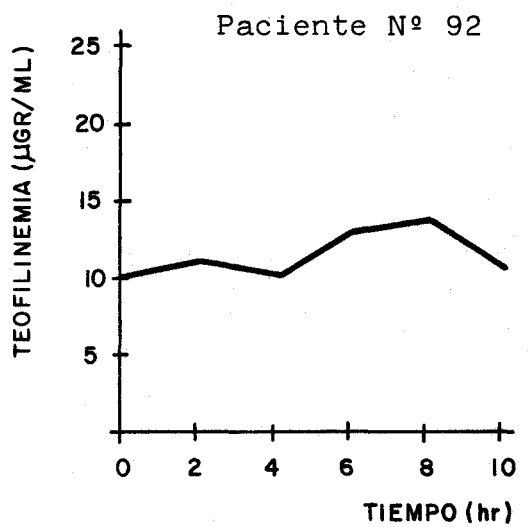
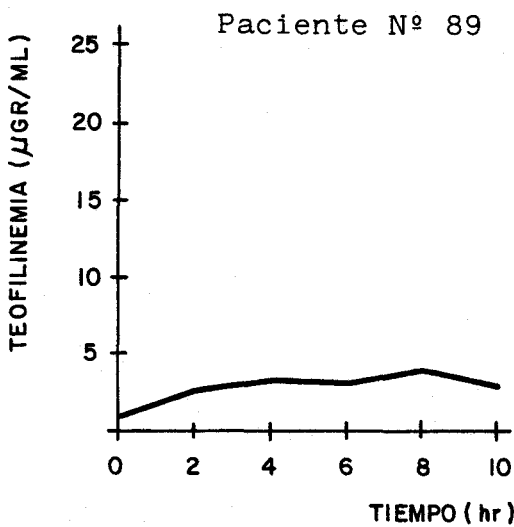
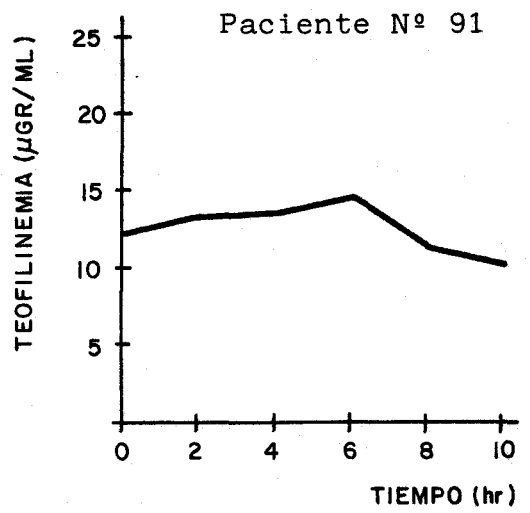
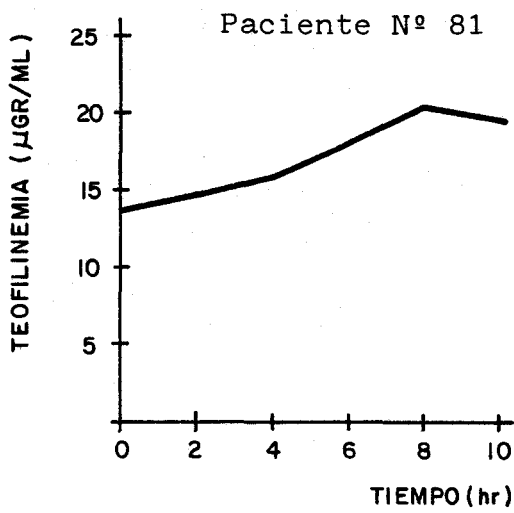


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO III - PROTOCOLO II (6/2)

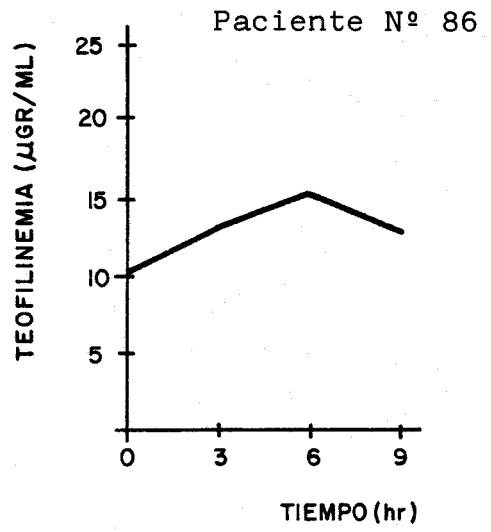
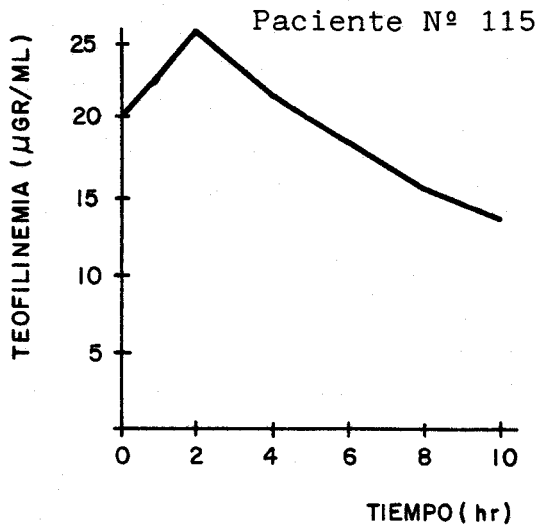


Fig.-15(Cont.)

PREPARADO V - PROTOCOLO II (6/2 y 4/3)

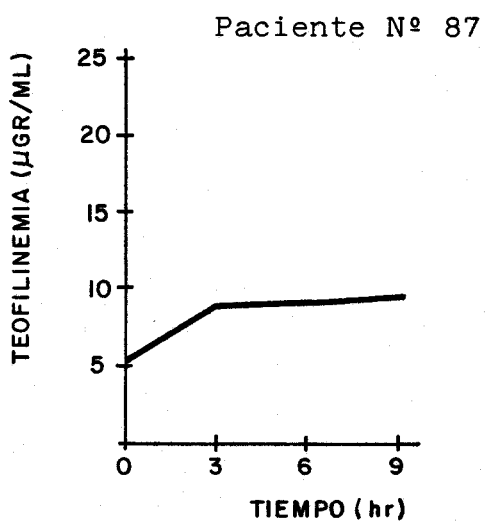
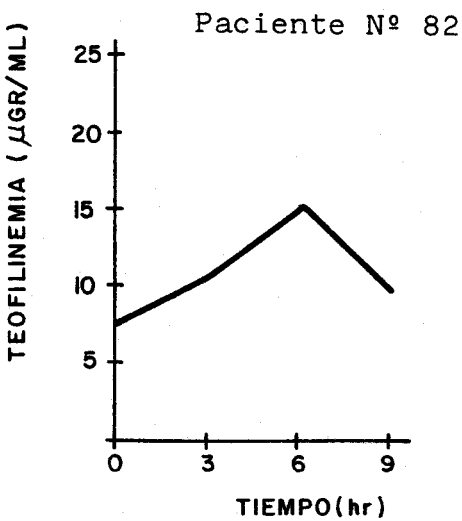
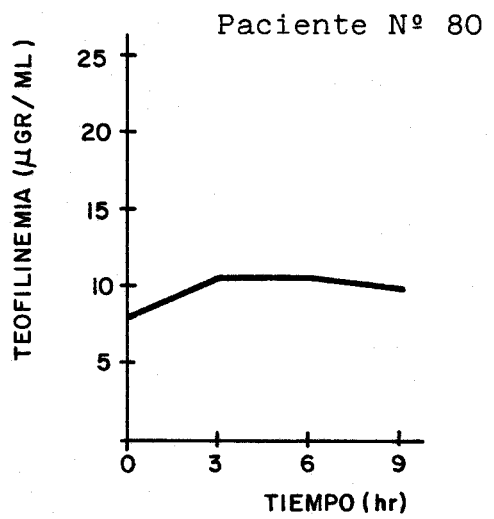
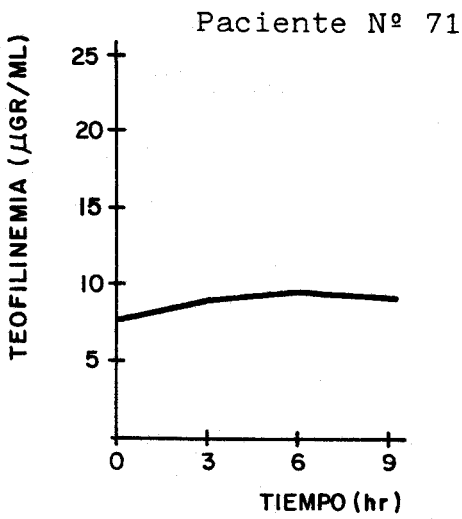
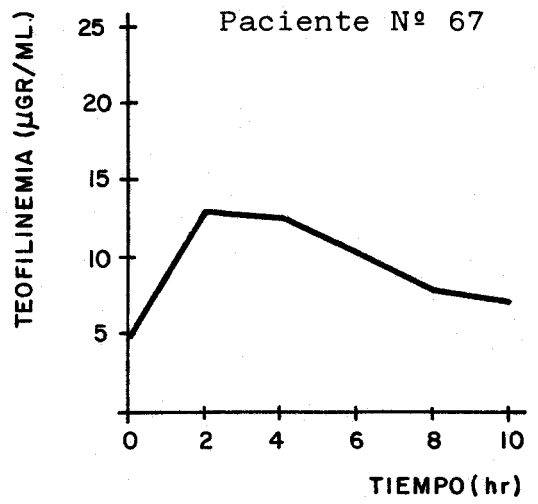
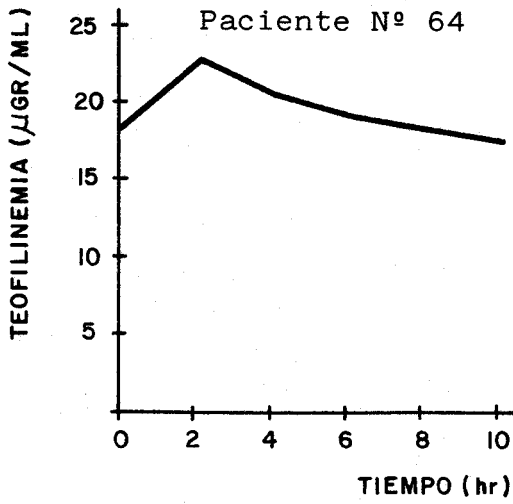
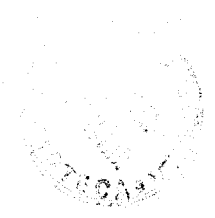
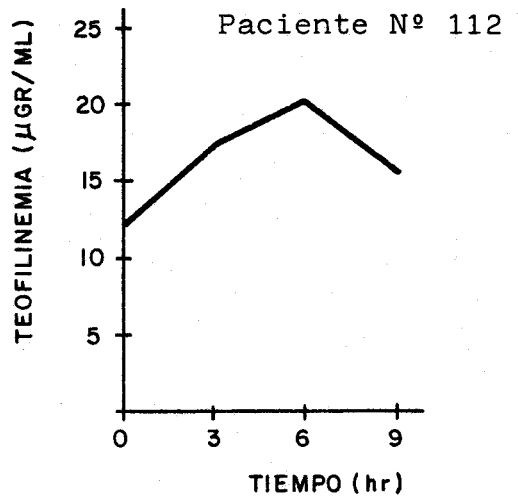
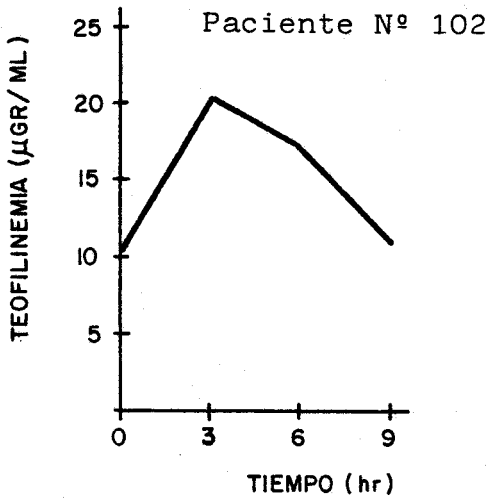


Fig.-15(Cont.) PREPARADO V - PROTOCOLO II (4/3)



3.2.2.- RESULTADOS DE CURVAS DE DIA Y NOCHE (12/2)

3.2.2.1.- DESCRIPTIVA.

Se incluyen las curvas de 28 pacientes que reciben el preparado II (16 pacientes) ó el preparado IV (12 pacientes)*.

Otras 6 curvas, excluidas del estudio por no haber tomado el preparado el día ó días anteriores a las extracciones, (Niveles de 0 en la 1ª toma de la mañana), reflejan los niveles que se alcanzarían durante el primer día de tratamiento con teofilinas retard y se muestran al final de este apartado (Fig. 18 y 19).

La curva correspondiente a los pacientes que tomaron el preparado II (media \pm desviación estandar) se representa en la Figura 16 , (Pag. 192). En este grupo de pacientes las edades oscilaron entre 11 y 76 años (43 \pm 20 años).

La curva correspondiente a los pacientes que recibieron

*.- Todos ellos cumplieron el protocolo I (dosis estandar) según definido en el apartado correspondiente de " Material y Métodos).

el preparado IV, está representada en la Figura 17 (Pag - 193). En este grupo las edades oscilan entre 8 y 64 años ($33'3 \pm 20$ años).

En la tabla 22 , se muestran la hora de pico, el nivel medio, diferencias pico valle (Dif p-v) y area bajo la curva (ABC) en los dos grupos para el período del día y el de la noche por separado (Sólo se incluyen aquellos pacientes en los que se han podido determinar todos los parámetros)

	Prep. II		Prep. IV	
	Día	Noche	Día	Noche
Hora Pico	5'6 ⁺ -1'9	7'7 ⁺ -2'6	4'8 ⁺ -0'9	6'8 ⁺ -1'8
Niv. Medio	7'6 ⁺ -1'6	7'3 ⁺ -2'3	7'9 ⁺ -1'9	6'7 ⁺ -2'2
Dif. p-v	5 ⁺ - 2	3'9 ⁺ -1'7	3'4 ⁺ -1	3'1 ⁺ -1
A B C	95 ⁺ -21'9	81'4 ⁺ -20	112'2 ⁺ -17'7	92'8 ⁺ -25'3

TABLA 22 .- Hora de pico, Nivel medio, Diferencia picovalle (Dif p-v) y Area bajo curva (ABC) durante el día (12- horas siguientes a la toma matutina) y la noche (12 horas siguientes a la toma de la noche) en las curvas 12/2 de los preparados II y IV.

Tanto en las figuras 16 y 17 , como en la Tabla 22 , se aprecia un retraso del pico nocturno respecto al diurno para ambos preparados y una disminución del ABC (noche respec-

to a día). Ambos parámetros se analizan detenidamente en los apartados 3.2.2 y 3.2.3.

En las curvas nocturnas de ambos preparados podemos también apreciar, una mayor variabilidad de los niveles (desviaciones estandar mayores y más variables para los puntos de teofilinemia nocturnos, Fig. 16 y 17), respecto a los diurnos: las desviaciones estandar para los niveles por el día oscilaron entre 1'98 y 2'85 para el preparado II y 1'7 y 3 para el preparado IV, mientras que para la noche lo hicieron entre 2'1 y 3'8 (Preparado II) y 1'9 y 4 (Preparado IV). La hora del pico también es más variable por la noche que por el día (Tabla 22).

La diferencia pico valle y el nivel medio, también parecen disminuir (aunque de manera menos llamativa) por la noche (Tabla 22). La diferencia pico valle, tomada a lo largo de las 24 horas (dif p-v 24 hr), sin embargo, fué mayor que la diferencia pico valle durante el día: $6'4 \pm 2'7$ frente a 5 ± 2 para el preparado II y $6'4 \pm 2'7$ frente a $3'9 \pm 1'8$ para el preparado IV.

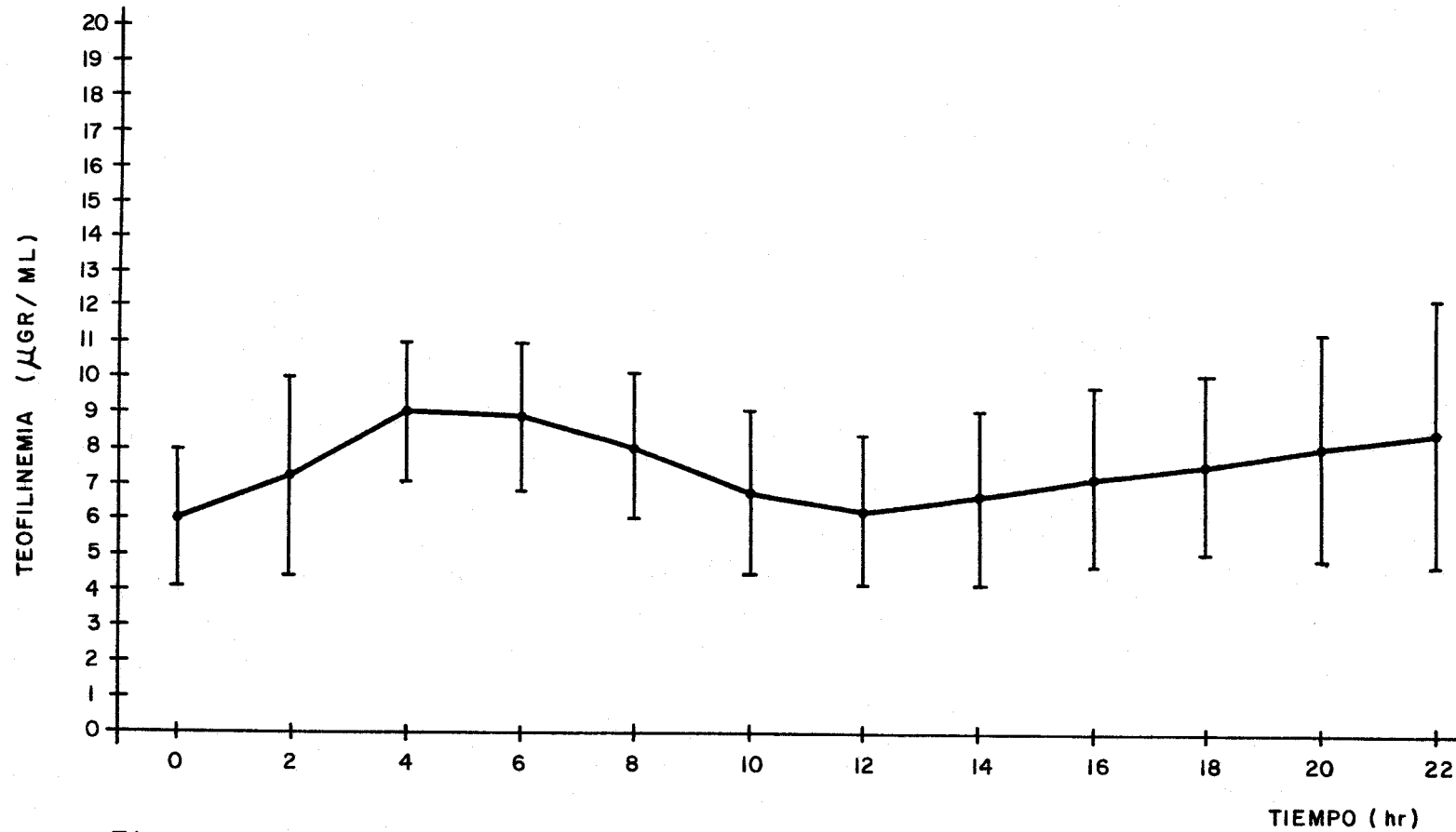


Figura 14 .- Curvas de Dia y Noche (12/2) con el Preparado II.

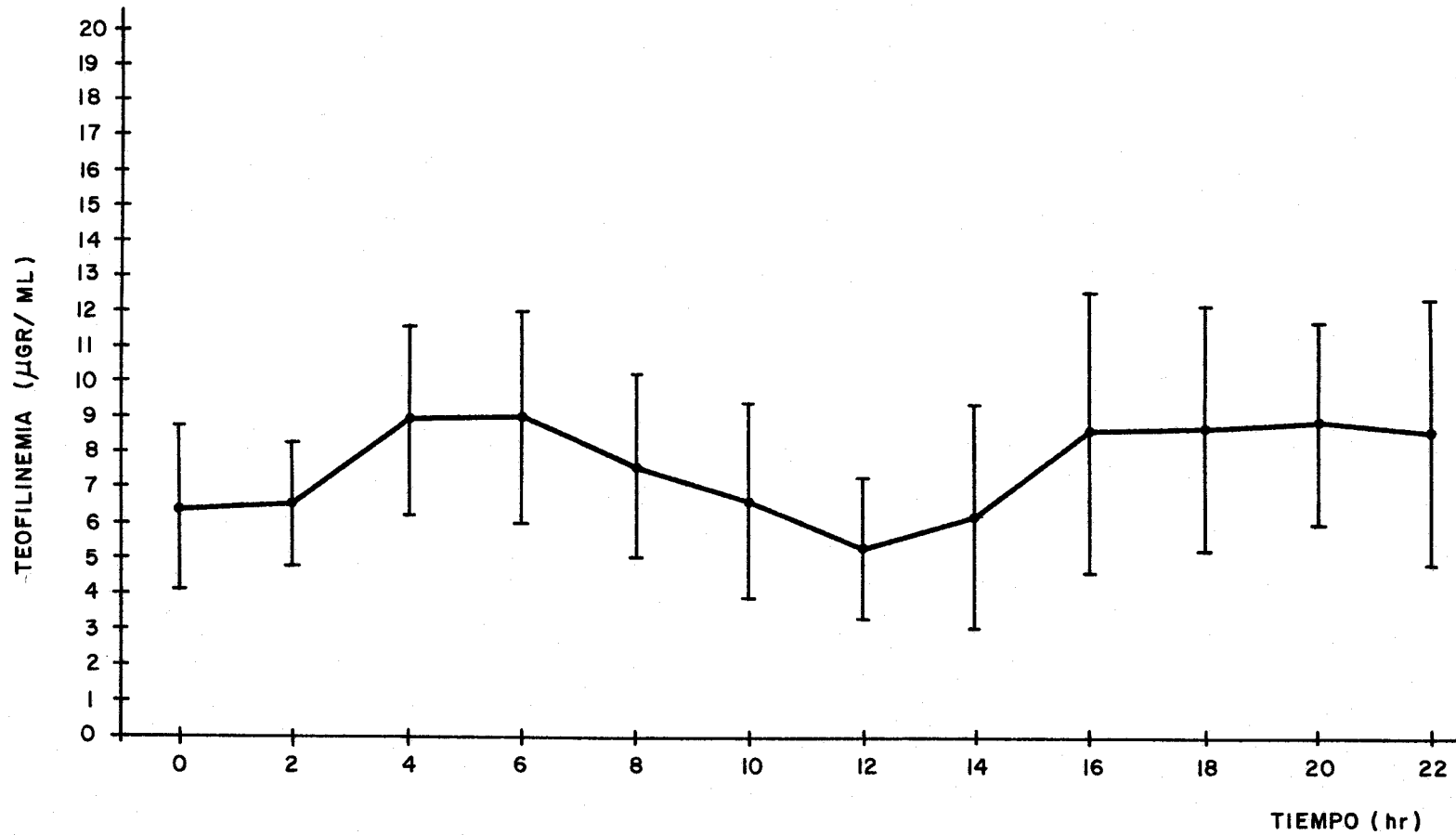


Figura 15.- Curvas de Día y Noche (12/2) con el preparado IV.

3.2.2.2.- VARIACIONES EN LA HORA DEL PICO DURANTE EL DIA -
RESPECTO A LA NOCHE.

En la tabla 23 , se muestran la hora de pico durante el día y durante la noche para cada paciente con curva de 24- horas. La hora de pico no se constata en caso de faltar alguna determinación.

<u>Nº</u>	<u>Prep.</u>	<u>Hª P-d</u>	<u>Hª P-n</u>	<u>Nº</u>	<u>Prep.</u>	<u>Hª P-d</u>	<u>Hª P-n</u>
12	II	4	10	44	IV	-	8
17	II	4	4	46	IV	-	6
18	IV	4	10	47	II	8	2
20	IV	4	10	48	II	8	10
29	II	2	6	49	II	6	-
32	IV	6	6	50	IV	4	8
33	II	6	8	51	II	4	10
35	II	4	4	52	II	6	10
38	IV	6	4	53	II	6	8
39	II	6	10	54	IV	4	4
40	IV	-	4	56	IV	4	7
41	II	6	10	57	II	10	6
42	II	6	8	58	IV	6	8
43	II	4	10	59	IV	4	4

TABLA 23 .- Hora de pico durante el día (Hª P-d) y la noche -
(Hª P-n) para pacientes con curva de 24 hr.

La hora del pico nocturno, está significativamente re -
trasada para ambos preparados, respecto al pico diurno con -
 $p < 0'001$ para el Prep. II y $p < 0'01$ para el Prep. IV.

La hora del pico de la noche, no se correlaciona con la
hora de pico durante el día.

3.2.2.3 .- AREA BAJO CURVA Y HORA DE PICO DURANTE EL DIA Y LA NOCHE.

En la Tabla 25 (Pag. 198) se exponen los ABC y horas de pico diurnas y nocturnas para cada paciente con curvas de 24 hr.

Fueron excluidos todos aquellos pacientes cuyas curvas no estaban completas (12,40,44,46,54 y 59) ya que esto impedía el cálculo del ABC.

En otros 5 pacientes, los niveles matutinos en la hora 0 eran menores que la mitad de los registrados a la 22ª hr, lo que nos hace dudar que se encuentren en " steady state ". Probablemente omitieron alguna toma el día ó días anteriores a la realización de las extracciones. Al contrario que en el resto de los pacientes, el area bajo la curva es mayor por la noche que por el día (Tabla 24).

(TABLA 24 : Pagina siguiente)

El ABC noche ($74'07 \pm 29'1$) es significativamente menor que el ABC día ($95'62 \pm 21'55$) con una significación de $p < 0'05$.

Existe una fuerte correlación inversa ($r = - 0'803$) entre la hora pico noche y ABC N/D ($p < 0'01$). También observamos correlación inversa ($r = - 0'586$) significativa ($p < 0'05$) entre retraso de pico noche respecto al día y e

el ABC N/D.

<u>Nº Pac.</u>	<u>Prep.</u>	<u>ABC-d</u>	<u>Hª P.D.</u>	<u>ABC-N</u>	<u>Hª P.N.</u>	<u>Retr. P.</u>	<u>ABC N/D</u>
20	IV	117'4	6	186'4	10	4	1'57
42	II	90'1	6	134'1	8	2	1'49
49	II	81'8	8	134'6	10	6	1'63
57	II	70'5	11	96'8	6	-4	1'38
58	IV	87	6	102'5	8	2	1'17

TABLA 24 .: En esta tabla podemos ver ABC y Hª pico por el día y la noche en aquellas curvas en que dudamos que se haya alcanzado el "steady state".

AREAS BAJO CURVA (ABC) Teofilinemia-Tiempo durante el período diurno y el nocturno en pacientes que toman preparado 2 y 4.

<u>Nº Pac.</u>	<u>Preparado</u>	<u>ABC-D</u>	<u>H.P.-D</u>	<u>ABC-N</u>	<u>Hª.P.-N</u>	<u>Retr.P.</u>	<u>ABC -N/D</u>
17	II	101'4	4ª	116'4	4ª	0	1'148
29	II	110'1	2ª	61'1	6ª	4	0'555
33	II	112'6	6ª	111'8	8ª	2	0'992
35	II	72'6	4ª	66'6	4ª	0	0'917
39	II	106'5	6ª	87'7	10ª	4	0'823
41	II	107'3	6ª	95'3	10ª	4	0'888
47	II	131	8ª	122'2	2ª	-6	0'932
48	II	84'3	8ª	71'1	10ª	2	0'843
51	II	66'2	4ª	48'6	12ª	8	0'734
52	II	99'4	6ª	90'4	10ª	4	0'909
53	II	54'3	6ª	55'1	4ª	-2	1'01
43	II	99	4ª	57'7	10ª	6	0'582
18	IV	98'8	4ª	93'7	10ª	6	0'949
32	IV	124'3	6ª	110'3	6ª	0	0'887
38	IV	88	6ª	73	4ª	-2	0'829
50	IV	112'1	4ª	68'9	8ª	4	0'614
56	IV	57'7	4ª	35'1	8ª	4	0'608

TABLA 25 .: Podemos ver ABC y Hora de pico durante el día y la noche (Hª P-D; Hª P-N). Podemos ver que disminuciones en el ABC nocturnas respecto a las diurnas (ABC N/O) se asocian a retrasos importantes del pico (Retr.P.).

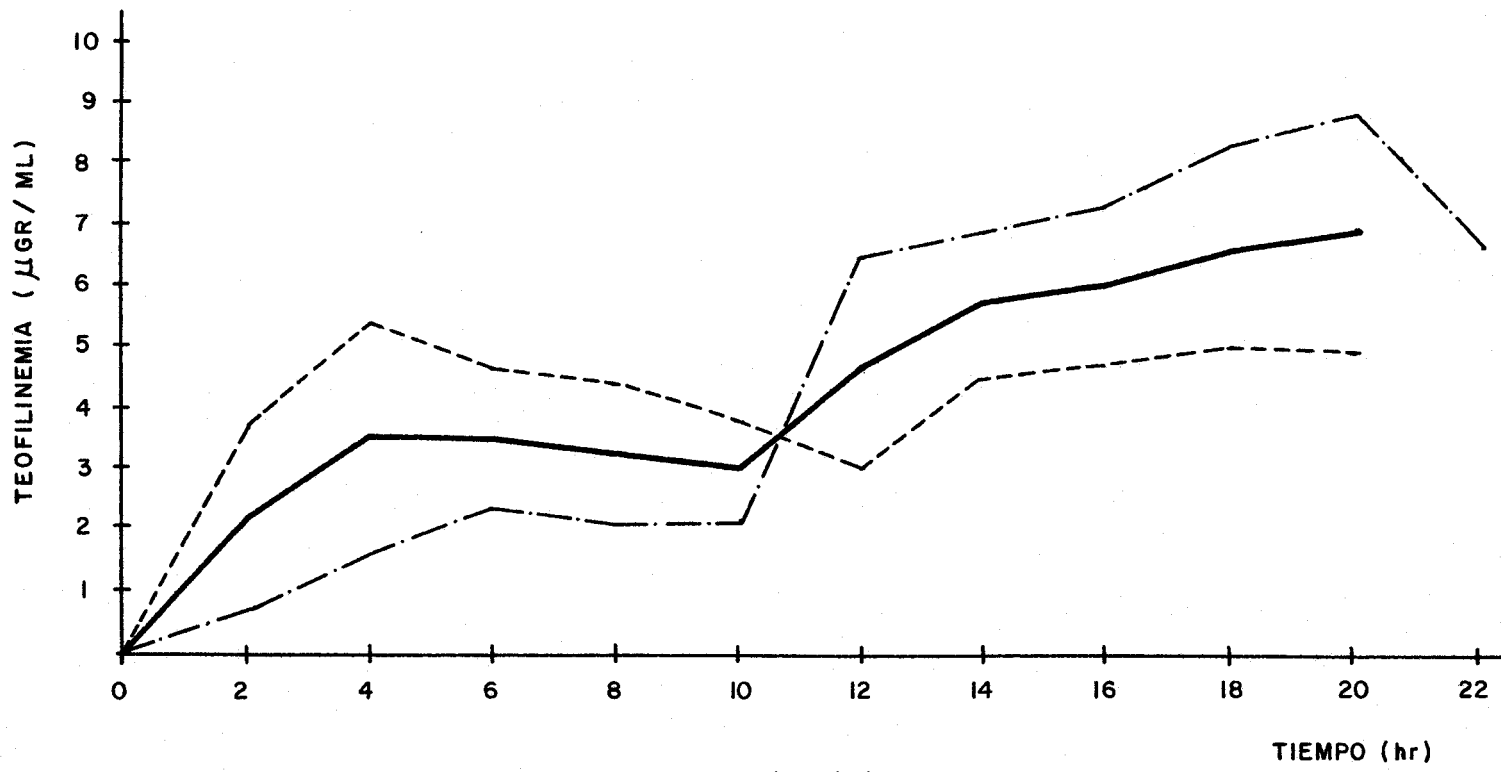


Figura 18.- Curvas de Dia y Noche (12/2) en el primer dia de tratamiento con el preparado II.

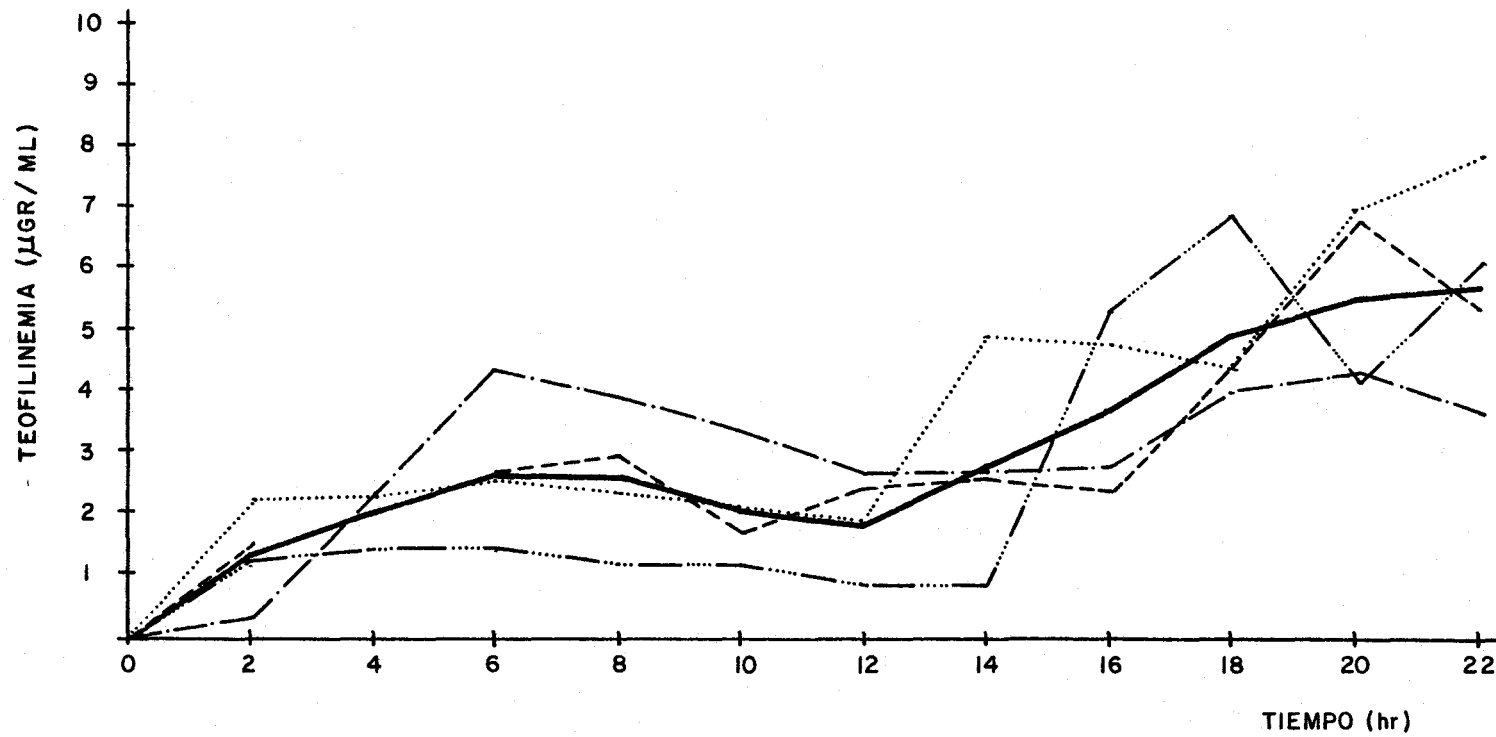


Figura 19.- Curvas de Dia y Noche (12/2) en el primer dia de tratamiento con el preparado IV.

3.2.3.- RESULTADOS DE LAS CURVAS DE DIA (6/2 y 4/3)

3.2.3.1.- DESCRIPTIVA

Se estudian en este apartado las curvas de 70 pacientes cuyas características se describen en el apartado 3.2.1 (Pag-164-188), y cuyas curvas se pueden ver en la Fig. 15 (Pag-169 a 188).

Los primeros seis puntos de las curvas de día y noche - también se incluyen dentro de este estudio de curvas de día.

Los pacientes se agrupan según el preparado administra- do y la dosis (estandar ó individualizada).

En la Tabla 26 , se muestran los 6 grupos de pacien - tes establecidos (Dosis estandar con preparados II y IV y do - sis individualizadas con preparados II,III,IV y V) indicando el N° de pacientes que componen cada uno, sus edades, requeri - mientos, dosis y niveles medios alcanzados, diferencia pico - valle y hora de pico de sus curvas. (Se indica la media \pm - desviación estandar, entre parentesis limites máximo y míni - mo).

En las figuras 20,21,22,23,24 y 25,se muestran las cur - vas (media de teofilinemia en cada hora y desviación estan - dar) correspondientes a cada grupo.

En conjunto, no aparecen diferencias significativas en-

tre los distintos preparados para los valores medios de la di
ferencia p-v ni la hora de pico.

	<u>Nº Casos</u>	<u>Edad</u>	<u>Req (p.i)</u>	<u>Dosis/día</u>	<u>Niv. Medio</u>	<u>Dif p-v</u>	<u>Hr. Pico</u>
A.- Prep. II Prot. I	26	41 ⁺ 18'3 (8-76)	11'9 ⁺ 3'3 (7'1-20)	484 ⁺ 49'5 (350-500)	8'3 ⁺ 2'5 (4'1-14'6)	4'8 ⁺ 1'9 (1'8- 9'6)	4'6 ⁺ 2'2 (0-10)
B.- Prep. IV Prot. I	13	34'9 ⁺ 20 (8-46)	12'9 ⁺ 3'8 (7'5-18'9)	472'6 ⁺ 92'3 (256-512)	7'9 ⁺ 2'5 (4-10'5)	3'9 ⁺ 1'7 (1'6-7'7)	4'4 ⁺ 1'2 (2- 6)
C.- Prep. II Prot. II	3	28 ⁺ 21'2 (12-58)	13'3 ⁺ 4'7 (7'3-18'8)	650 ⁺ 216 (350-850)	12'3 ⁺ 4'3 (8'3-18'3)	5'8 ⁺ 1'5 (3'7-7'2)	3'3 ⁺ 0'9 (2-4)
D.- Prep. III Prot. II	14	25'07 ⁺ 11'9 (8-48)	14'5 ⁺ 3'4 (9'8-20)	714'3 ⁺ 172'6 (500-1.200)	12'6 ⁺ 4'7 (2'7-19'5)	5'2 ⁺ 1'27 (3'3-7'3)	5 ⁺ 2'6 (0-8)
E.- Prep. IV Prot. II	6	28 ⁺ 11'6 (15-42)	12'3 ⁺ 2 (9'2-16)	682 ⁺ 176 (384-897)	13 ⁺ 4'1 (7'7-19'4)	5'4 ⁺ 3'6 (1'3-12'2)	4 ⁺ 2'3 (2-8)
F.- Prep. V Prot. II	8	16'5 ⁺ 11'7 (8-44)	18'7 ⁺ 4'2 (13'8-27)	622'5 ⁺ 155 (450-850)	12'2 ⁺ 3'9 (8'3-19'6)	5'9 ⁺ 2'7 (1'9-10'1)	4'6 ⁺ 2'3 (2-9)

TABLA 26.

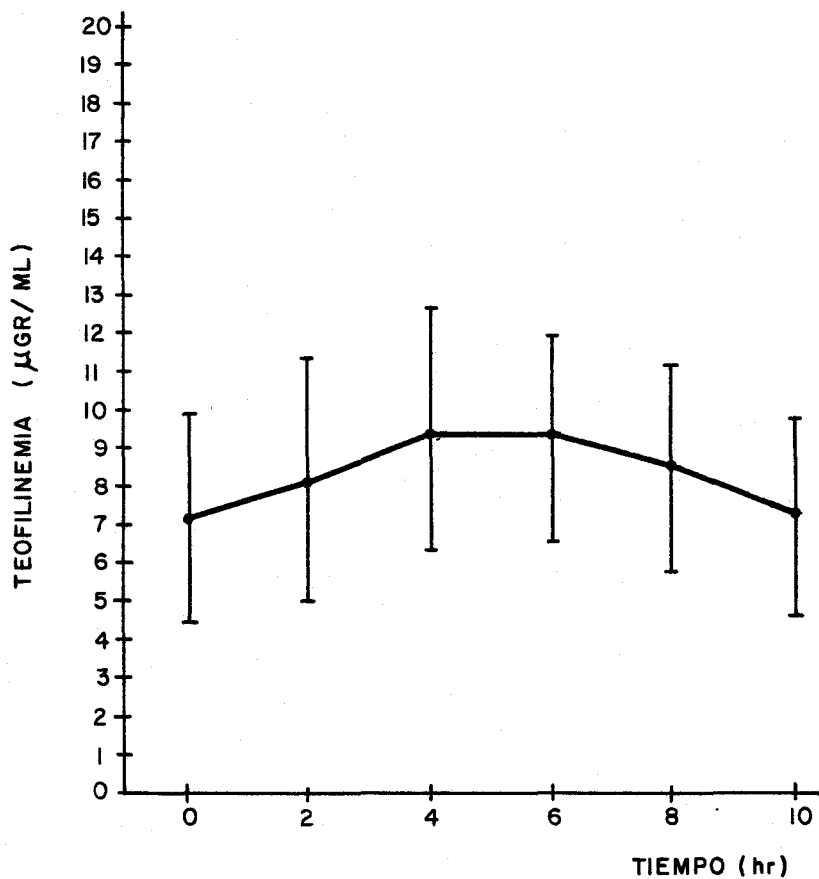


Figura 20.-PREPARADO II-PROTOCOLO I

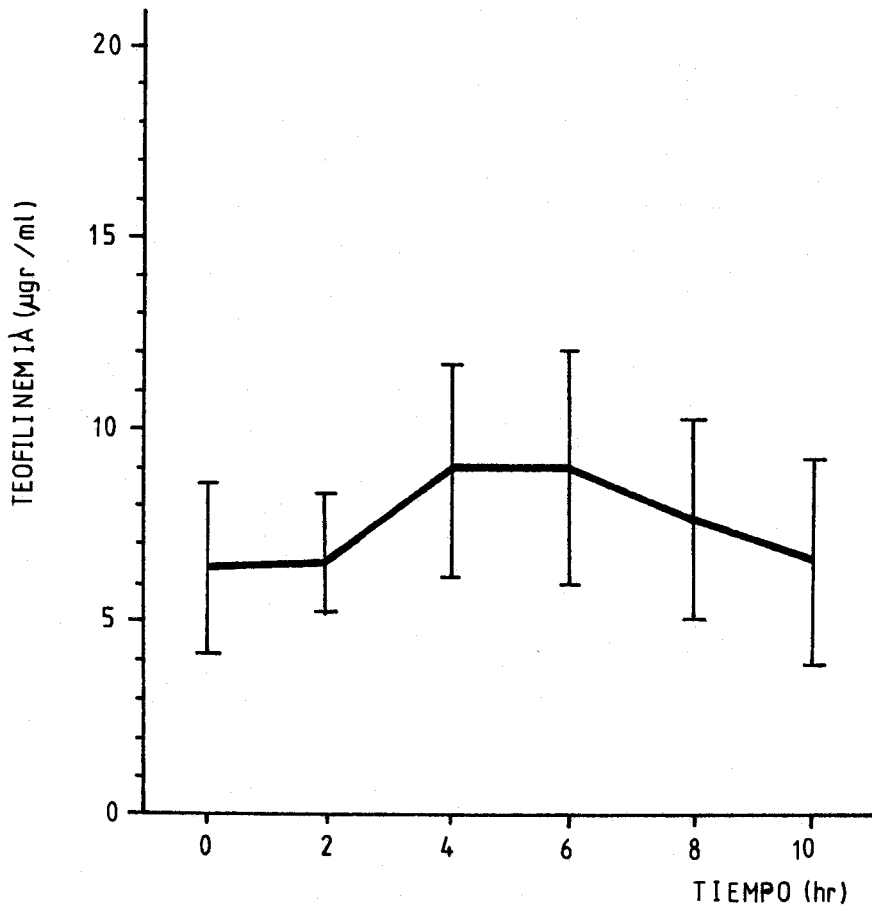


Figura 21.- PREPARADO IV-PROTOCOLO I.

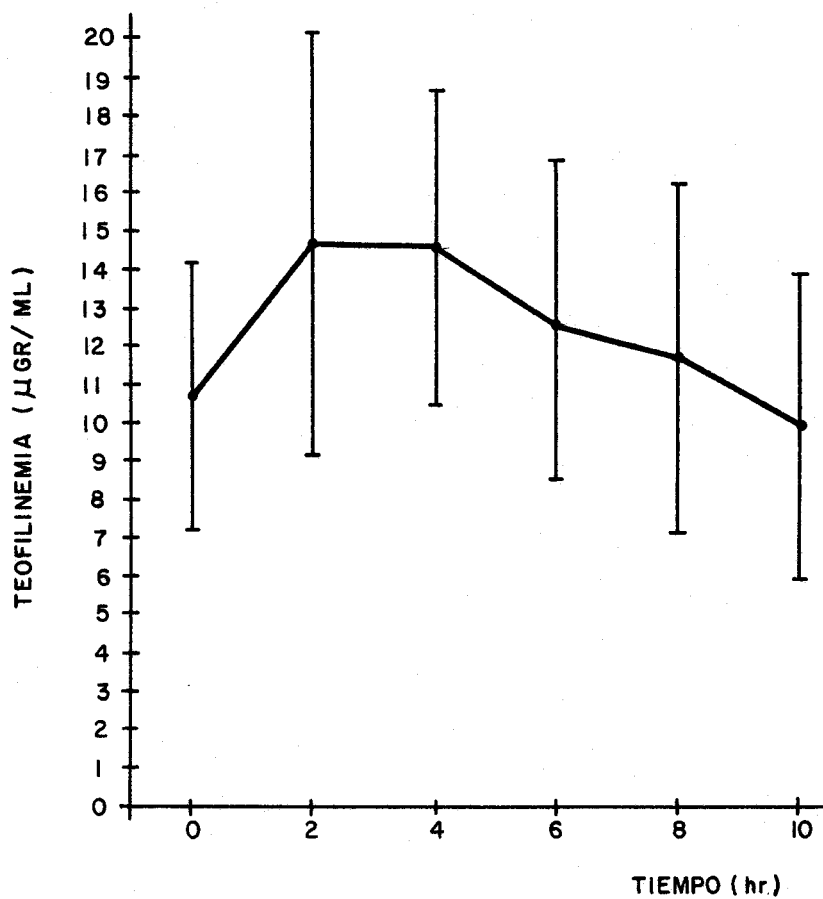


Figura 22.- PREPARADO II - PROTOCOLO II.

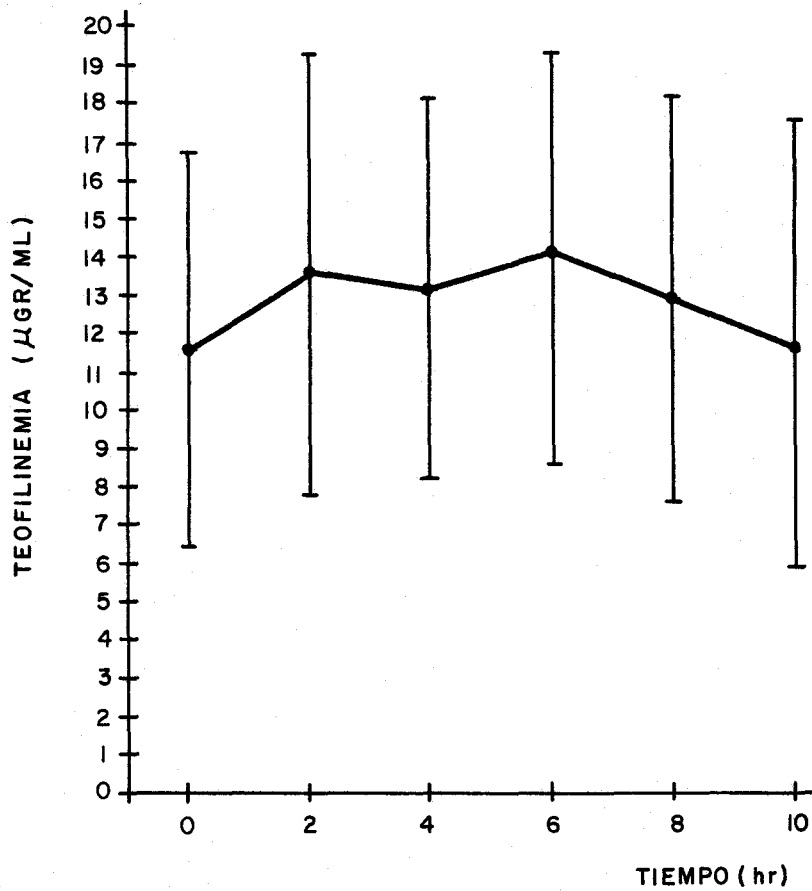


Figura 23.-PREPARADO III-PROTOCOLO II.

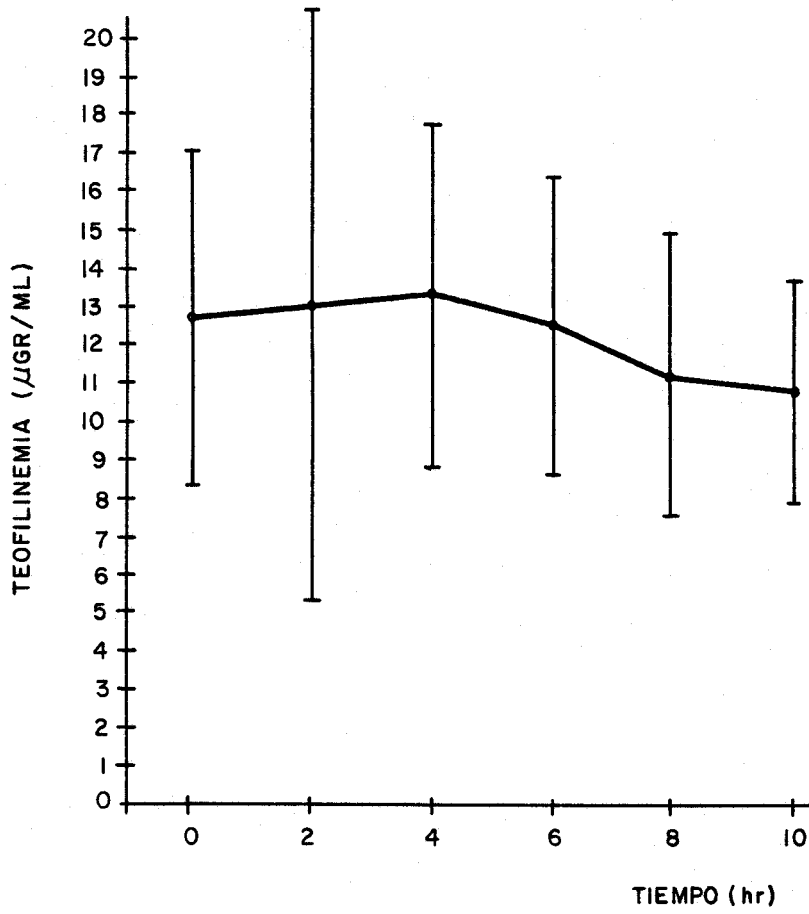


Figura 24.-PREPARADO IV - PROTOCOLO II.

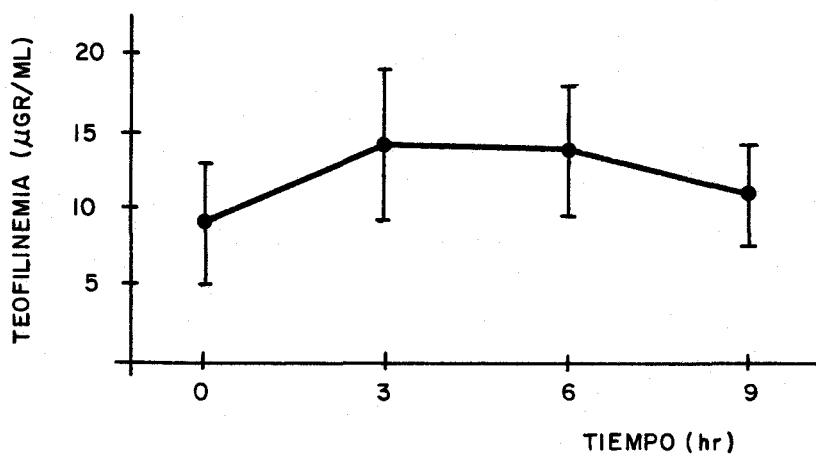


Figura 25.-PREPARADO V-PROTOCOLO II.

3.2.3.2.- ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE TRES PARAMETROS DE-
LAS CURVAS Y LOS REQUERIMIENTOS Y EDAD DE LOS PA-
CIENTES.

En este apartado se estudiaron las posibles correlaciones entre tres parámetros básicos de las curvas (Diferencias pico-valle, hora de pico y nivel medio) y los requerimientos y edad del paciente).

Estudiando todo el conjunto de curvas se encontró una buena correlación ($r = 0'493$) entre diferencia pico-valle y el nivel medio de las curvas ($p < 0'01$). Ninguna otra correlación en parámetros de curvas entre si ó entre algún parámetro de los citados y los requerimientos ó la edad, resultó significativo.

Tambien se encontró buena correlación ($r = 0'416$ y $r = 0'496$), entre diferencia pico-valle y nivel medio, con $p < 0'01$, cuando estudiamos los dos grupos (Protocolo I y Protocolo II), por separado pero tampoco aparecieron las otras correlaciones significativas.

3.2.3.3.- CURVAS SEGUN HORA DE PICO

En este apartado se estudian las curvas según su hora de pico. Esto puede tener gran importancia a la hora de establecer cual es la hora u horas a las que debemos extraer sangre para determinar los niveles pico de teofilinemia.

La Tabla 27, muestra el número y porcentaje de curvas que tienen su pico a una determinada hora.

En la mayor parte de los pacientes tratados con el preparado V, se determinaron curvas de cuatro puntos con extracciones cada 3 hr.

Dado que no hay correlación significativa entre hora de pico y nivel medio u otros parámetros (Edad, dif. pico-valle y requerimientos), como se indica en el apartado 3.2.3.2 - se muestran todas las curvas de un mismo preparado juntas, in dependientemente del protocolo de dosificación.

(TABLA 27, Página siguiente)

Si tomamos una sola determinación plasmática a la 5ª hora para conocer el pico de teofilinemia y asumimos que habremos realmente determinado el pico si este se encuentra entre la 4ª y 6ª hora (ó la 3ª y 6ª hora, en el caso del preparado V), llegaríamos a una conclusión equivocada en un tanto por ciento de individuos.

Según los resultados de la Tabla 27 y lo anterior -

Hora de Pico	0	2	3	4	6	8	9	10
Preparado II	1 (3'4%)	6 (20'7%)		11 (37'9%)	8 (27'6%)	2 (6'9%)		1 (3'4%)
Preparado III	2 (14'3%)	1 (7'1%)		2 (14'3%)	6 (42'8%)	3 (21'4%)		
Preparado IV		4 (22'2%)		8 (44'4%)	5 (27'7%)	1 (5'5%)		
Preparado V		2 (25 %)	2 (25 %)		3 (37'5%)		1 (12'5%)	

TABLA 27. .- Número de curvas para cada preparado con determinada hora de pico.

mente expuesto, nos equivocaríamos al establecer el nivel del pico determinando los niveles a la 5ª hora en los siguientes individuos según preparado: 24'6% (Prep. II), 42'8% (Prep III), 27'7% (Prep. IV) y 37'5% (Prep. V). En total se rían (independientemente del preparado) un 34'8% de equivocaciones que abarca a más de un tercio de los pacientes.

Por último, mostramos las curvas tipo, según hora de pico (Fig. 26) y características de cada una (N° de pacientes, nivel medio, diferencia pico-valle, requerimientos y edad), en el fármaco que tomaron mayor número de pacientes -

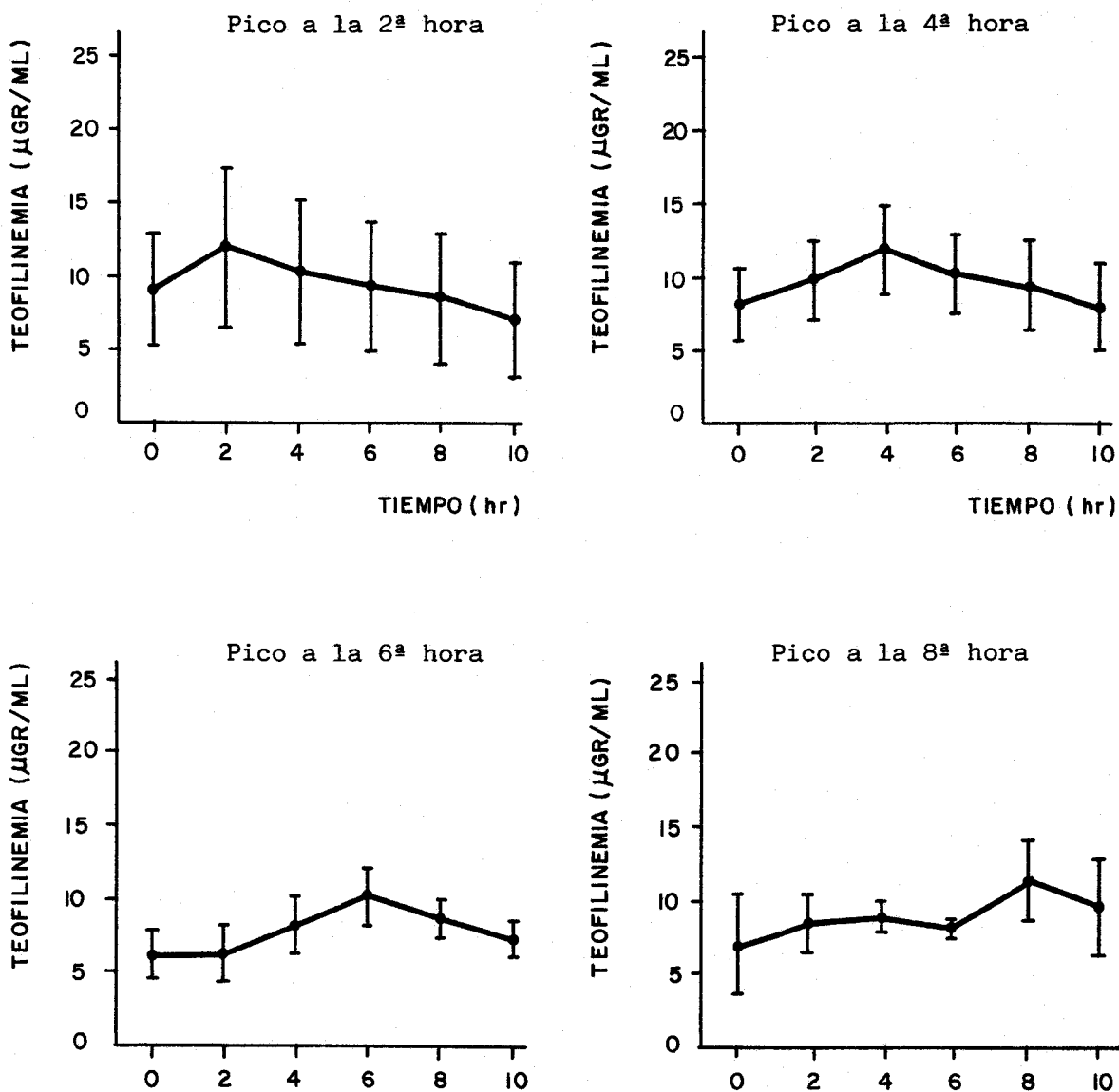
(Prep. II en tabla 28).

	<u>2ª Hr</u>	<u>4ª Hr</u>	<u>6ª Hr</u>	<u>8ª Hr</u>
Nº de Pac.	6 (20'7%)	11 (37'9%)	8 (27'6%)	2 (6'9%)
Niv. Medio	9'2 ⁺ -4'6	9'5 ⁺ -2'8	7'7 ⁺ -1'4	8'65
Requerim.	14'3	11'9	10'9	9'4
Edad	23'3 ⁺ -14'5	39'3 ⁺ -16	50 ⁺ -16	58 ⁺ -13

TABLA 28 .: Caracteristicas de los pacientes con curvas agrupa -
das por hora de pico.

FIGURA 26

Curvas de los pacientes que toman preparado II agrupados segun la hora del pico de niveles de teofilinemia.



3.2.3.4 - CAMBIO DE LA MORFOLOGIA DE LA CURVA DE NIVELES DE TEOFILINA AL CAMBIAR LA DOSIS.

En muchos de los pacientes en los que determinamos las curvas de niveles plasmáticos de teofilina, fué necesario un reajuste de dosis . En este apartado revisamos a aquellos pacientes que despues del reajuste de dosis (en este caso -- fué aumento en todos ellos) se deterninan los niveles plasmáticos en mas de un punto de tal modo que se puedan comparar los perfiles plasmáticos antes y despues del aumento de dosis

En la figura 27 , se muestran los puntos comparables de niveles plasmáticos antes y despues de aumentar la dosis. Los puntos determinados tras la administración de dosis bajas se representan con lineas continuas y con linea discontinua los correspondientes a la dosis alta.

En la Tabla 29 , se muestran los niveles plasmáticos alcanzados y con ambas dosis y las horas a las que estos habían sido tomados. Tambien se indican las dosis administradas (dosis diaria total) siendo la dosis inicial la que corresponde a la primera curva y la final a la segunda. En otra columna se muestran el preparado y el paciente al que corresponde. En la columna con título Cambio de Curva se indica si ha cambiado o no la morfología de la curva de teofilinemia.

En total se estudiaron 21 pacientes y la morfología varió en 11 de ellos. Mientras la relación de pacientes cuya

curva cambia de morfología para el preparado IV es de 6/7 ---
es decir muy alta, para otros preparados es bastante pequeña--
por ejemplo 2/8 para el preparado III.

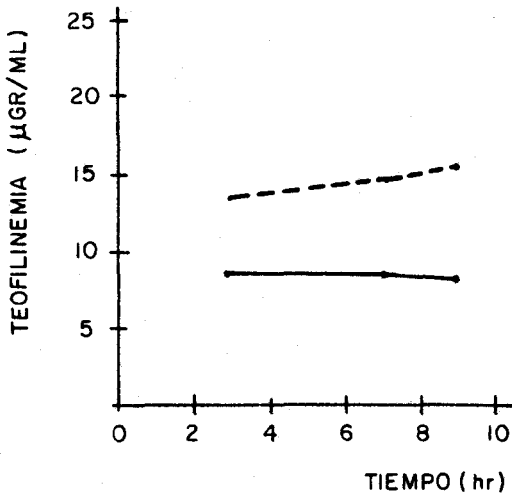
TABLA 29.- Niveles de teofilina con diferentes dosis en pacientes particulares.

Nº	P	Prep	Dosis Inic.	Dosis Final	Cambio Curva	Horas	Niveles 1ª	Niveles 2ª
18	IV		512	641	Si	3ª,7ª,9ª	8'7- 8'6- 8'3	13'6-14'8-15'7
31	IV		769	1.025	Si	3ª,7ª,9ª	12'6-10'4-16'2	20'8-30 -30'2
32	IV		256	512	Si	3ª,7ª,9ª	8'9-11'4-10'8	18'8-16'4-13'7
38	IV		512	769	Si	3ª,7ª,9ª	6'7- 8'3- 6'6	17 -15'7-12'5
83	IV		641	1.025	Si	0ª,5ª	5 - 6'2	20'3-17'8
98	IV		512	641	NO	0ª,5ª	8'6- 8'2	11'4-10'6
99	IV		512	769	Si	0ª,5ª	4'6- 5'1	11'7-10'6
12	II		500	850	Si	7ª,9ª	7'4- 7'1	13'7-22
17	II		500	675	NO	3ª,7ª,9ª	9'8- 7'9- 7'3	13'2- 9'6- 8'6
33	II		500	850	Si	3ª,7ª,9ª	9'5-11 - 9'6	26'7-24 -25'3
41	II		500	850	Si	3ª,7ª,9ª	8'4-10'2- 8'7	16'1-14'2-12'1
43	II		500	1.000	NO	3ª,7ª,9ª	12'2- 9'1- 5'5	21'5-17'8-16'4
52	II		500	925	NO	3ª,7ª	8'1- 9'4	22 -23'2
61	III		400	500	NO	0ª,5ª	8'4-10'6	13'1-14'7
66	III		600	700	NO	0ª,5ª	8'4-12'3	10'6-13'3
78	III		600	800	NO	0ª,2ª	7'3- 8'3	8'4- 9'4
89	III		900	1.200	NO	0ª,5ª	6 - 9'7	12'3-14
92	III		600	1.000	Si	0ª,5ª	0'7- 3'3	9'8- 9'9
105	III		200	300	Si	0ª,5ª	5'4- 6'7	8'8- 8'5
64	V		400	800	NO	0ª,5ª	4'4- 5'4	18'6-20
71	V		850	1000	NO	0ª,6ª	7'6- 9'5	9'9-13'9

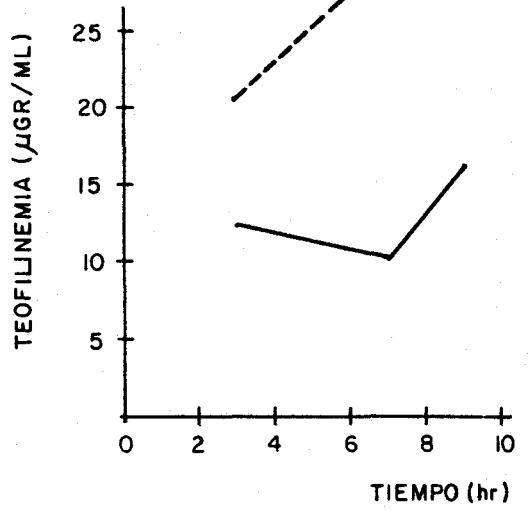
FIGURA 27

Preparado IV

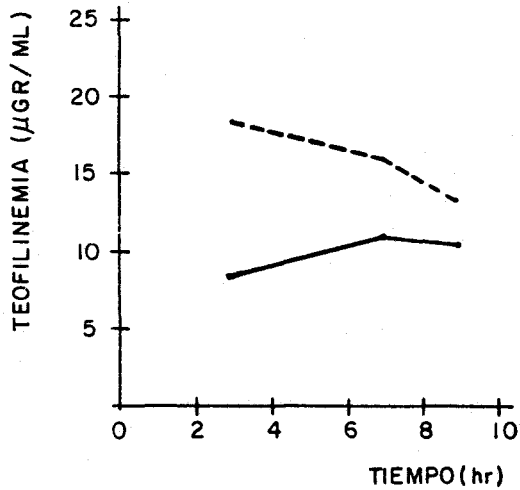
Paciente N° 18



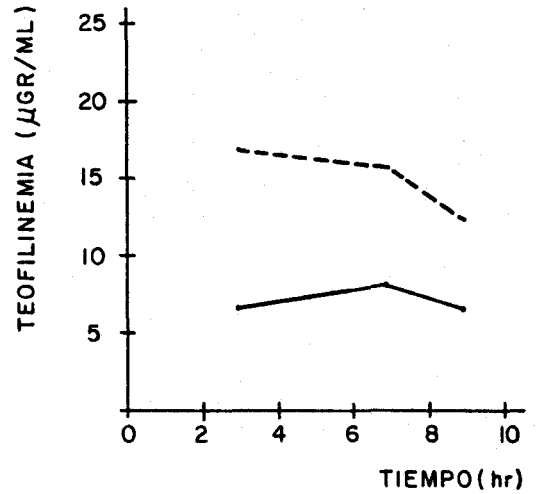
Pac. N° 31



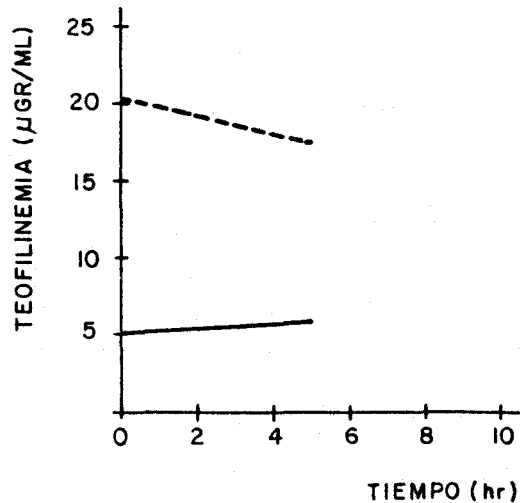
Paciente N° 32



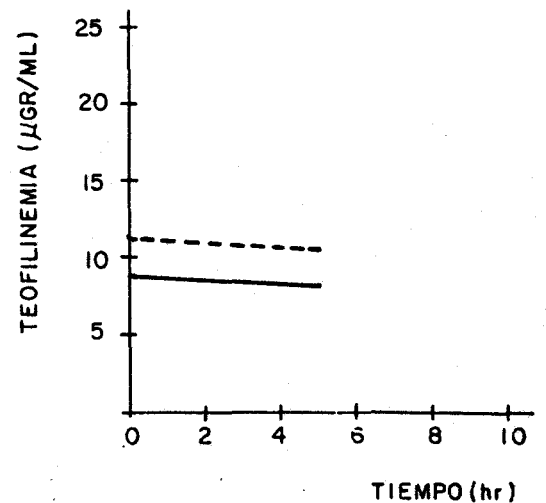
Paciente N° 38



Paciente N° 83



Paciente N° 98



Preparado II :

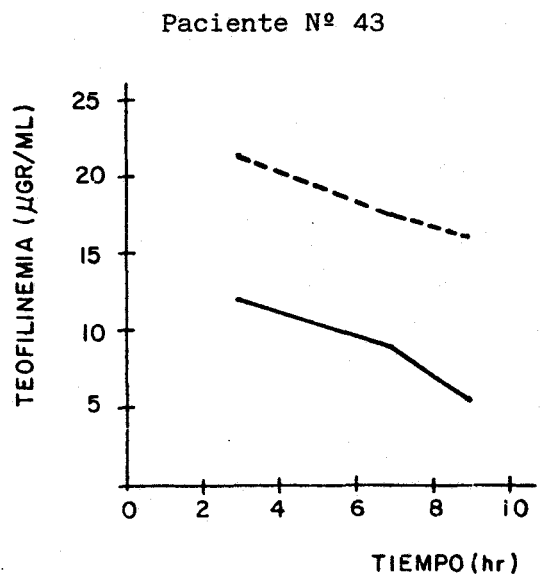
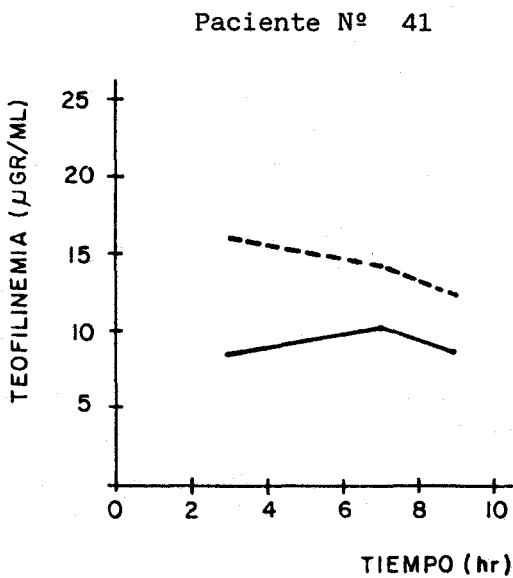
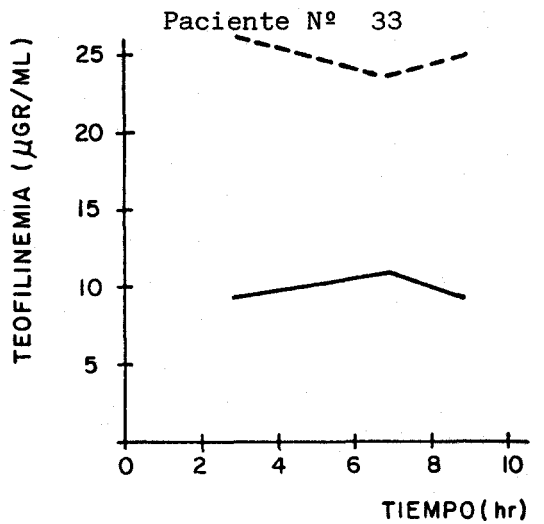
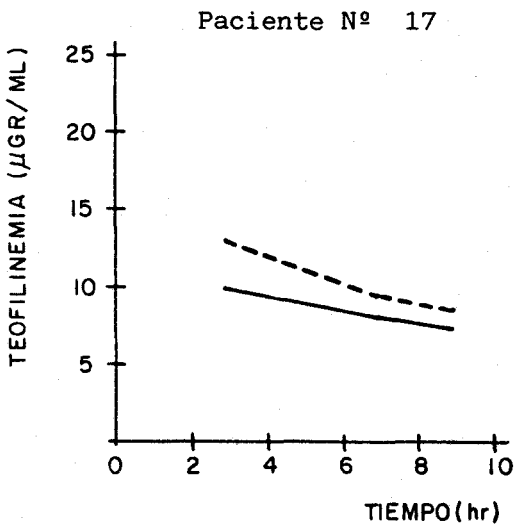
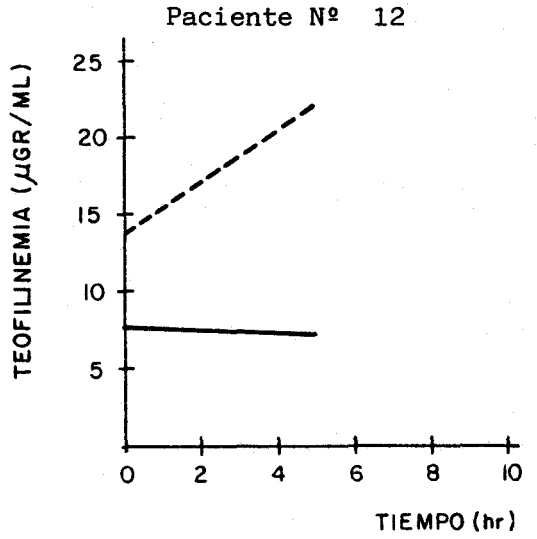
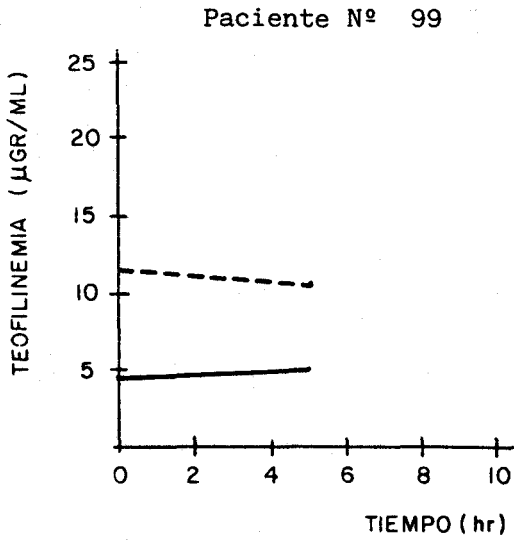


FIGURA 27 (Cont.)

Preparado III:

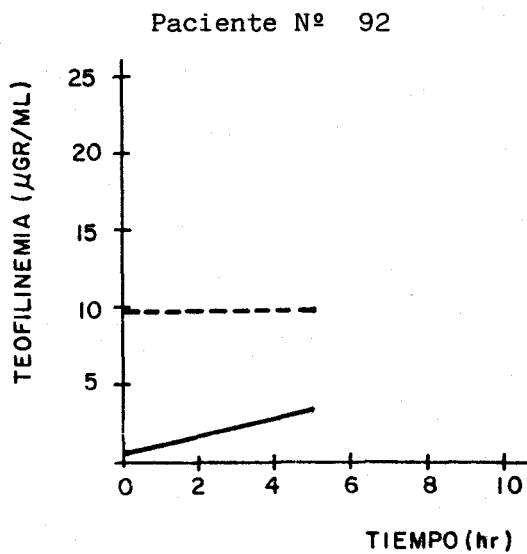
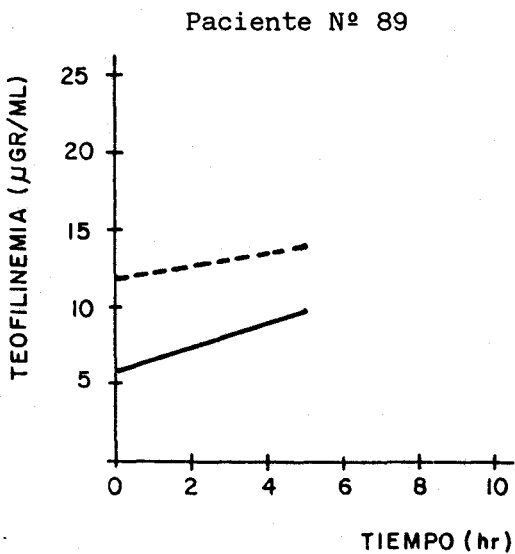
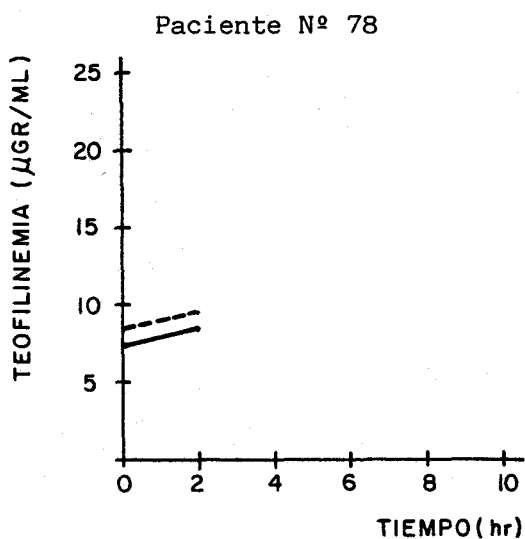
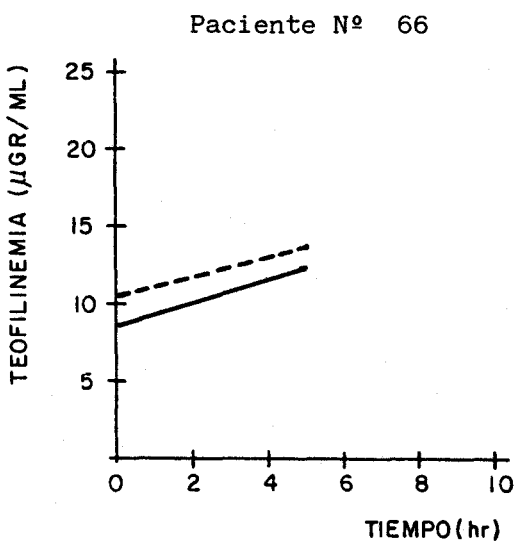
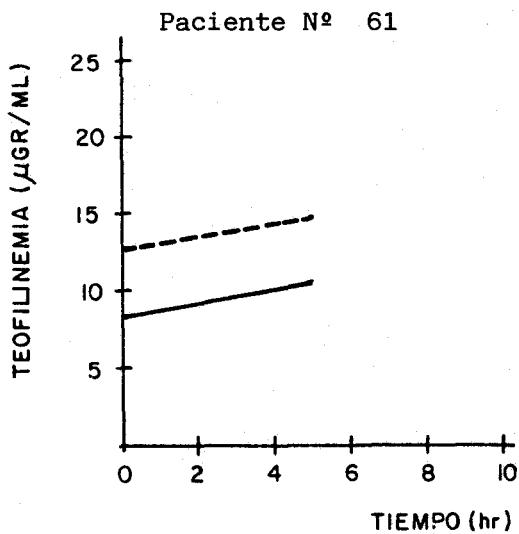
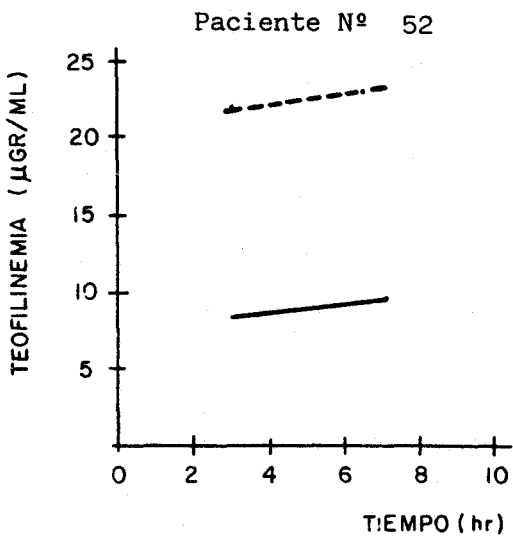
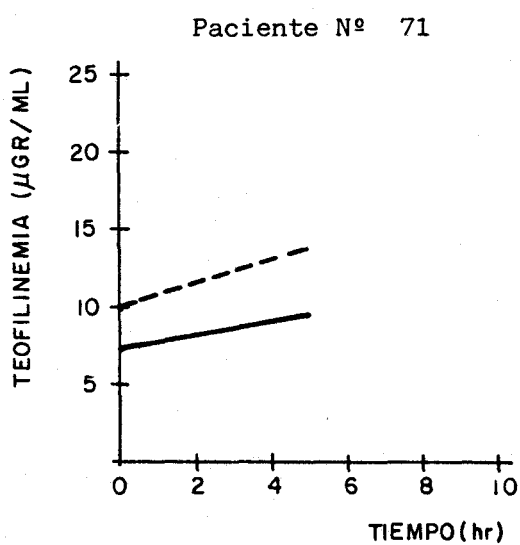
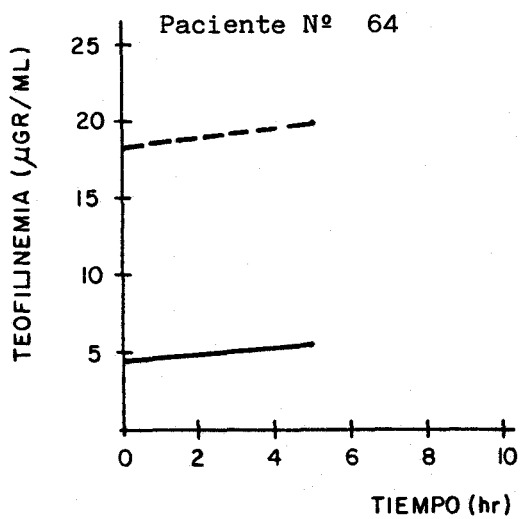
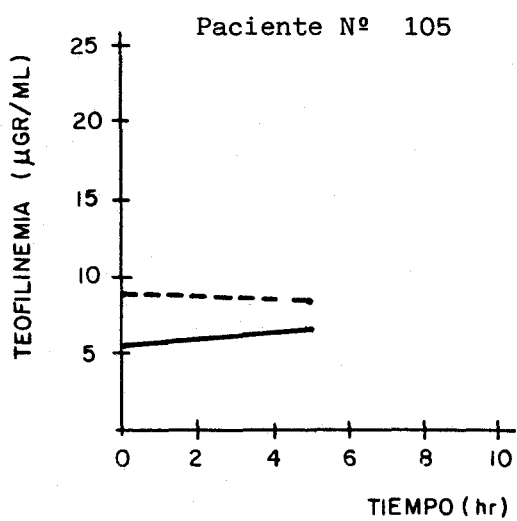


FIGURA 27 , (Cont.)

Preparado V:



DISCUSSION

4.1.- ESTUDIO POR PROTOCOLOS.

4.1.1. EVOLUCION CLINICA Y ESPIROMETRICA Y SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO.

MONITORIZACION. :

En el primer protocolo se utilizaron de entrada las dosis recomendadas por los laboratorios. Como ya esperábamos, fueron insuficientes y sólo 7 pacientes alcanzaron niveles terapéuticos. El nivel medio alcanzado en el pico fue de $8'4 \pm 4'1$ mcgr/ml.. Sólo 6 pacientes evolucionaron favorablemente y la media de los valores espirométricos no cambió.

Tras el ajuste de la dosis, 19 pacientes alcanzaron niveles terapéuticos en la 2ª revisión. Cuatro abandonan por efectos secundarios, 7 tuvieron niveles altos y 4 tuvieron niveles bajos. El nivel medio de teofilinemia en el pico fue de $17'9 \pm 5'2$ mcgr/ml.. Se produce una espectacular mejoría espirométrica (gran aumento del FVC y del FEV1) y 20 pacientes (58%) evolucionan favorablemente.

En la 3ª revisión, 6 de 10 pacientes alcanzaron niveles terapéuticos, el nivel medio fue de $12'8 \pm 4'5$ mcgr/ml y 7 pacientes (70%) evolucionaron favorablemente.

La espirometría en la 1ª visita era patológica en 93% de los pacientes y grave en el 52% de ellos. La alteración predominante era restrictiva. Como se puede ver el FVC y el FEV1 estaban muy disminuidos en la 1ª visita.

La mejoría espirométrica coincidió con la consecución de niveles terapéuticos de teofilina. Los datos referentes a la evolución durante el protocolo I se pueden ver en la tabla 6.7 (pag. 136).

En la 1ª revisión del grupo de pacientes incluidos en el protocolo II, 26 pacientes (42'6%) alcanzaron niveles terapéuticos. El nivel medio en el pico fue de $13'1 \pm 6'1$ mcgr/ml.. Se produce ya mejoría espirométrica y 26 pacientes evolucionan favorablemente. Otros 26 pacientes, asintomáticos en la 1ª visita, permanecen asintomáticos. Otros 7 pacientes evolucionan mal. Dos pacientes no toleran la teofilina a las dosis administradas y deben abandonar el estudio.

En la 2ª revisión de monitorización, 16 pacientes (59%) alcanzaron niveles terapéuticos, 6 debieron retirarse por efectos secundarios (no toleraron teofilina a dosis terapéuticas) y 5 tienen niveles inadecuados (en 1 niveles altos y en 4 niveles bajos).

La espirometría se realiza en los 21 pacientes que no se habían retirado. Se produce mejoría respecto a la 1ª visita y respecto a la 1ª revisión. El nivel medio en el pico es de $12'7 \pm 4'6$ mcgr/ml.. Dos pacientes presentan mejoría clínica (total en 10 de ellos) y 8 pacientes que estaban asintomáticos en la 1ª visita permanecen sin síntomas. Sólo 1 paciente evoluciona mal.

De los 16 pacientes considerados con niveles terapéuticos, 3 no alcanzaban el rango terapéutico teórico, sin embargo, su evolución fue excelente indicando que se puede producir eficacia clínica con niveles por debajo de 10 mcgr/ml. en algunos pacientes.

De los 5 pacientes en los que la dosis se ajusta en la 2ª revisión, sólo 1 puede llevar a cabo el ajuste tal y como se había establecido. Los otros 4 presentan efectos secundarios al aumentar la dosis y deben abandonar el estudio. La evolución de los pacientes del protocolo II se muestra en la tabla 8, (pag 141-2).

De lo expuesto anteriormente se deduce que la mayoría de los pacientes experimentan mejoría clínica y espirométrica cuando los niveles de teofilina se encuentran dentro del rango terapéutico teórico (10 - 20 mcgr/ml.).

Sin embargo, algunos pacientes presentan una acusada mejoría clínica y espirométrica cuando los niveles de teofilina son inferiores al límite bajo del rango terapéutico (1 paciente mejoró totalmente con niveles de teofilina del orden de 6 mcgr/ml.). Otros pacientes no presentan ninguna mejoría con niveles de teofilina teóricamente terapéuticos (en la zona baja del rango terapéutico) y mejoran sin embargo, cuando se elevan los niveles de teofilina (en la zona alta del rango terapéutico).

En la revisión bibliográfica realizada pudimos comprobar que no todos los autores encuentran el inicio de la eficacia terapéutica y la mejoría espirométrica a partir de los mismos niveles plasmáticos de teofilina.

En 1957, Turner-Warwich (207) encuentra que el mínimo nivel de teofilina para conseguir eficacia broncoespasmolítica, es de 10 mcgr/ml..

Posteriormente otros autores encuentran similares resultados. Los niveles mínimos para conseguir eficacia clínica máxima oscilan entre 8 y 20 mcgr/ml. para Jenne, et al (132).

Neijens, et al. (208) encuentran una tímida mejoría clínica cuando los niveles oscilan entre 5 y 10 mcgr/ml. que se consolida cuando los niveles superan los 10 mcgr/ml.

Vozech, et al. (209) encuentran que tanto la mejoría clínica como espirométrica son más acusadas con niveles de teofilina de 20 mcgr/ml. que cuando estos son de 10 mcgr/ml. en 20 pacientes tratados de crisis agudas de asma.

La espirometría mejora linealmente con el aumento de la teofilinemia (208) (94). Algunos autores encuentran mejoría de la resistencia de vías aéreas con niveles de teofilina muy bajos. Nicholson, et al. (95) encuentran alguna mejoría de la resistencia de las vías aéreas a partir de niveles de teofilina en sangre total de 2 mcgr/ml. y mejoría to-

tal con niveles de 8 mcgr/ml..

Ahrens (210) encuentra una mejoría del 30% en la resistencia de vías aéreas con teofilinemas de 6 mcgr/ml. - que se hacen más pronunciadas cuando los niveles de teofilina aumentan.

Nuestros resultados, por tanto, coinciden con los - de la mayoría de los autores en cuanto a los niveles de teofi-lina necesarios para producir mejoría clínica y espirométrica.

SEGUIMIENTO.

Un total de 30 pacientes incluidos en el protocolo II son seguidos a partir de la conclusión de la monitoriza---ción (tabla 8 .7, pag.141 - 142). Sólo 20 pacientes lle--gan a la 4ª revisión ya que 7 se retiran por propia voluntad- y 3 deben abandonar el estudio por la aparición de efectos se-cularios.

Tanto la mejoría clínica como espirométrica se con- solidan a lo largo de todo el seguimiento. Cuatro pacientes - alérgicos al polen que en años anteriores habían tenido fuer- te sintomatología durante la primavera, no presentaron sínto- mas de broncoespasmo durante el seguimiento (el seguimiento- de estos pacientes se realizó durante la primavera).

La teofilina, por tanto, resultó eficaz como trata- miento continuo o profiláctico del asma en el 85% de los pa--

cientes. El 70% se mantuvieron totalmente asintomáticos con teofilina de liberación retardada como único tratamiento.

Resultados similares a los nuestros son aportados por otros autores.

Bundgaard, et al. (221) encuentran buenas respuestas en 28 de 32 (85%) asmáticos adultos durante el tratamiento continuo con un preparado de teofilina de liberación controlada.

Otero, et al. (212) encuentran mejoría progresiva, del FEV1, que aumenta en cada revisión, en 95 asmáticos tratados con teofilina a lo largo de 6 meses.

También Wiesman (97) y Schindl, et al. (213) encuentran que la aminofilina de liberación controlada (preparado IV de nuestro estudio) resulta eficaz en el tratamiento continuo del asma del adulto.

La eficacia de la teofilina en el tratamiento continuo del asma también ha sido demostrada en niños en edad escolar (214)(137), sin embargo, Loftus y Prince (215) sólo encuentran buena respuesta en 12 de 27 niños preescolares estudiados (44'4%).

NIVELES MEDIDOS EN LA 4ª Y 5ª REVISIONES

En la 4ª y 5ª revisiones los niveles de teofilina fueron determinados en 13 pacientes. Sólo valoraremos, sin embargo los niveles en 10 de ellos en que las tomas fueron realizadas a la misma hora y con el mismo preparado y dosis que en la monitorización.

En conjunto no hubo diferencias significativas entre los niveles medidos en la monitorización y en la 4ª y 5ª revisiones.

La variabilidad media fue pequeña (23'2%), oscilando entre aumentos del 49% y disminución de 43%.

En niños es frecuente que se produzcan cambios en el aclaramiento de teofilina cuando se miden con intervalos que oscilan entre 1 mes y 1 año (135) (136) (138) (139).

Según Wyatt, et al. (137), los cambios en el aclaramiento de teofilina coinciden en los niños con periodos de rápido crecimiento.

En nuestro grupo, sin embargo, sólo había un niño. La edad osciló entre 13 y 40 años siendo la media 24'7 años.

Jusko, et al. (140) estudian el aclaramiento de teofilina en 200 adultos y encuentran que este no varía con el uso crónico de teofilina. Por otra parte los requerimientos

no varían con la edad entre los 16 y 45 años (ver tabla 8, , pag. 141-2).

Por estas razones pensamos que los cambios en los niveles de teofilina no deben interpretarse como cambios en los requerimientos del fármaco. Probablemente se deben a la variabilidad de absorción que ha sido bien documentada en pacientes que toman preparados retard de teofilina (216) (217).

4.1.2 .- EFFECTOS SECUNDARIOS

Hendeles y Weinberger (105), distinguen tres clases de efectos secundarios. Aquellos que aparecen al principio del tratamiento, no se relacionan directamente con los niveles -- plasmáticos y desaparecen en las primeras semanas, los denominados efectos secundarios "Cafeina Like" y consisten en estimulación leve del sistema nervioso central (nerviosismo, cefalea, insomnio), náuseas y otros.

Estos mismos autores hablan de otros efectos secundarios más severos que aparecen cuando los niveles exceden el límite alto del rango terapéutico (20 mcgr/ml) (náuseas, vómitos, diarrea, irritabilidad, insomnio....), y de otros -- más graves que aparecen con niveles de teofilina más altos -- (hiperglucemia, hipotensión, arritmias, convulsiones, daño cerebral y muerte).

Otros autores indican también que los efectos secundarios transitorios, "Cafeina Like" o menores (según diferentes autores), no se relacionan con los niveles plasmáticos de teofilina (193)(186), mientras que la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios más severos aumentan con los niveles -- plasmáticos a partir de 15-20 mcgr/ml ((95)(108)(109)(110).

En nuestros pacientes, la teofilinemia raramente -- excedió los 20 mcgr/ml y la intensidad de los efectos secundarios fué leve o moderada. Podemos considerarlos, por tanto, --

como efectos secundarios menores.

En el Protocolo I la frecuencia osciló entre un 51% en la primera revisión y un 67.7% y un 70% respectivamente en la segunda y tercera revisiones. El nivel de teofilina en el pico fué de 8.4 ± 4.1 mcgr/ml en la 1ª revisión y de 17.5 ± 5.2 y 12.8 ± 4.5 mcgr/ml respectivamente en la segunda y tercera revisiones. Esto nos hace pensar que los efectos secundarios menores aparecen a partir de niveles plasmáticos de entre 8 y 10 mcgr/ml pero no se correlacionan directamente con los niveles a partir de este umbral. En este primer protocolo las revisiones se espaciaron por lo menos un mes entre cada una y los pacientes dejaron de tomar el fármaco entre cada revisión. Los pacientes no rellenaron un diario de síntomas como en el protocolo II y por eso la mayor parte de las molestias leves no fueron registradas.

En el segundo protocolo entre un 44% (2ª revisión) y un 72 y 80% (1ª y 3ª revisiones de monitorización) tuvieron algún efecto secundario, sin embargo en la mayoría de ellos los efectos secundarios fueron leves lo que indica que la administración del fármaco de forma progresiva (aumentos progresivos de las dosis), si no eliminan, por lo menos disminuye la gravedad de los efectos secundarios menores. La toma del fármaco no se interrumpió entre las revisiones en este segundo protocolo.

Ramsay , et al.(103) , encuentran toxicidad a partir de 9 mcgr/ml en adultos que tomaban un preparado retard de teofilina.El 37% de los pacientes con niveles de teofilina dentro del rango terapéutico para estos autores y el 50% de los pacientes en el estudio de Greening , et al.(218), presentaron efectos secundarios.

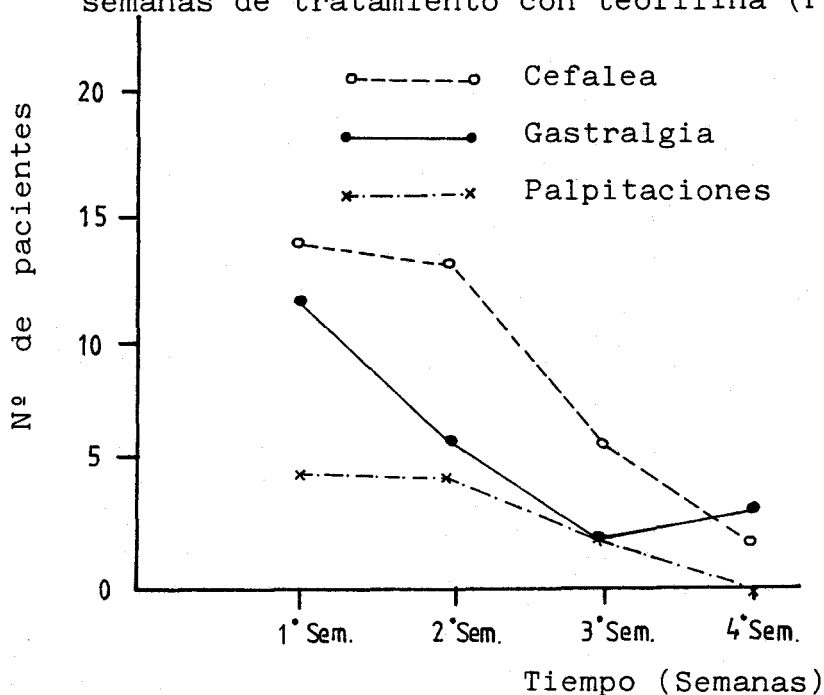
Por los datos obtenidos en el protocolo II , podemos ver como los efectos secundarios disminuyen una vez establecida la dosis de teofilina (es decir a lo largo del tratamiento continuo).

En 26 pacientes en los que se siguieron los efectos secundarios día a día (Tabla 15) podemos ver como la maxima frecuencia de efectos secundarios se produce en las dos primeras semanas y posteriormente disminuye rapidamente en la 3ª y 4ª semanas de tratamiento.

En los trabajos que hemos revisado tambien se observa esta transitoriedad de los efectos secundarios menores- (105)(211)(214).En nuestro estudio los efectos secundarios -- fueron infrecuentes y generalmente leves durante el seguimiento coincidiendo con los resultados de otros autores (214)(219).

En la figura 28 mostramos las frecuencias de tres efectos secundarios (cefalea,gastralgia y palpitaciones) a lo largo de las cuatro primeras semanas de tratamiento con teofilina segun lo expuesto para el protocolo II(datos de tabla 15).

Figura 28 .- Evolución de cuatro efectos secundarios (cefalea ,gastralgia y palpitaciones) en las primeras cuatro semanas de tratamiento con teofilina (Protocolo II)



La cefalea fué la molestia mas frecuente para am--
 bos protocolos tanto para la monitorización como para el se--
 guimiento. En la monitorización son mas frecuentes los efctos
 secundarios neurológicos (cefalea , inquietud , insomnio , ma
 reo , irritabilidad y temblor) que los digestivos (nauseas , -
 gastralgia , vómitos y diarrea) y practicamente no hay inci--
 dencia de efectos secundarios de otro tipo. Durante el trata--
 miento continuo se hacen mas frecuentes los efectos secunda--
 rios digestivos.

Entre los 15 pacientes que regresan en la dosis por

efectos secundarios podríamos distinguir dos grupos: en el primero de ellos en el que se regresa en la dosis por que está - tomando una dosis excesiva (se comprueba que los requerimientos son mas bajos a los esperados) y en los cuales el efecto secundario responsable es digestivo en 6 de 8 pacientes, y el segundo grupo de 7 pacientes que son especialmente sensibles a la teofilina y acaban abandonando el estudio por no tolerar niveles mayores a 10 mcgr/ml y el efecto secundario responsable es en todos ellos la cefaléa.

Destacan por tanto dos tipos de efectos secundarios que hacen regresar en la dosis que son los digestivos que a parecería cuando los niveles son altos y la cefaléa típica de los pacientes intolerantes. No queremos sacar conclusiones a - cerca de esto pero si indicarlo como posible objeto de posteriores estudios.

Sin contar los pacientes que abandonan el estudio - durante el seguimiento , vemos que cuatro pacientes del protocolo I y doce del protocolo II no admiten niveles plasmáticos de teofilina dentro del rango terapéutico.

Dado que en el protocolo I muchos pacientes abandonan el estudio por propia voluntad, consideramos que no se puede valorar el porcentaje de pacientes intolerantes a la teofilina.

En el protocolo II no es así y podemos decir que un 19'6 % de los pacientes son intolerantes a la teofilina.

En la literatura médica aparecen grandes diferencias en lo referente a este punto. Mientras Hendeles , et al. (193) encuentran que un 1% entre niños y un 4% entre adultos son intolerantes , Mome, et al. (219) encuentran un 30% de pacientes intolerantes en un estudio realizado sobre 30 adultos. Loftus , et al. (215) encuentran que un 30.7% de los niños -- preescolares son intolerantes a la teofilina.

Segun Bergner, et al. (220), el hecho de que un pa-ciente sea intolerante a un derivado xantínico no significa que lo sea a los demás de la misma manera. Jenne, et al. (132)- encuentran que pequeñas disminuciones de la dosis de teofilina pueden permitir la tolerancia a un preparado. Nosotros pudimos comprobar como algunos pacientes que eran en principio intolerantes a niveles por encima de 10 mcgr/ml , los toleraba-ban sin problemas despues de mantener niveles por debajo de este nivel durante algún tiempo. Pensamos, por tanto que si un paciente no tolera un preparado de teofilina debemos probar con otro y si aun así no tolera podemos probar con dosis baja-jas durante una temporada y probar despues si es posible hace-cer un aumento de la dosis.

4.1.3.- RENTABILIDAD DE DOS PROTOCOLOS DE MONITORIZACION.

Poco debemos discutir acerca de este tema. Ya hemos visto en el apartado correspondiente de resultados (3.1.3) -- que el protocolo II , que parte de dosis individualizadas es mas rentable que el protocolo I que parte de dosis estandar.

Sin embargo los ajustes de dosis realizados en primer protocolo (aumentos de dosis proporcionales al aumento de seado de niveles plasmáticos) fueron de una eficacia mucho mayor que los del protocolo II (ajustes propuestos por Hendeles y Weinberger) sobre todo cuando se debían hacer grandes ajustes .Por otra parte en donde realmente aparece como mas evidente la eficacia del segundo protocolo es en la primera revisión.

Debemos, por tanto, proponer un protocolo de monitorización que pase por la administración inicial de las dosis de forma individualizada y escalonada y un ujuste de las dosis en las revisiones similar al utilizado en el protocolo I (o bien unos ajustes intermedios como veremos en el siguiente apartado de discusión.

4.1.4.- AJUSTE DE DOSIS DE TEOFILINA

Como expusimos en el apartado " Material y Métodos" los ajustes de dosis se hicieron proporcionalmente al aumento deseado de los niveles de teofilina para el protocolo I y según las recomendaciones de Hendeles y Weinberger (193) expuestos en la tabla II (pag. 111) para el protocolo II.

Los ajustes de dosis, sobre todo cuando debían ser mayores del 25%, fueron acertados en mayor proporción para el protocolo I. Globalmente, el 68'5% de los ajustes en el protocolo I y el 61'9% de los ajustes en el protocolo II fueron acertados (Tabla 17 , pag. 162).

Entre los ajustes menores del 25%, para el protocolo II fueron acertados 9 de 10 (90%) y sólo 6 de 10 (60%) para el protocolo I. El único individuo en el que fue desacer^utado el ajuste para el protocolo II, se había cambiado de pre^uparado (por intolerancia) y esta puede ser la razón del desacierto en el ajuste. Pensamos, por tanto, que los ajustes menores del 25% deben realizarse según lo indicado por el grupo de Iowa (aumentos del 20% cuando el pico se encuentra entre 8 y 10 mcgr./ml. y del 10% cuando el pico se encuentra entre 11 y 13 mcgr./ml.).

Entre los ajustes mayores del 25% para el protocolo

I, 26 consistieron en aumento de dosis y sólo en 2 se disminuye la dosis. De los 26 aumentos de dosis superiores al 25% para este protocolo, 7 (26'9%) produjeron niveles mayores de 20 mcgr./ml. (estos 7 ajustes excesivos fueron mayores del 50%).

De los 2 pacientes que disminuyen más del 25% su dosis, un paciente obtiene buenos niveles y otro obtiene niveles bajos (la disminución en este caso fue entre 50% y 75%) es decir, que la dosis fue excesivamente disminuida.

En el protocolo II se hacen 11 ajustes mayores del 25%. En 10 de ellos fueron aumentos de dosis y resultaron insuficientes (dieron niveles menores de 10 mcgr/ml.) en 5 pacientes (50%), excesivos en 1 (10%) y acertados solo en 4 pacientes.

El único paciente en el que la dosis fue disminuida obtiene niveles bajos; el ajuste en este caso fue por tanto excesivo.

En conjunto, los ajustes mayores del 25% fueron acertados en el 71'4% de los pacientes del protocolo I y sólo en el 36'3% de los pacientes del protocolo II.

Recomendamos, por tanto, que los ajustes menores del 25% (cuando los niveles en el pico son mayores de 8 mcgr./ml) se realicen según lo indicado por Hendeles y Weinberger (137).

Los ajustes mayores del 25% utilizados en el protocolo I son mucho más eficaces que los de protocolo II. Sin embargo, en 7 pacientes del protocolo I los aumentos fueron excesivos.

El criterio para ajustes mayores del 25% debe ser intermedio entre el del protocolo I y el del protocolo II aunque más cercano al primero.

En la figura 13 (pag. 158) se muestran los cambios en el pico de teofilinemia (CPICO) encontrados tras el ajuste de dosis (CDOSIS).

Como se puede ver, el aumento del pico no es lineal con el aumento de dosis; no se trata por tanto de una cinética de primer orden, se ajusta más bien a una cinética dosis dependiente (cinética de orden 0).

El primer artículo que sugiere que la teofilina obedece a una cinética de eliminación de Michaelis-Menten (cinética dosis dependiente o de orden 0) en niños, es publicado en 1977 por Weinberger y Ginchansky (165). Estos autores estudian los niveles plasmáticos de teofilina alcanzados en 20 niños que reciben infusión intravenosa continua de aminofilina con un ritmo bajo y un ritmo alto de infusión. La relación entre el aumento del ritmo de infusión y el aumento de niveles plasmáticos de teofilina (en el "Steady State") se pueden ver en la figura 29 (pagina siguiente).

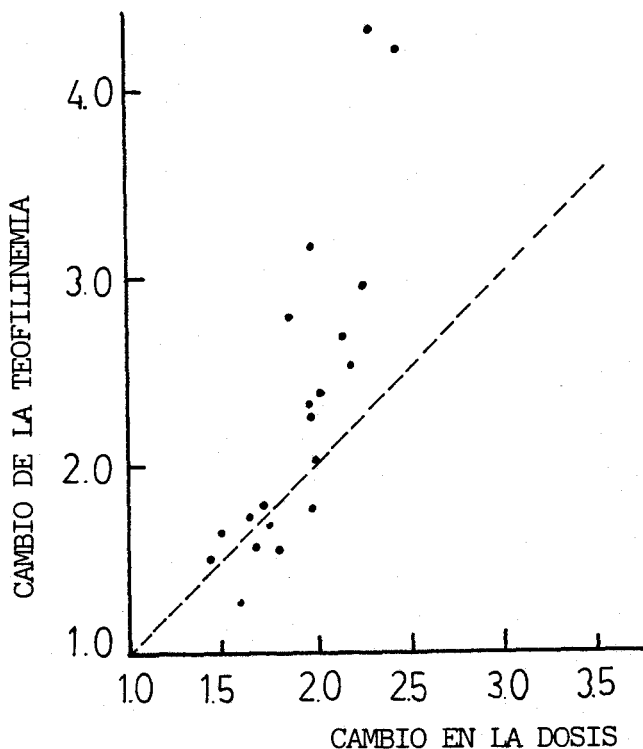


FIGURA 29 .Relación entre el cambio en la concentración plasmática de teofilina en el "Steady State" con el cambio de la dosis administrada por infusión intravenosa - continua. La línea discontinua marca los cambios que se - producirían si la cinética de eliminación fuera de pri - mer orden. Tomado de Weinberger & Ginchansky (165).

Los resultados de estos autores coinciden con los - nuestros (ver Fig. 13 , pag. 158).

Posteriormente se han publicado muchos trabajos a - cerca de la cinética de eliminación de la teofilina.

A pesar de que algunos autores encuentran cinética - de primer orden tras la administración de teofilina en régi - men de dosis única (221) o múltiples (222), la mayoría de -

los autores que estudian la cinética de la teofilina a dosis múltiple o para infusión intravenosa continua, encuentran disminuciones en el aclaramiento cuando se aumenta la dosis, según describe Wagner, (223) en su extensa revisión.

En España, Martínez-Sampere, et al. (134), encuentra cinética de orden 0 en 21 niños e Izquierdo, et al. (194) describen un caso en el que se dispararon los niveles de teofilina tras un aumento de dosis del 50%.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio debemos de recomendar los siguientes ajustes para obtener niveles en el pico aproximados a los 15 mcgr./ml.

<u>Pico de teofilinemia</u>	<u>Ajuste de dosis</u>
6 mcgr/ml.	aumento 100%
6-7 mcgr/ml.	aumento 60% - 80%
8-10 mcgr/ml.	aumento 20% - 40%
11-13 mcgr/ml.	aumento 10% - 20%
14-20 mcgr/ml.	no variar
21-25 mcgr/ml.	disminución 10%
26-30 mcgr/ml.	disminución 20%
31-35 mcgr/ml.	disminución 40%

Tabla 30.- Posible plan de ajuste de dosis de teofilina según la teofilinemia.

4.1.5.- REQUERIMIENTOS DE TEOFILINA

En este estudio hemos considerado la edad como el principal parámetro que influye en los requerimientos, dado que no incidieron en nuestro grupo otros factores conocidos por su influencia sobre los requerimientos de teofilina (tabla I, pag. 99).

Ningun paciente padecía patología hepática o cardíaca, ninguno de ellos recibía fármacos que modificaran el aclaramiento de teofilina (cimetidina, troleandomicina, eritromicina, propanolol, alopurinol, anticonceptivos orales, fenitoina o fenobarbital) y solo cuatro de ellos eran fumadores importantes. Otros 10 pacientes eran fumadores de menos de medio paquete al día y sus requerimientos no fueron diferentes a los de otros pacientes no fumadores de su edad.

Se establecieron 7 grupos de edad, 3 para niños y 4 para los adultos. Los grupos de edad para los niños fueron establecidos según los límites de edad fijados por el grupo de Iowa y recibieron de entrada dosis diferentes. Entre los adultos se establecieron dos grandes grupos (mayores y menores de 55 años); para terminar, si los adultos más jóvenes tenían mayores requerimientos se estudiaron los pacientes entre 16 y 25 años y para conocer en que momento comenzaban a decaer los

requerimientos en los adultos se estudiaron por separado los pacientes que tenían entre 45 y 55 años.

Los requerimientos de teofilina (para peso real y para peso ideal) disminuyen con la edad.

Los requerimientos de los niños menores de 9 años (19'8 mgr/k/día) fueron mayores que los de los niños entre 9- y 12 años ($18 \pm 2'9$ mgr/k/día) pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Después de los 12 años se produce un importante descenso de los requerimientos en los niños ($15'2 \pm 1'6$ mgr/k/día en niños de entre 12 y 16 años) que es estadísticamente significativo ($p < 0'05$).

Entre el grupo de adultos menores de 45 años los requerimientos no fueron diferentes entre los más jóvenes ($13'7 \pm 2'4$ mgr/k/día entre 16 y 25 años) y los mayores ($12'6 \pm 3'2$ mgr/k/día en pacientes de entre 25 y 45 años). Aunque los requerimientos no llegaron a ser significativamente diferentes entre el grupo de adultos jóvenes y niños mayores ($p < 0'1$) si lo fueron entre estos últimos y los adultos de entre 25 y 45 años ($p < 0'01$).

Después de los 45 años se produce otro importante descenso de los requerimientos de teofilina. Sin embargo, los requerimientos fueron prácticamente iguales entre los pacientes mayores de 55 años ($10'5 \pm 2'8$ mgr/k/día) y los de entre-

45 y 55 años (10.7 ± 2.3 mgr/k/día).

Se pueden establecer, por tanto, cuatro grandes grupos de edad en cuanto a los requerimientos : entre los niños se pueden distinguir entre mayores y menores de 12 años y entre los adultos en mayores y menores de 45 años.

Tanto el grupo de niños menores de 9 años como el de niños de entre 9 y 12 años, tienen pocos individuos (7 y 9 respectivamente). Quizás si los grupos fueran mayores se podrían establecer diferencias significativas en los requerimientos. Cabanas, et al. (161) tampoco encuentra diferencias significativas en los requerimientos de niños mayores y menores de 9 años.

Los requerimientos no fueron significativamente diferentes entre varones y hembras para ninguno de los grupos de edad establecidos.

Los requerimientos tampoco fueron diferentes para los diferentes preparados utilizados dado que la biodisponibilidad es buena para todos ellos. Los mayores requerimientos registrados para los preparados I y V se deben a la edad de los pacientes tratados con estos preparados que es menor que la de los pacientes tratados con el resto de los preparados (tabla 18, pag. 161).

Los requerimientos para los niños menores de 9 años fueron menores que los encontrados en Iowa (U.S.A.) por Wyatt



et al. (137) ; estos autores encuentran que los requerimientos son de $24'1 \pm 5'5$ mgr/k/dia para estos niños. Sin embargo, Cabanas, et al. (161)(162)(224) estudia en Santiago de Compostela, dos grupos de niños menores de 9 años (de 46 y 55 niños respectivamente) y encuentra que los requerimientos de teofilina en niños gallegos son claramente inferiores ($18'4 \pm 4$ y $18'4 \pm 2'7$ respectivamente para los dos grupos) a los de los niños de Iowa. Pensamos que los requerimientos de nuestros niños menores de 9 años coinciden exactamente con los de Cabanas, dado que los requerimientos por peso real en nuestros niños fueron de $18'2 \pm 2'1$ mgr/k/dia. Probablemente los requerimientos por peso ideal fueron mayores en nuestro grupo por haber aplicado el peso ideal a niños con sobrepeso aunque este fuera pequeño. A pesar de todo, pensamos que nuestro grupo de niños menores de 9 años es muy pequeño y deberá ampliarse para poder contrastar los resultados con mayor seguridad.

Los requerimientos de teofilina son también menores a los encontrados por el grupo de Iowa (137) para niños de entre 9 y 12 años ($18 \pm 2'9$ frente a $20 \pm 5'1$ mgr/k/dia y de 12 - 16 años ($15'2 \pm 1'6$ frente a $18 \pm 4'5$ mgr/k/dia).

Los requerimientos encontrados en 65 niños (entre 1'5 y 14 años) en Londres por Mckencie, et al. (225) fueron de 24 mgr/k/dia, muy similares a los encontrados por el grupo

de Iowa.

Los requerimientos para adultos fueron similares a los encontrados por otros autores. Wyatt, et al. (137) estudió los requerimientos en 33 adultos, no citan la edad media de sus pacientes y sus requerimientos son de $13'4 \pm 4'2$ mgr/k/día.

Los requerimientos fueron de $12'5 \pm 1'2$ mgr/k/día (varones, - media de edad 46 años) y $12'9 \pm 2'3$ mgr/k/día (hembras, media de edad 38 años) para 33 pacientes estudiados en Dinamarca - por Bundgaard, et al. (211). En nuestro grupo de pacientes, los requerimientos fueron algo menores ($11'1$ mgr/k/día) en un grupo con la media de edad similar a la de los varones del estudio de Bundgaard.

Zaske, et al. (141), estudian los requerimientos - en 114 adultos y son de $12'4$ mgr/k/día (no cita la desviación estandar).

Encontramos también, gran variabilidad en los requerimientos (tabla 20 , pag. 163). Tanto las desviaciones estandar de los requerimientos como el coeficiente de variación de los requerimientos (CVR) fueron mayores en adultos que en niños. En nuestro grupo fueron por tanto más variables los requerimientos en adultos que en niños.

En el grupo de Wyatt (137) el CVR fue también mayor para adultos ($31'3\%$) que en niños ($22'8\%$, $25'5\%$ y 29% pa-

ra los 3 grupos de niños). El CVR fue menor, sin embargo, entre nuestros pacientes (26'6% para adultos y 16'8% para niños) que entre los de Wyatt.

4.2.- ESTUDIO DE CURVAS DE TEOFILINEMIA.

4.2.1.-ESTUDIO DE LAS CURVAS DE DIA Y NOCHE.

En nuestro estudio, que incluyó 28 pacientes con curvas a lo largo de 24 horas, los resultados mas relevantes son el retraso de la hora de pico (significativo con $p < 0'001$ y $p < 0'01$ respectivamente para los preparados II y IV) y la disminucion del área bajo curva, del nivel medio y de la diferencia pico-valle por la noche.

La diferenciación pico-valle a lo largo de los intervalos consecutivos de dosis (pico-valle 24 horas) resulta mayor que la diferencia pico-valle a lo largo del dia (apartado resultados curvas de 24 horas(3.2.2), tabla 22 y figuras 16 y 17, pagina 189 - 200) .

Nuestros datos coinciden en general con los que encuentran otros autores.

En 1978, Mckenzie, et al. (225) estudian los niveles plasmáticos de teofilina en 5 niños asmáticos tras la administración de una aminofilina retard no comercializada en España (Phyllocontin) a lo largo de 24 horas. Encuentran en 2 de los niños un retraso del pico de teofilinemia nocturno y en casi todos ellos una disminución del nivel medio por la noche.

En 1981, Scott et al (185) realizan curvas de dia

y noche en 13 niños tras la administración de Theo-Dur. En -
 encuentran como nosotros que la diferencia pico-valle a lo larg
 go de dos intervalos de dosis (día y noche) es mayor que la -
 diferencia pico-valle a lo largo del intervalo de dosis diurn
 no (9 frente a 7'5 mcgr/ml.). No citan los valores del ABC -
 y de la hora de pico, sin embargo en la curva que representa-
 los valores medios y desviaciones estandar de los niveles de-
 teofilina para su grupo de pacientes durante 24 horas se pue-
 de apreciar un importante retraso de la hora de pico (en la -
 curva aparece el máximo valor tras doce horas de la toma noc-
 turna y tras cuatro horas de de la toma matutina) y una dismi-
 nución del ABC (por la noche el ABC es del orden del 75% del-
 ABC diurno).

Jonkman et al. (183), no encuentran un retraso -
 significativo en la hora de pico nocturno ($3'9 \pm 1'4$ (noche)-
 frente a $3'3 \pm 0'4$ (día)) en 8 adultos que tomaron un prepara-
 do de Teofilina Retard (Teovent). Sin embargo este es un estu-
 dio realizado con dosis única y no en "Steady State" como el-
 nuestro y los demás citados en este apartado y utilizan un -
 preparado retard diferente.

Taylor, et al. (184) estudian las curvas de 24 hr.
 en 8 pacientes adultos ($61'3 \pm 3'8$ años) que tomaban Theo-Dur
 (cada 12 hr) encontrando también un retraso significativo -
 ($p < 0'05$) en la hora de pico nocturno ($6'9 \pm 0'8$ hr. (noche)-
 frente a $4'5 \pm 0'8$ hr. (día). La diferencia pico-valle duran-

te la noche era menor que durante el día (4.7 ± 0.4 mcgr./ml por el día y 5.7 ± 1 mcgr/ml por la noche). El nivel medio fue menor durante la noche (10.1 ± 1 mcgr./ml frente a 11.2 ± 1.2) pero la diferencia no era significativa concluyendo que existe un retraso pero no una disminución en la absorción. Halton, et al. (217) tampoco encontraron diferencias en la biodisponibilidad de un preparado de Teofilina-Retard (Slo Bid) durante la noche y el día en 8 niños menores de 6 años.

Como vemos, los trabajos consultados coinciden con el nuestro en señalar el retraso de la hora de pico y la disminución en la diferencia pico-valle durante la noche y encuentran también que la diferencia pico-valle es mayor si tomamos dos intervalos de dosis (día y noche) que si tomamos solo el diurno.

Nosotros encontramos una mayor variabilidad en los niveles nocturnos respecto a los diurnos. Aunque en los trabajos consultados no se estudia esto, en las curvas que muestran los autores no parece haber una mayor variabilidad de niveles por la noche ni la hora de pico es más variable. Sin embargo los preparados retard utilizados en estos trabajos son diferentes a los utilizados por nosotros y esta puede ser la causa de la diferencia en los resultados.

Por último el nivel medio y el área bajo curva (ABC) son menores durante la noche, tanto en nuestro estudio como en los trabajos consultados aunque las diferencias no

son significativas en dos de ellos (184) (217).

En nuestro trabajo el ABC durante la noche es significativamente menor que el ABC durante el día ($p < 0.05$) cuando estudiamos las curvas en "Steady State".

Esta disminución de la biodisponibilidad puede deberse a un aumento del aclaramiento o una disminución de la absorción. Sin embargo se ha encontrado que el aclaramiento por la noche es igual (216) o incluso menor (183) que durante el día.

Por otra parte, en nuestro estudio hemos determinado una alta correlación negativa ($r = - 0.803$) con $p < 0.01$ entre el ABC y el retraso del pico nocturno. El ABC disminuye cuando el pico de teofilinemia se retrasa.

Dado que la hora de pico, entendiendo que el aclaramiento permanece constante, refleja el ritmo de absorción, se puede afirmar según los datos de nuestro estudio que la disminución de la biodisponibilidad durante la noche se debe a un retraso importante en la absorción, de modo que parte del fármaco se absorbería en el siguiente intervalo de dosis (día siguiente) o bien no se absorbería.

Weimberger y Hendeles (179) determinan la tasa de absorción del Theolair (preparado II): la absorción no se completa hasta las 24 horas aunque un 90% es absorbido en las primeras 12 horas. Si la absorción se enlentece, una parte im

portante del preparado puede no absorberse a las 12 horas del intervalo nocturno.

El ritmo de liberación está considerado como el primer escalón que limita la absorción de los preparados retard. En algunos preparados, la disolución puede depender del pH-gástrico y de la composición del fluido y también de la motilidad gástrica (226). La disolución del preparado II es pH-dependiente (127).

Un segundo escalón sería la disponibilidad de teofilina en el sitio de absorción. Dado que, por las características físicas de la teofilina resulta imposible que se absorba significativamente por el estómago (226), otro factor limitante de la absorción sería el ritmo de llegada al intestino-que depende del vaciado gástrico.

El vaciado gástrico puede verse alterado por la dieta, postura, algunos fármacos y algunas patologías; los líquidos aumentan la velocidad del vaciado mientras que las comidas sólidas y grasas la disminuyen. La administración de preparados retard de teofilina con comidas ricas en grasas disminuyen el ritmo de absorción (227), sobre todo aquellos cuya disolución es pH dependiente (126).

En nuestro estudio el horario de comidas establecido, 0800, 1400, 1630, 2030, no fue variado, por lo cual es posible que este factor haya ejercido alguna influencia en el -

retraso del pico; sin embargo no se ha descrito disminución -
de la biodisponibilidad en los preparados estudiados por la -
acción de la comida (90).

Por último la motilidad intestinal puede ser un fac-
tor importante para la absorción de teofilina. Coifman -
(126) considera que el enlentecimiento de la absorción de -
teofilina por la noche se debe a una disminución de la motili-
dad intestinal.

4.2.2.- ESTUDIO DE CURVAS DE DIA

Los parametros estudiados en las curvas de dia fueron diferencia pico-valle, hora de pico y nivel medio.

El nivel medio no fue diferente para los distintos preparados dentro del mismo protocolo (tabla 26 , pag .- 203).

La diferencia pico-valle y la hora de pico no fueron significativamente diferentes para los cuatro preparados retard estudiados (apartado 3.2.3.1, pag .-201 -209). Los cuatro preparados se pueden considerar aptos para la administración cada 12 horas.

Por otra parte los resultados coinciden en general con los que encontraron otros autores.

Taylor, et al. (184) estudiaron las curvas de niveles plasmáticos de teofilina tras la administración del preparado III en ocho adultos. Encuentran valores de hora de pico ($4'5 \pm 0'8$ hr.) y diferencia pico-valle ($5'7 \pm 1$ mcgr/ml) - muy similares a los nuestros con este preparado ($5 \pm 2'6$ hr y $5'2 \pm 1'2$ mcgr/ml respectivamente).

Scott, et al. (185), sin embargo, encuentran un valor de diferencia de pico-valle sensiblemente mayor ($7'4 -$ mcgr/ml) en un grupo de 40 niños. La diferencia puede deber-

se al mayor aclaramiento en los pacientes del grupo de Scott-
 dado que el estudio se realiza en niños cuya edad media es -
 9'3 años (en el nuestro la edad media era de 25 años).

Tinkelman, et al. (228) estudian un grupo de 20 -
 adultos, el pico se produce a las 6'4 hr.. Por último Langa--
 ker et al. (229) estudia también un grupo de 20 adultos -
 (también con el preparado III) y encuentra que el pico se pro-
 duce a las 3'6 hr., sin embargo, este autor, sólo toma los ni-
 veles hasta la sexta hora y por tanto sus datos no son compa-
 rables con los nuestros (el 21'4% de nuestros pacientes tuvie-
 ron el pico de teofilinemia a la octava hora).

Harrison et al. (230) estudian en 18 adultos las -
 curvas de teofilinemia para el preparado II. La hora de pico-
 (4'3 \pm 1'4 hr.) es similar a la encontrada en nuestro grupo -
 de pacientes con este preparado (4'8 \pm 1'9).

La hora de pico que encuentra Andersen, et al. -
 (231) en 10 voluntarios sanos con el preparado IV, es de -
 6 \pm 3'6 hr., algo más retrasada que la que nosotros encontra-
 mos (4'4 \pm 1'2 hr.).

Bassini (232) administró una dosis única del pre-
 parado V a 8 voluntarios sanos (24-51 (35'3) años) y encuen--
 tra que la hora de pico es 5'7 \pm 1'2 hr.. Nosotros encontra--
 mos para este preparado una hora de pico de 4'6 \pm 2'3 horas,-

sin embargo, nuestros pacientes habían recibido dosis múltiples (estaban en el "Steady State") que producen un pico más adelantado.

Weimberger, et al. (177), miden los niveles de teofilinemia en 14 niños (8-17 (12'4) años, escogidos por su gran aclaramiento) tras la administración de dosis múltiples de Theo-Dur (preparado III) para comprobar la validez de una fórmula para calcular los niveles en "Steady State" a partir de los datos en adultos de niveles tras dosis únicas. Los datos tras la administración de dosis únicas en adultos aportan la velocidad de absorción, y, conociendo la vida media, se calculan los niveles en "Steady State". Los valores encontrados en estos niños son muy similares a los estimados por este método. Posteriormente aplican este método de estudio a los preparados acerca de los cuales hay datos disponibles de niveles plasmáticos tras dosis únicas. Concluyen que todos los preparados retard son válidos para administrar cada 12 horas si la vida media es larga (8'2 hr) pero en individuos con vida media de teofilina corta (3'7 hr) sólo uno de los preparados retard, comercializado en España (Theo-Dur, preparado III) se puede administrar dos veces al día sin que las fluctuaciones de niveles plasmáticos (diferencia pico-valle) sean superiores al 100%.

Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significati-

vas entre los preparados estudiados en cuanto a la diferencia pico-valle (fluctuación) como sería de esperar atendiendo a las conclusiones de Weimberger et al (177). Según estos autores la fluctuación sería tres veces mayor para el preparado II que para el preparado III (53% para el preparado II frente a 16% para el preparado III).

Otros autores tampoco encuentran diferencias entre los preparados estudiados por nosotros. Bustillo et al. (233) estudian las curvas en "Steady State" de 118 pacientes que toman tres de los cuatros preparados retard estudiados por nosotros (preparados II, III y IV) y no encuentran diferencia entre el preparado II y III, encuentran, sin embargo que los niveles decaen antes para el preparado IV. Sin embargo, Fagerstrom et al. (234) encuentran que el tiempo de permanencia es mayor para el preparado IV que para el preparado III en 12 voluntarios sanos y Andersen et al. (231) no encuentran diferencias significativas en 10 adultos sanos que toman dosis múltiples de estos dos últimos preparados.

Domson et al. (235) estudiando los niveles tras dosis únicas (10 mgr/K) de los preparados II y III encuentran que el tiempo de permanencia es mayor para este último; así los niveles se mantienen durante 10-12 hr para el preparado III y sólo durante 8-10 hr para el preparado II. Sin embargo, estos datos no se pueden considerar fiables salvo que los com

primidos se rompan en cuantos trozos sean necesarios para que la dosis sea la establecida. La absorcion del TheoDur (preparado III) se afecta poco por las particiones según datos aportados por los autores. Sin embargo, el Theolair (preparado II) podría perder sus propiedades retard al ser partido en más de dos trozos dada su especial estructura (según los fabricantes en capas concentricas).

Además algunos autores no encuentran una buena relación entre los datos obtenidos tras la administración de dosis única y múltiple de diversos preparados retard. Andersen et al. (231) encuentran diferencias significativas ($p=0.03$) en la hora de pico entre los preparados III y IV tras la administración de dosis únicas y no encuentran, sin embargo, ninguna diferencia ($p=0.44$) tras la administración de dosis múltiples.

Por último los datos obtenidos en pacientes que se encuentran en "Steady State", serán siempre más fiables para valorar los niveles que se alcanzan en estas condiciones que los obtenidos a través de una extrapolación a partir de datos obtenidos tras administración de dosis únicas. Dado que nuestros resultados coinciden con los de otros autores podemos afirmar que no hay diferencias significativas en cuanto a niveles plasmáticos entre los preparados estudiados cuando son administrados en regimen de dosis múltiples hasta alcanzar el

"Steady State".

Biodisponibilidad :

Según la bibliografía consultada (226)(230) - (232)(233)(234)(236), todos los preparados retard estudiados por nosotros se absorben totalmente. La biodisponibilidad es practicamente similar para todos ellos. En la tabla 18 (pag. 161) podemos ver como los requerimientos son similares para todos los preparados (excepto para el preparado V dada la menor edad media del grupo de individuos que tomaron este preparado), lo que indica que tienen similar bio disponibilidad.

Variabilidad en el ritmo de absorción de los preparados

retard :

Jonkman, et al. (127) diseñan una nueva prueba de disolución in vitro para comprimidos de teofilina de liberación controlada, con ello estudian los preparados retard (preparados II y III) y encuentran que la disolución del preparado II pero no la del preparado III es pH dependiente : el preparado II libera teofilina lentamente cuando el pH es de 1 y rapidamente cuando el pH es 6'8, mientras que el ritmo de li-

beración para el preparado III apenas se altera con el cambio de pH. Esto podría explicar el ritmo bifásico (lento-rápido)-de absorción que presentan 5 de 8 pacientes a los que se les administra el preparado II (236).

Al estudiar las curvas de niveles plasmáticos en nuestro grupo, podemos ver que el 25% de los pacientes tratados con el preparado II (7 pacientes: numeros: 5,41,47,49,51,52,53 ; figura 15 , pag. 169,173,174 y 175) , y 21% de los tratados con preparado IV (4 pacientes: numeros: 20,32,85 y 98 ; figura 15 , pag. 177 y 183) presentando a lo largo de las primeras horas tras la toma una caída del nivel por debajo del de la hora teórica del valle (hr 0), quizás debido a un retraso en la absorción dependiente del pH.

Ningun paciente con preparado III o IV presentó este fenómeno.

Algunos pacientes presentan una variabilidad inusual de los niveles plasmáticos cuando son tratados con preparados retard de teofilina.

Rogers, et al. (216) selecciona 8 niños con gran variabilidad de niveles plasmáticos toma-toma y les administra aminofilina por infusión intravenosa continua comprobando

que el aclaramiento permanece constante durante todo el día en estos pacientes. La variación de los niveles plasmáticos - por tanto se debe a un ritmo variable de absorción. Al estudiar los niveles plasmáticos (y con ellos el ritmo de absorción) de estos 8 niños tratados con TheoDur (preparado III) a lo largo de 48 horas, comprueba que se produce una gran variabilidad del ritmo de absorción a lo largo de este periodo que oscila entre 9% y 32% como valores mínimos y 208% y 287% como valores máximos de la absorción media teórica.

Halton y Szeffler (217), en un grupo de 8 niños - entre 2 y 6 años tratados con un preparado retard no comercializado en España (SloBid) calculan un ritmo teórico de absorción del 17% cada 2 horas. El ritmo de absorción del preparado, sin embargo, varía entre el 7 y 26% cada 2 horas para el grupo y entre 3 y 48% cada 2 horas para los pacientes por separado, a lo largo de un periodo de 24 horas. La biodisponibilidad, sin embargo, se mantiene a lo largo de las 24 horas.

Nosotros hemos encontrado también variabilidad en las curvas de teofilinemia en pacientes en los que se había aumentado la dosis (apartado 3.2.3.4, pag. 215-221) en los que, teóricamente, la morfología debería mantenerse, aunque a un nivel superior; sin embargo, no fue así en la mayoría de los casos (11 de 21 casos). No se reflejaba tampoco una tendencia clara en cuanto al cambio de la morfología de la curva

La variabilidad de absorción sería probablemente la responsable de esta variabilidad de la morfología de las curvas de niveles plasmáticos.

En los pacientes incluidos en el protocolo II sólo fueron realizadas determinaciones de dos puntos de la curva, lo que hace más difícil detectar un cambio en la morfología de la curva de niveles plasmáticos; quizás por esta razón la variabilidad era menor para los preparados III y V que fueron exclusivamente estudiados durante el segundo protocolo.

Por otra parte la hora de pico fue igualmente variable para los cuatro preparados retard ($4'6 \pm 2'2$ hr, preparado II, $5 \pm 2'6$ hr para preparado III, $4 \pm 2'3$ para preparado IV y $4'6 \pm 2'3$ hr para el preparado V). Este parámetro (desviación estandar de la hora de pico) indica una gran variabilidad entre pacientes, del ritmo de absorción.

Variabilidad de la hora de pico y su importancia para la monitorización :

Como vemos la hora de pico es muy variable. En el apartado 2.3.2.3 (pag. 211 - 214) se muestra como el 65'2% de los pacientes estudiados en el estudio de curvas tenían el pico de niveles plasmáticos entre la 3ª y la 6ª hora.

Si determinamos los niveles de teofilinemia en la hora 5ª después de la toma del fármaco en el 65'2% de los pacientes, habremos determinado correctamente el pico, sin embargo nos habremos equivocado en un 34'8% de los casos si consideramos el nivel a la 5ª hora como pico de teofilinemia.

Si determinamos los niveles plasmáticos a la 3ª y 6ª hora podemos saber el pico de teofilinemia en el caso de que este se encuentre entre la 2ª y 7ª u 8ª horas. El pico de teofilinemia se encuentra entre la 2ª y 8ª horas en un 92'7% de los pacientes.

Wyatt et al. (137) propone un protocolo de monitorización de teofilinemia para determinar los requerimientos de teofilina. Recomiendan hacer una determinación única en el momento del pico e indican que no se deben utilizar preparados retard cuya hora de pico sea demasiado variable. Pensamos que la hora de pico para los cuatro preparados estudiados es demasiado variable como para guiarse por una sola determinación de niveles plasmáticos a la 5ª hora.

Dos alternativas serían: realizar la monitorización con teofilina soluble (cuya hora de pico es menos variable), o bien hacerlo con teofilina retard y hacer dos determinaciones por ejemplo a la 3ª y 6ª horas.

Personalmente nos parece más cómodo para el paciente el estar durante 3 horas en el hospital que tener que

tomar la medicación cada 6 horas durante casi dos semanas. El resultado sería igualmente fiable para determinar los requerimientos de teofilina.

Correlación entre varios parámetros de las curvas :

Ginchansky, et al (135) estudian el aclaramiento de teofilina y la curva de teofilinemia tras la administración de un preparado soluble de teofilina y encuentran una fuerte relación entre el aclaramiento y la fluctuación (diferencia pico-valle) de niveles plasmáticos a lo largo de un intervalo de dosis. Según Hendeles, et al. (104) la fluctuación de los niveles plasmáticos en el "Steady State" es función de la velocidad de eliminación, el ritmo de absorción y el intervalo entre dosis.

Dado que en este trabajo no hemos determinado el aclaramiento, no podemos contrastar nuestros datos con los de Ginchansky, et al. (135), sin embargo, no hemos encontrado correlación entre los requerimientos diarios de teofilina y diferencia pico-valle (fluctuación). Tampoco la hora de pico (determinada por ritmo de absorción) se correlacionó con la diferencia pico-valle. Esto puede deberse a un insuficiente número de pacientes y utilización de parámetros menos específicos de absorción y eliminación que los utilizados por el

grupo Iowa.

La hora de pico no se correlacionó tampoco con la edad o los requerimientos, indicando como ya anunció Weimberger (177) que la absorción no se altera con la edad.

Hemos encontrado, sin embargo, correlación entre la diferencia pico-valle y el nivel medio tanto en el grupo total de pacientes como en los pacientes tratados con dosis estandar (protocolo I) o individualizadas (protocolo II).

5.- RESUMEN

La introducción de los primeros preparados retardde teofilina y aminofilina en nuestro país se produjo a principios del año 1.983. Las casas comerciales afirmaban que con estos preparados los niveles plasmáticos de teofilina se podían mantener dentro del rango terapéutico y con pequeñas fluctuaciones a lo largo de todo el día si eran administrados cada doce horas. La administración de teofilinas solubles, por el contrario, obliga al paciente a tomar el preparado cada seis horas si se quieren mantener niveles terapéuticos de teofilina a lo largo de todo el día y aun siguiendo esta incómoda pauta de administración, se producen grandes fluctuaciones de los niveles de teofilina.

Sin embargo los primeros resultados clínicos al utilizar estos preparados fueron decepcionantes para muchos médicos. Nuestro primer objetivo fué el determinar los requerimientos diarios de teofilina en nuestros pacientes para saber si las dosis standard utilizadas (las casas comerciales recomendaban dosis diarias de 500 mgr/día para adultos y aproximadamente 350 mgr/día en niños) habían sido las adecuadas y conocer las curvas de niveles plasmáticos a lo largo de todo el día para determinar la validez de estos preparados para mante



ner niveles plasmáticos terapéuticos durante 24 horas al ser-administrados cada 12.

Por otra parte, al establecer unas curvas tipo de teofilinemia podríamos determinar con un número pequeño de extracciones (a ser posible una sola extracción) los niveles de teofilina a lo largo de todo el día con cierta aproximación.

De no ser adecuados los niveles de teofilina, debíamos de ajustar la dosis para alcanzar niveles terapéuticos. El conocer cuales debían ser estos ajustes de dosis fué otro de los objetivos de este estudio.

La comodidad que supone la posibilidad de mantener niveles terapéuticos de teofilina a lo largo de todo el día con una toma cada 12 horas, nos hizo pensar en la posibilidad de utilizar estos preparados en el tratamiento continuo del asma bronquial. Otro objetivo de este trabajo fué el de conocer la eficacia y posibles efectos secundarios que se pudieran presentar durante el tratamiento prolongado con estos preparados.

Se estudiaron un total de 120 pacientes que fueron sometidos a dos protocolos de monitorización para determinar las dosis diarias necesarias en cada individuo para alcanzar niveles terapéuticos de teofilina (requerimientos diarios de teofilina).

El primer protocolo consistió en la administración inicial de una dosis standard y posterior ajuste de la dosis según los niveles de teofilina encontrados. El ajuste de dosis fué proporcional al ajuste deseado de niveles.

El segundo protocolo consistió en la administración inicial de dosis individualizadas para cada paciente (según edad y peso) que se alcanzaban escalonadamente a partir de una dosis inicial baja (aproximadamente la mitad de la dosis final). Los ajustes de dosis esta vez se realizaron siguiendo una pauta preestablecida.

De los pacientes incluidos en el segundo protocolo, treinta fueron seguidos durante el tratamiento continuo a lo largo de dos o tres meses.

Independientemente, en estos mismos pacientes, se estudiaron los niveles plasmáticos de teofilina alcanzados con la administración continua de los diferentes preparados retard.

Para este último fin, los niveles de teofilina fueron determinados durante 24 horas en 34 pacientes haciendo una extracción cada dos horas. Se estudiaron de esta manera dos preparados retard (uno de teofilina y uno de aminofilina).

Por otra parte, los niveles que se alcanzan en el período diurno entre tomas fueron estudiados en 70 pacientes. En esta ocasión se estudiaron 4 preparados retard (tres de teofilina y uno de aminofilina).

En cuanto se refiere a la eficacia de la teofilina, se estudiaron la evolución clínica y espirométrica así como los efectos secundarios que aparecen al iniciar y después al continuar un tratamiento con estos preparados de teofilina.

Dado que aplicamos dos protocolos de monitorización con dos pautas diferentes de dosificación inicial y ajuste de las dosis, pudimos, aparte de determinar cual había sido globalmente el protocolo más rentable, determinar independientemente cual era la pauta más adecuada en cuanto a la dosificación inicial y ajuste final de dosis. Con estos conocimientos pudimos establecer una pauta fácil y cómoda para establecer los requerimientos de teofilina.

Hemos podido establecer cuatro grupos de edad en cuanto a los requerimientos de teofilina. También encontramos cual era el momento a partir del cual decaen los requerimientos de teofilina entre los adultos.

El estudio de las curvas de teofilinemia a lo largo de las 24 horas incluyó 34 pacientes; pudimos establecer algunas diferencias entre el comportamiento diurno y nocturno de los niveles de teofilina con estos preparados. Nuestra casuística es la mayor que hemos encontrado en lo referente a este punto.

El estudio de las curvas de día (niveles alcanzados en el período diurno entre tomas) nos permitió establecer unas curvas tipo para cada preparado, estudiar la posible correla-

ción entre distintos parámetros de las curvas, comparar las -
curvas de teofilinemia para distintos preparados, establecer-
el momento adecuado para realizar la extracción que nos determine
el pico de teofilinemia , etcétera.

En los capítulos de Resultados y Discusión se exponen
y contrastan los datos obtenidos. Las conclusiones extraí-
das de este trabajo se muestran en el siguiente capítulo.

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

- 1.- Las teofilinas resultan eficaces en el tratamiento de los enfermos asmáticos, habiendose conseguido el control a dosis adecuadas en el 85% de los enfermos estudiados y manteniendose asintomáticos con monoterapia con estos preparados el 70% de la casuística.
- 2.- Para conseguir estos objetivos se muestran ineficaces las dosis standard recomendadas por las casas comerciales, necesitando descender a dosis individualizadas.
- 3.- Los niveles plasmáticos terapéuticos de teofilina estan entre 10 y 20 microgramos por mililitro.
- 4.- Algunos pacientes se controlan con niveles plasmáticos de teofilina mas bajos, sin que halla en ellos interacción con otras medicaciones.
- 5.- Los valores espirométricos tienen una relación estrecha con los niveles plasmáticos de teofilina.
- 6.- Para la instauración de una terapéutica adecuada hay que

tener presente independientemente del peso, medicación ,
habitos alimenticios y el tabaco, la edad del paciente.

- 7.- Los requerimientos de teofilina en nuestros niños son me-
nores que los de los niños americanos. En este punto coin-
cidimos con los hallazgos de otros autores nacionales.

- 8.- En los adultos , los requerimientos de teofilina descien-
den a partir de los 45 años.

- 9.- Los efectos secundarios mas frecuentemente observados por
nosotros fueron los denominados en la literatura como e -
fectos secundarios menores o "Cafeina Like" ya que nues-
tros pacientes no superaron el rango terapéutico teorico.
Fueron leves, transitorios y no relacionados directamente
con los niveles de teofilina pero generalmente aparecen -
por encima de un humbral de teofilinemia que hemos situado
aproximadamente en 8 microgramos por mililitro. Estos efec-
tos secundarios (la cefalea , otros signos de estimulación
central y molestias digestivas fueron los mas frecuentes)
pueden ser parcialmente obviados con una metódica de dosi-
ficación progresiva.

- 10.- A pesar de la aplicación de una metódica de dosificación

progresiva, hay un 20% de pacientes que no toleran niveles plasmáticos de teofilina dentro del rango terapéutico.

11.- Al realizar ajustes de dosis, el cambio de pico de teofilinemia se correlaciona significativamente con el cambio de dosis ($r=0.879$) siguiendo una relación potencial con $p < 0.01$.

12.- En los preparados retard de teofilina y aminofilina estudiados por nosotros existen algunas diferencias en el comportamiento farmacocinético durante la noche con respecto al día: la hora del pico de teofilinemia se encuentra retrasada durante la noche respecto al día ($p < 0.01$) y el área bajo curva teofilinemia-tiempo es significativamente menor durante la noche con $p < 0.05$.

13.- Existe una fuerte correlación negativa ($r=-0.803$) entre la hora de pico nocturna y la relación área bajo curva nocturna/área bajo curva diurna con $p < 0.01$: el retraso de la hora del pico nocturno se correlaciona con la disminución del área bajo curva nocturno respecto al diurno.

14.- Existe correlación ($r=0.493$) entre la diferencia pico-valle (fluctuación) y el nivel medio de las curvas de teofilinemia con $p < 0.01$.

15.- Al repetir las curvas de teofilinemia en el mismo paciente y con el mismo preparado pero con dosis diferentes y al comparar las curvas de dia y noche en el mismo paciente comprobamos que hay gran variabilidad intrapaciente en la morfología de las curvas de teofilinemia con los preparados retard estudiados.

16.- Si tomamos la 5ª hora como hora de pico, existen un 35% de probabilidades de cometer error en la obtención de este dato. Si tomamos extracciones a las horas 3ª y 6ª y consideramos el pico de teofilinemia como el mayor de estos dos valores, la probabilidad de error es menor al 8%.

17.- No hemos encontrado diferencias significativas en las curvas de los distintos preparados.

B I B L I O G R A F I A

7.- B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ciba Guest Symposium (Sep 24-26 de 1.958).: Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary-emphysema and related conditions. Thorax 14:286-98 , --- (1.959).
- 2.- American Thoracic Society.: Definition of chronic bronchitis, asthma and emphysema. Am Rev Resp Dis 85:762-8, (1.962).
- 3.- Nolte,D.: Asma.Fisiología, clínica y tratamiento. (Doyma Ed.),Barcelona, 1.982
- 4.- Scadding,J.G.: Principles of definition in medicine with special reference to chronic bronchitis and emphysema. - Lancet 1:323-5, (1.959).
- 5.- Romero Velasco,E.; Conde Hernandez,J.; Monteseirin Mateos,J.: Patogenia del asma bronquial. Hispalis Medica - (466):113- 27 , (1.983).
- 6.- Jimenez Diaz,C.: El asma y afecciones afines,31. Paz Montalvo; Madrid,(1.953).

- 7.- Jimenez Diaz,C.: Fisiología del asma: Ponencia al III --
Congreso Internacional de Alergología. Flamarion, Paris,
1.958.
- 8.- Lahoz,F.; Sastre,A.; Perez Guerrero,J.; Martin,F. and Do
minguez,A.R.: " Factores etiológicos del asma bronquial-
en España ", 316. V Congreso Internacional de Alergolo
gía, Paz Montalvo, Madrid (1.964).
- 9.- Ojeda Casa,J.A.; Martin Esteban,M.: Concepto, epidemiolo
gía y evolución del asma infantil ,Madrid, 1.982.
- 10.- Weibel,E.R.: Morphometry of the human lung. Springer. --
Berlin-Göttinger-Heidelberg 1.963.
- 11.- Pride,N.B.: Asthma.Clarck,T.J.H. and Godfrey,S.(Ed.), -
Chapman and Hall , London, 1.977.
- 12.- Cooper,D.M.; Cutz,E. and Levison,H.: Ocult pulmonary ab-
normalities in asymptomatic asthmatic children. Chest --
71:361-5 (1.977).
- 13.- Hill,D.J.; Landau,L.I.; McNicol,K.N. and Phelan,P.D.: -
Asthma, the physiological and clinical spectrum in child
hood: respiratory function satudies in its assesment.

Arch Dis Child 47:874-81 (1.972).

- 14.- Tooley,W.H.; De Muth,C. and Nadel,J.A.: The reversibility of obstructive changes in severe childhood asthma.
J Pediatr 66(3):517-24 (1.965).
- 15.- Olver,R.E.; Davis,B.; Marin,M.G. and Nadel,J.A.: Active transport of sodium and chloride ions across the canine - tracheal epithelium in vitro. Am Rev Respir Dis 112:811- , (1.975).
- 16.- Nadel,J.A.: Autonomic control of airway smooth muscle -- and airway secretions. Am Rev Respir Dis 115:117- 26, - (1.977)
- 17.- Greenspan,K. En " Fisiología " (Selkurt,E.E. Ed.). El-Ateneo, Buenos Aires, 1.976.
- 18.- Fanta,C.H.: The role of calcium in airways smooth muscle contraction and mast cell secretion. J Asthma 21(6):387-405 (1.984).
- 19.- Nadel,J.A.: Airways: autonomic regulation and airway responsiveness. En " Bronchial asthma: mechanics and terapeutics. (Segal and Weiss Eds.) Little, Brown, Boston. --

1.976.

- 20.- Gold,W.M. InAusten,K.F. and Lichtenstein,L.M. (Eds.) En
" Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment.
New York: Academic, 1.973.
- 21.- Karczeuski,W. and Widdicombe,J.G.: The role of the vagus
nerves in the respiratory an circulatory reactions to --
anaphylaxis in rabbits. J Physiol (London) 201:293-304
(1.969).
- 22.- Mills,J.E.; Sellick,H. and Widdicombe,J.G.: Activity of-
lung irritant receptors in pulmonary microembolism, ana-
phylaxis and drug-induced bronchoconstrictions. J Phy -
siol (London) 203:337-57 (1.969).
- 23.- Mills,J.E. and Widdicombe,J.G.: Role of the vagus nerves
in the anaphylaxis and histamine induced-bronchoconstrictions
in guinea-pigs. Br J Pharmacol 39:724-31 (1.970)
- 24.- Simonsson,B; Jacobs,F. and Nadel,J.: Role of autonomic -
nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness
of airway in patients with obstructive air -
way disease. J Clin Invest 46:1.812-8 (1.967).

- 25.- Gayrard,P.; Orehek,J.; Grimald,C. et al.: Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 111:433-9 (1.975).
- 26.- Goetter,W.E.: The pathophysiology of asthma: extrinsic influences other than immunologic. Clin Chest Med 5(4):-589-98 (1.984).
- 27.- McNeill,C.S.: Effects of beta adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics. Lancet 2:1.101-2 (1.964).
- 28.- Szentivanyi,A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy 42:203-32, (1.968).
- 29.- Kaliner,N.; Orange,R. and Austen,A.: Immunological release of histamine and slow reacting substances of anaphylaxis from human. Exp Med 136:556- , (1.972).
- 30.- Henderson,W.R.; Shelhaner,J.H.; Reingold,D.B.; Smith,L.J Evans,R. and Kaliner,N.: Alpha adrenergic hyperresponsiveness in asthma analysis of vascular and pupillary responses. N Engl J Med 300(12):642-7 (1.979).

- 31.- Szentivanyi,S. and Fishel,C.W.: Beta adrenergic theory and cyclic AMP-mediated control mechanisms in human asthma. En " Bronchial Asthma: Mechanics and Therapeutics ", (Segal and Weiss Eds.), Little, Brown, Boston(1.976)
- 32.- Venter,J.C.; Frasser,C.M. and Harrison,L.C.: Autoantibodies to Beta-2 adrenergic receptors: a possible cause of adrenergic Hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma. Science 207:1.361-3 (1.980).
- 33.- Fraser,C.; Venter,J. and Kaliner,M.: Autonomic abnormalities and autoantibodies to Beta adrenergic receptors. N Engl J Med 305(20):1.165-70 (1.981).
- 34.- Mukherjee,C.; Canon, M. and Lefkowitz,R.: Catecholamine-induced subsensitivity of adenylate cyclase associated with loss of beta-adrenergic receptor binding sites. Proc Natl Acad Sci USA 72(5):1.945 (1.975).
- 35.- Conolly,M.E. and Greenacre,J.K.: The lymphocyte beta-a adrenoceptor in normal subjects and patients with bronchial asthma: the effect of different forms of treatment on receptor function. J Clin Invest 58:1.307-16 (1.976).

- 36.- Szentivanyi,A.: The conformatinal flexibility of adreno-
receptor and the constitutional basis of athopy. Sandoz
J Med Sci 18(4):109-15 (1.979)
- 37.- Austen,K.F. and Orange,R.O.: Bronchial asthma: the possi-
ble role of inmediate hipersensitivity in the pathogéne-
sis of chronic diseases. Am Rev Respir Dis 112:423- ,
(1.975).
- 38.- Brown,L.M.; Cunigham,F.M. and Smith,M.J.H.: The effects-
of leukotriene B₄ on isolated smooth muscle preparations
Br J Pharmac 74:924 , (1.981).
- 39.- Morley,J.; Fairfax,A.J. and Hanson,J.M.: The role of -
phospholipid metabolites in airway hyperreactivity. En-
" Bronchial Hyperreactivity " (Morley Ed.), London,1.982
- 40.- Lynch,J.M.; Worthen, E.S. and Henson,P.M.: Platelet acti-
vating factor. En " Development of Anti-Asthma Drugs ",
Buckle and Smith (Eds.), Buterworth & Co. LTD ,Epson,1.984.
- 41.- Pasargiklian,M.; Biancos,S. and Allegra,L.: Biochemical-
and Physiopathological basis of non specific bronchial -
reactivity. Panminerva Med 24(4):288 (1.982)

- 42.- Barnes,P.J. and Brown,M.J.: Venous plasma histamine in -
exercise and hiperventilation induced asthma in man.
Clin Sci 61:159- (1.981).
- 43.- Simani,A.S.; Inoue,S. and Hogg,J.C.: Intracellular function
s of the tracheal epithelium in guinea pigs. Lab In -
vest 31:68- (1.974).
- 44.- Pearce,F.L.: Calcium and histamine secretion from mast-
cells. Prog Med Chem 19:59 (1.982).
- 45.- Winslow,C.M.; Austen,F.: Enzimatic regulation of mast -
cell astivation and secretion by adenilate ciclase and -
cAMP dependent protein kinases. Fed Proc 41:22- -
(1.982).
- 46.- Ishizaka,T.; Hirata,F.; Sterl,A.R.; Ishiñaka,K. and Axelrod
A.: Bridging of IgE receptors activates phospholipid -
m. tilation and adenilate ciclase in mast cells plas-
ma membranes. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 78(11):6812-6,-
(1.981)
- 47.- Earp,H.S. and Steiner,A.L.: Compartmentalization of cy-
clic nucleotide mediated hormone actions. Ann Rev Pharmacol
Toxicol 18:431- (1.984).

- 48.- Schleimer,R.P.; Lichtenstein,L.M. and Gillespie,E.: Inhibition of basophyl histamine release by a tinf amatory steroids. Nature 292:454-5 (1.981).
- 49.- Kay,A.B.: Bases inmunológicas del asma. En: Corticoides en aerosol y asma bronquial. T.J.H. Clak (Edd). Doyma , - Barcelona,1.985.
- 50.- Lee,T.H.; Brown,M.J.; Nagy,L.; Causon,R.; Walport,M.J. - and Kay,A.B.: Exercise induced release of histamine and-neutrophyl chemotactil factors in athopic asthmatics. J Allergy Clin Immunol 70:73-81 (1.982).
- 51.- Buchtters,P.R.; Fullarton,J.R.; Skitmor,L.E.; Thomsom,L.E Vardey,C.J. and Wheeldon,A.: A comparasion of the antia nafilactic actions of salbutamol, disodium cromoglicate- in the rat, the rat mast cell and human lung tisue. Pharmacol 67:23- (1.979).
- 52.- Eiser,N.M.; Mills,J.; Smashall,P.D. and Guz,A.: The role of histamine receptors in asthma. Clinical Science -- 60:363-70 (1.981).
- 53.- Hanna,C.J.; Bach,N.K.; Pare,P.D. and Schilleberg R.R.: - Slow-reacting substances (Leucotrienes) contract human

airway and pulmonary vascular smooth muscle In vitro.

Nature 290:343-4 (1.981)

- 54.- Hanna,C.J.; Schelleberg,R.R.; Pare,P.D. and Bach,M.K. - Responses of human lung smooth muscle to highly purified rat leukotrienes. Clin Res 28:702 (1.980).
- 55.- Holroide,M.C.; Cole,M.; Altounyan,R.E.C.; Elliot,E.V. -- and Dixon,M.: Bronchoconstriction produced on human by leukotrienes C and D. Lancet II (82 36):17-8 (1.981).
- 56.- Ford-Hutchinson,A.W.; Bray,M.A.; Doig,M.V.; Shipley,M.E. and Smith,M.J.H.: Leukotriene B, a potent Chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. Nature 286:264-5 (1.980).
- 57.- Odriscoll,B.R.C. and Kay,A.B.: Leukotrienes and lung disease. Thorax 37(4):241-5 (1.982).
- 58.- Dahlén,S.E.; Hedquist,P.; Hammarström,S. and Samuelsson, B.: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature 288:484- 6 , (1.980).
- 59.- Samuelson,B.; Hammarström,S.; Murphy,R.C. and Borgeat,P:

Leukotrienes and slow reacting substance of anaphylaxis-
(SRS-A). Allergy 35(5):375-81 (1.980).

60.- Betz,S.J.; Lotner,G.Z. and Henson,P.M.: Generation and-
release of platellet activating factor (PAF) from enri -
ched preparations of rabbit basophils; Failure of human-
basophils to release PAF. J Immunol 125(6):2749-55 ---
(1.980)

61.- Sireganian,R.P. and Olster,A.G.: Destruction of rabbit -
platellets on the allergic response of sensitized leuko-
cytes. J. Immunol 106:1252- (1.971)

62.- Henson,P.M. and Benveniste,J.: Antibody leucocyte plate-
llet interactions. En " Second International Simposium -
on the byochemistry of the acute allergyc reactions ".
Austen and Becker Edds (1.971).

63.- Betz,S.J.; Henson,P.M.: Production and release of plate-
llet activating factor (PAF); Disociation from degranula
tion and superoxide de production in the human neutro -
phiI. J Immunol 125(6):2756-63 (1.980).

64.- Mencia-Huerta,J.M.; Ninio,E.; Robin,R. and Benveniste,J:
Is platelet-activating factor (PAF-acether) synthesis by

Murine peritoneos cells (PC) a two step process.

Agents and Actions 11(5):556-8 (1.981).

- 65.- Grandel,K.E.; Schawartz,E.; Greene,P.; Warlow,M.L.;Pi -
chard,R.N. and Farr,R.S. Federational Proceedings 42:
1.026 , (1.983).
- 66.- Nagy,L.; Lee,T.H. and Kay,A.B.: Neutrophyl chemotactil-
activity in antigen induced late asthmatic reactions. N-
Engl J Med 306:497-501 (1.982)
- 67.- Gleich,G.J.; Frigas,E.; Loegering,D.A.; Wasson,D.L. and-
Steinmuller,D.: Cytotoxic properties of the eosinophyl-
mayor basic protein. J Inmunol 123:2925-7 (1.979)
- 68.- Carmichael,J.; Paterson,I.C.; Diaz,P.; Crompton,G.K.; -
Kay,A.B. and Grant,I.W.B.: Corticosteroid resistance -
in chronic asthma. Br Med J 282:1419-22 (1.981)
- 69.- Kay,A.B.; Diaz,P.; Carmichael,J. and Grant,I.W.B.: Cor-
ticosteroid resistant chronic asthma and monocyte comple-
ment receptors. Clin Exp Inmunol 44:576-80 (1.981)

- 70.- Maron,Z.; Shelhaner,J.H. and Kalimer,M.: Effects of araquidonic acid, monoidroxiecosatetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucus glycoproteins from human airways in vitro. J Clin Invest 67:1695-702 (1.981)
- 71.- Silverman,M; Connolly,N.; Balfour-Lynn,L. and Godfrey,S: Long-term trial of sodium cromoglicate and isoprenaline in children with asthma. Br Med J 3:378-81 (1.972)
- 72.- Godfrey,S.; Balfour-Lynn,L. and König,P.: The place of cromolyn sodium in the long term management of childhood asthma based on a 3 to 5 years follow-up. J Pediat -- 87:465-73 (1.975).
- 73.- Martin,U.L.; Römer,D.: The pharmacological properties of a new, orally active anty-anaphylactic compounds: Ketotifen, a benzocycdoheptathiophene. Drug Res 28:770-82, (1.978).
- 74.- Phillips,M.J.; Ollier,S.; Gould,C.A.L. and Davies,R.J.: Effects of antihistamine and antiallergic drugs on responses to allergen and histamine provocation test in asthma. Thorax 39:345-51 (1.984).

- 75.- Warner,J.O.; Goldsworthy,S.J.: Comparative trial of Ketotifene and clemastine in childhood seasonal allergic rhinitis and asthma. Res Clin Fuoms 4:85-95 (1.982).
- 76.- Salmon,M.A.: Multicentre study for the evaluation of ketotifen in the prophylaxis of extrinsic asthma in children. Res Clin Fuoms 4:45-51 (1.982).
- 77.- Monie,R.D.H.; Smith,A.P.; Leopold,J.P.; Anderson,E.G.; -
Davies,B.H. and Thomas,G.O.: Double blind clinical trial of ketotifen and disodium cromoglicate in bronchial as -
thma. Thorax 36:234 (1.981) (Abstract)
- 78.- George,R.B. and Payne,D.K.:Anticholinergics, cromolin -
and other occasionally useful drugs. Clinics in Chest Me
dicine 5(4):685-93 (1.984)
- 79.- Gondior,E.G.; Schultze-Wernighaus: Protective and bron-
cospasmolitic effect of ipratropium bromide in bronchial
antigen challenge test compared to other antiasthmatic -
drugs. Scand J Respir Dis Suppl 103:219 (1.979).
- 80.- Marini,J.J. and Lakshminarayan,S.: The effect of atropine
inhalation in " irreversible chronic bronchitis ".

Chest 77:591 , (1.980)

- 81.- Marini J.J.; Lakshminarayan,S. and Kradjan,W.A.: Atropine and tubertulaine aerosols in chronic bronchitis: Efficacy and sites of action. Chest 80:285-91 (1.981)
- 82.- Skidmore,I.F: En " Development of anti asthma drugs " - Buckle and Smith Ed. Butterworth & Co. Ltd ,Epson , -- (1.984)
- 83.- Gebbie,T. En " Corticoides en aerosol y asma bronquial, valoración terapéutica ", (Clark,T.J.H.,ed) Doyma Madrid (1.984)
- 84.- Chang,K.L.; Milich,D.R.; Barwise,G.; Chai,H. and Miles-Laurence,R.: Linear growth in chronic asthmatic children: The effects of disease and various forms steroid-therapy. Clin Allergy 12:369- (1.982)
- 85.- May,C.D.: History of the introduction of the theophylline in the treatment of asthma. Clin Allergy 4:211-17, - (1.974)
- 86,- Tong,T.G.: Aminophylline: review of clinical use. Drug Inter Clin Pharm 7:156-67 (1.973)

- 87.- Cushley, M. and Holgate, S.T.: Development of anti-asthma drugs. Buckle and Smith (Eds.), Butterworth & Co., Epsom - , 1.984.
- 88.- Jenne, J.W.: Theophylline use in asthma. Some current I - ssues. Clin Chest Med 5(4):645-58 (1.984).
- 89.- Kolbeck, R.C.; Spein, W.A.; Carrier, G.O. and Bransome, E.D. Aparent irrelevance of cyclic nucleotides to the relaxation of tracheal smooth muscle induced by theophylline. Lung 156(3):173-83 (1.979).
- 90.- Rall, T.W.: Bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana, Buenos Aires, 1.982.
- 91.- Bukocowskyj, M.; Nakatsu, K.: Theophylline reassessed. Ann- Int Med 101(1):63-73 (1.984).
- 92.- Fredholm, B.B.: Theophylline actions on adenosive receptors. Eur J Respir Dis (Suppl 109) 61:29-36 (1.980)
- 93.- Stone, T.W.; Taylor, D.A.: Microiontophoretic studies of the effects of cyclic nucleotides on excitability of neurons in the rat cerebral cortex. J Physiol 266:523-43, - (1.977).

- 94.- Mitenko, P.A.; Ogilvie, R.I.: Rational intravenous doses of theophylline. N Engl J Med 289:600-3 (1.973).
- 95.- Nicholson, D.P. and Chick, T.W.: An evaluation of parenteral aminophylline. Am Rev Respir Dis 108:241-7 (1.973)
- 96.- Wiesmann, K.J.: Influencia de un tratamiento broncodilatador prolongado sobre la función pulmonar, administrando teofilina-etilenediamina. Deutsche Med Wochenschr - 100:2482-6 (1.975)
- 97.- Wiesmann, K.J.: La influencia de una preparación oral de aminofilina de acción retardada sobre los parámetros de la función pulmonar en las obstrucciones respiratorias. Deutsche Med Wochenschr 100:1781-90 (1.975)
- 98.- Whiting, B.; Kelman, A.W.; Barclay, J.; and Addis, G.J.: Modelling theophylline response in individual patients -- cohith chronic bronchitis. Br J Clin Pharmac 12:481-7, - (1.981).
- 99.- Peck, C.C.; Nicholson, A.I.; Baker, J.; Lenent, L.L. and Er, D.: Clinical pharmacodynamics of therphylline. J-Allergy Clin Immunol 76:292-7 (1.985)

- 100.- Aubier,M; Troyer,A.; Sampson,M.; Macklen,P.T. and Rou -
ssos,C.: Aminophylline improves diaphragmatic contrac-
tility. N Engl J Med 305(5):249-52 (1.981)
- 101.- Arnman, K.; Carlström,S. and Thorell,J.I.: The effect-
of norepinephrine and theophylline on blood glucose, -
plasma F.F.A., plasma glycerol and plasma insulin in -
normal subjects. Acta Med Scand 197:271-4 (1.975)
- 102.- Mant,T.; Cochrane,M. and Henry,J.: ABC of poisoning.
Br Med J 289:1133-5 (1.984)
- 103.- Ramsay,L.E.; Mackay,A.; Eppel,M.L. and Oliver,J.S.: -
Oral sustained-release aminophylline in clinical inpa -
tients: factors related to toxicity and plasma theophy-
lline concentrations. Br J Clin Pharmac 10:101-7 .
(1.980).
- 104.- Hendeles,L.; Massanari,M.; Weinberger,M.: Update on -
the pharmadynamics and pharmacokinetics of theophylline.
Chest 88 (2 Suppl) : 103_s - 111_s (1.985)
- 105.- Hendeles,L. and Weinberger,M.: Theophylline a " state-
of art " review. Pharmacotherapy 3(1):1-44 (1.983)



- 106.- Stirt, J.A. and Sullivan, S.F.: Aminophylline. Anesthesia and Analgesia 60(8):587-602 (1.981)
- 107.- Svedmyr, N.: Recent advances in pharmacotherapy of asthma; theophyllines. Prog Resp Res 14:206-14 (1.980).
- 108.- Jacobs, M.H.; Senior, R.M. and Kessler, G.: Clinical experience with theophylline: relationship between dosage, serum concentration and toxicity. J.A.M.A. 235:1.983-6 (1.976)
- 109.- Burkle, W.S. and Gwizdale, C.J.: Evaluation of "toxic" serum theophylline concentrations. Am J Hosp Pharm 38:1164-5 (1.981)
- 110.- Zwillich, C.W.; Sutton, F.D.; Neff, T.A.; Cohn, W.M. and Matthay, R.A.: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Ann Int Med 82:784-7 (1.975)
- 111.- Hendeles, L.; and Weinberger, M.: Guideline for avoid theophylline overdose. N Engl J Med 300:1217 (1.979)
- 112.- Peters, S.G.; Peterson, G.L.: Status epilepticus as a complication of current electroconvulsive and theophylline

- therapy. Mayo Clin Proc 59(8):568-70 (1.984)
- 113.- Robertson,N.J.: Fatal overdose from a sustained release theophylline preparation (Abs.). Ann Emerg Med --
14(2):154-8 (1.985)
- 114.- Weatersbee,P.S.; Olsen,L.K. and Lodge,J.R.: Caffeine -
and pregnancy: a retrospective study. Postgrad Med --
91:820-4 (1.977)
- 115.- Gaudreault,P.; Wason,S.; Lorejoy,F.H.: Acute pedia -
tric theophylline overdose: a sumary of 28 cases. J Pe
diatr 102:474- (1.983)
- 116.- Weinberger,M.: Treatment of theophylline overdose. J-
Pediatr 103 :1004 (1.983 - dic)
- 117.- Russo,M.E.: Management of theophylline intoxication -
with charcoal column hemoperfusion. N Engl J Med --
300(1):24-6 (1.979)
- 118.- Olson,K.R.; Pond,S.M.; Benocoitz,N.L.; and Becker,C.E.:
Treatment of theophylline overdose. J A M A 249(23):-
3176 (1.983)

- 119.- Ahlmen,J.; Heath,D.; Herlitz,M. and Kuist,L.: Treat -
ment of oral theophylline poisoning. Acta Med Scand -
216(4):423-6 (1.984)
- 120.- Dean, L.S. and Brown,J.W.: Masive theophylline overdo-
se; survival Without hemoperfusion. J A M A 248:1742,-
(1.982)
- 121.- Svedmyr,K.; Mellstrand,T. and Svedmyr,N.: Bioabailabi-
lity of theophylline from three different tablets in -
asthmatic patients and their bronchodilatanting effects
in combination with terbutaline inhalation. Allergy -
37:111-7 (1.982).
- 122.- Weinberger,M.; Hendeles,L.: Formulation and dosage re-
quirements for theophylline in the treatment of asthma.
Curr Med Res Opin 6 (Suppl 6):116-31 (1.979)
- 123.- Levitt,M.J.; and Kann,J.: Comparative pharmacokinetics
of equivalent doses of controlled-release Aminophylline
and immediate-release amonophyllin and theophylline.
Curr Ther Res 26(3):311-6 (1.979)
- 124.- Weinberger,M.; Hendeles,L.; and Bighley,L.: The rela -

- tion of product formulation to absorption of oral theophylline. N Engl J Med 299(16):852-7 (1.978)
- 125.- Spector,S.L.: Advantages and disadvantages of 24-hour, theophylline. J Allergy Clin Immunol 76:302-11 (1.985)
- 126.- Coifman,R.E.: Computer-predicted theophylline kinetics. N Engl J Med 309(9):557-8 (1.983)
- 127.- Jonkman,J.H.G.; Schoemaker,R.; Grimberg,N. and Zeeuw,R. A.: Nueva prueba de disolución in vitro para comprimidos de teofilina de liberación controlada. Int J Pharmac 8:153-6 (1.981)
- 128.- Simons,K.J.; Frith,E.M. and Simons,E.R.: Dissolution- and bioavailability studies of whole and halved sustained-release theophylline tablets. J Pharmac Sci -- 71(5):505-11 (1.982)
- 129.- Resar,R.D.; Walson,P.D.; Fritz,W.L.; Perry,D.F. and Barbee,R.A.: Theophylline kinetics, variability and effect of arterial Ph in chronic obstructive lung disease. Chest 76(1):11-6 (1.979)

- 130.- Piafsky, K.M.; Sitar, D.S.; Rangno, R.E. and Ogilvie, R.I.:
Theophylline-disposition in patients with hepatic cirro
sis. N Engl J Med 296:1495-7 (1.977)
- 131.- Vallner, J.J.; Speir, W.A.; Kolbeck, R.C.; Harrison, G.N. -
and Bransome, E.D.: Effect of Ph on the binding of theo
phylline to serum proteins. Am Rev Respir Dis 120:83-6
(1.979)
- 132.- Jenne, J.W.; Wyze, E.; Rood, F.S. and McDonald, F.M.: Phar
maco-kinetics of theophylline. Application to adjust -
ment of the clinical dose of Aminophylline. Clin Phar
macol Ther 13(3):349-60 (1.972)
- 133.- Editorial: Influence of dietary protein and carbohidra
te on oxidative biotransformation of drugs in normal -
adults and children with asthma. Nutrition Reviews --
36(6):232-4 (1.981)
- 134.- Martinez-Sampere, J.J.; Girón, F.; Olea, N.; Loscertales, M
Ruiz Estremera, A.; Puentes, C. and Pedraza, V.: Farmaco
cinética de la teofilina en el asma bronquial infantil.
Derivaciones clínicas. An Esp Pediatr 17(1):6-17(1.982)

- 135.- Ginchansky,E. and Weinberger,M.: Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. J Pediatr 91(4):655-60 (1.977)
- 136.- Anolik,R.; Kolski,G.B.; Schaible,D.H. and Ratner,J.: - Transient alteration of theophylline half life: possible association with herpes simplex infection. Ann - Allergy 49:109-11 (1.982)
- 137.- Wyatt,R.; Weinberger,M. and Hendeles,L.: Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma. J - Pediatr 92:125-30 (1.978)
- 138.- Leung,P.; Kalister,A. and Bell,T.D.: Variations in theophylline clearance rate with time in chronic childhood-Asthma. J Allergy Clin Immunol 59(6):440-4 (1.977)
- 139.- Walson;P.P.;Strunk,R.C. and Tausig,L.M.: Inpatient-variability in theophylline kinetics. J Pediatr -- 91(2):321-4 (1.977)
- 140.- Jusko,W.I.; Gardner,M.J.; Mangione, A.; Schentag,J.J.;-Konp,J.R. and Vance,J.W.: Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives,ben

- zodiacepines, barbiturates and etanol. J Pharm Sci -
68(11):31-40 (1.979).
- 141.- Zaske,D.E.; Miller,K.W.; Strem,E.L.; Austrian,S. and -
Johnson,P.B.: Oral aminophylline therapy. Increase do
sage requirements in children. J A M A 237(4):1453-5 -
(1.977)
- 142.- Powell,J.R.; Vozech,S.; Hoperwell,P.; Costelo,J.; Shei -
ner,L.B. and Riegelman,S.: Theophylline disposition in
acutely ill hospitalized patients: the effect of smo -
king, heart failure, severe airway obstruction and pneu -
monia. Am Rev Respir Dis 118:229-38 (1.978)
- 143.- Kramer,M.J.; Furukawa,C.T.; Bierman,C.W.; Konp,J.R.; -
Shapiro,G.G. and Pierson,W.E.: Altered theophylline -
clearance during an influenza B outbreak. Pediatr --
69:476-80 (1.982)
- 144.- Fischer,R.G.; Booth,B.H.; Mitchell,D.Q. and Kibbe,A.M.:
Influence of trivalent influenza vaccine on serum theo -
phylline levels. C M A Journal 126:1312-3 (1.982)
- 145.- Mariño,E.L.; Otero,M.J.; Gomez,F.; Barrueco,M. and Do -

- minguez Gil,A.: Monitorización de niveles séricos de -
teofilina en pacientes ambulatorios con asma bronquial.
Archivos de Bronconeumología 19(3):106-8 (1.983)
- 146.- Piafsky,K.M.; Sitar,D.S.; Raugno,R.E.; Ogilvie,R.I.: -
Theophylline kinetics in acute pulmonary edema. Clin -
Pharm Ther 21(3):310-6 (1.977)
- 147.- Westerfield,B.T.; Carder,A.J.; Ligth,R.W.: The rela -
tionship between arterial blood gases and serum theophy -
lline clearance in critically ill patients. Am Rev Res -
pir Dis 124:17-20 (1.981)
- 148.- Reed,R.C.; Schwartz,H.J.: Phentoin-theophylline-Quini -
dine interaction. N Engl J Med 308(12):724-5 (1.983)
- 149.- Marquis,J.F.; Carruthers,S.G.; Spence,J.D.; Bronstone,Y
S. and Toogood,J.H.: Phentoin-theophylline interac -
tion. N Engl J Med 307(19):1189-90 (1.982)
- 150.- Landay,R.A.; Gonzalez,M.A.; Taylor,J.C.: Effect of phe -
nobarbital on theophylline disposition. J Allergy Clin
Immunol 62(1):27-9 (1.978)

- 151.- Hemstreet,M.P.; Melis,M.V. and Rutland,R.O.: Effec of-
intravenous isoproterenol on theophylline kinetics.
J Allergy Clin Inmunol 69(4):360-4 (1.982)
- 152.- Weinberger,M.; Hudgel,D.; Spector,S. and Chidsey,C.:
Inhibition of theophylline clearance by troleandomicin.
J Allergy Clin Inmunol 59(3):228-31 (1.977).
- 153.- Laforce,C.F.; Miller,M.F. and Chai,H.: Effect of ery -
tromycin on theophylline clearance in asthmatic chil -
dren. J Pediatr 99(1):153-6 (1.981)
- 154.- Richer,C.; Mathieu,M.; Bah,H.; Thuillez,C.; Duroux,P.;-
and Giudicelli,J.F.: Theophylline kinetics and ventila -
tory flow in bronchial asthma and chronic airflow obs -
truction: influence of erytromycin. Clin Pharmacol -
Ther 31(5):579-86 (1.982)
- 155.- Prince,R.A.; Wong,O.S.; Weinberger,M.M.; Hendeles,L, -
and Riegelman,S.: Effec of erytromycin on theophylli -
ne kinetics. J Allergy Clin Inmunol 68(6):427-31 -
(1.981)
- 156.- McElnay,J.C.; Smith,G.D.; and Helling,D.K.: A practi -
cal guide to interactions involving theophylline kine -

- tics. Drug Intell Clin Pharm 16:533-42 (1.982)
- 157.- Fenje,P.C.; Isles,A.F.; Baltodano,A.; McLeod,S.M. and -
Soldin,S.: Interaction of cimetidine and theophylline-
in two infants. C M A Journal 126:1178 (1.982)
- 158.- Jackson,J.E.; Powell,J.R.; Wantell,M.; Bentley,J. and -
Dorr,R.: Cimetidine decreases theophylline clearance.
Am Rev Respir Dis 123:615-7 (1.981)
- 159.- Simmons,S.M.; Bradford Camp,R.; Mungall,D.R. and Bailey,
W.C.: The use of theophylline clearance to desing an -
oral aminophylline regimen. The Alabama J Med Sci --
19(2):142-6 (1.982)
- 160.- Nieto Garcia,A.; Caballero,G.L.; Rodenas,B.R.; Vazquez,
R.L.; Ales,R.L. and Sanz,D.S.: Estudio farmacocinético
en niños tras la administración de una solución oral de
teofilinato de colina. Allergol et Immunopatol 330 (Su
ppl VII):330-1 (1.980)
- 161.- Cabanas,R.; Peña,J.; Tojo,R.; Fuster,M:; Vazquez,M.C.;-
Cortizo,E. and Castro-Gago,M.: Individualización de la
dosis de teofilina oral con tecnica de incrementos regu
lares y control de nivel sérico. An Esp Pediatr ---

14(2):89-96 (1.981)

- 162.- Cabanas,R.: Individualization of dosage for oral theophylline therapy. J Pediatr 100(1):169-70 (1.982)
- 163.- Weinberger;M.; Reply (a la carta de R. Cabanas, ref - 162). J Pediatr 100(1):170 (1.982)
- 164.- Marlin,G.E.; Butcher,M.A.; Klumpp,J.A. and Thompson,P.- J.: Niveles séricos de teofilina con una nueva formulación de liberación lenta. Australian and New Zealand Journal of Medicine 11 (1): (1.981)
- 165.- Weinberger,M and Ginchansky,E.: Dose dependent kinetics of theophylline disposition in asthmatic children. J Pediatr 91:820-4 (1.977)
- 166.- Hendeles,L; Weinberger,M: Theophylline product and dosing interval selection for chronic asthma. J Allergy - Clin Immunol 76:285-91 (1.985)
- 167.- Boroda,C.; Miller,R.B.; Leslie,S.T.; Nicol,E.G. and Thomson,J.: Comparison of the bioavailability of aminophylline in a conventional base and in a continuous-

- release base. J Clin Pharmacol :383-7 (1.973)
- 168.- P. afsky, K.M. and Ogilvie, R.I.: Dosage of theophylline -
in bronchial asthma. N Engl J Med 294:1218-20 , - -
(1.975)
- 169.- Tabachnik, F.; Scott, P.; Correia, J.; Isles, A.; McLeod, S.
Necoth, C. and Levison, H.: Sustained-release theophylli
ne: a significant advance in the treatment of childhood
asthma. J Pediatr 100(3):489-92 (1.982)
- 170.- Muittari, A. and Alloner, H.: Comparision of serum theo-
phylline levels woith plein and slow-release aminophy -
lline in patients with airway obstruction.
J Int Med Res 9:378-40 (1.981)
- 171.- Beer, S.; Laver, J.; Benson, L.; Cotariu, D.; Neli, P.; Said
man, J. and Viure, E.: Comparision of serum theophylline
levels in asthmatic children receiving sustained-relea-
se and rapid-release theophylline tablets. Israel J -
Med Sci 18:255-8 (1.982)
- 172.- Sheen, A. and Sly, M.: Serum theophylline concentrations
in asthmatic children. Ann Allergy 41(6):327-9 (1978)

- 173.- Russell,C.J.; Elwood,K.K.; Kidney,C. and McDevit,D.G.:
Plasma theophylline concentrations following the oral -
administration of microcristalline theophylline and a -
new sustained-release theophylline preparation to nor -
mal subjects. Eur J Clin Pharmacol 18:351-4 (1.980)
- 174.- Selvig,K.; et al.: Evaluación de un nuevo comprimido -
de teofilina de acción retardada, administrado en niños
Acta Pediatr Scand 70:929-33 (1.981)
- 175.- Eney,R.D.; Goldstein,E.O.: Compliance of chronic asth-
matics with oral administration of theophylline as mea -
sured by serum and salivary levels. Pediatr ---
57(4):513-7 (1.976)
- 176.- Dasta,J.; Mirtallo,J.M.; Alzman,M.: Comparision of -
standard and sustained-release theophylline tablets in-
patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Hosp Pharm 36:613-7 (1.979)
- 177.- Weinberger,M.; Hendeles,L.; Wong,L. and Langhan,L.: Re -
lationship of formulation and dosing interval to fluc -
tuation of serum theophylline concentration in children
with chronic asthma. J Pediatr 99(1):145-52 (1.981)

- 178.- Hendeles,L.; Iafrate,R.P.; Weinberger,M.: A clinical -
and pharmacokinetic basis for the selection and use of-
slow release theophylline products. Clin Pharmacoki -
net 9:95-135 (1.984)
- 179.- Weinberger,M. and Hendeles,L.: Teofilina de acción re-
tardada. Fundamentos y normas para la elección de pre-
parados. N Engl J Med 308(13):760-4 (1.983)
- 180.- Thompson,P.J.; Butcher,M.A.; Frazer,L.A. and Marlin,G.E
Pharmacokinetics of a single evening dose of slow release
theophylline in patients with chronic lung disease.
Br J Clin Pharmac 12:443-4 (1.981)
- 181.- Nerminathan,V.and McKenzie,S.A.: Once a day theophylline;
serum concentrations. Arch Dis Child 59:762-5 --
(1.984)
- 182.- Barnes,P.J.; Greening,A.P.; Timmer,S.J.; Neville,L. and
Poole,G.W.: Aminofilina retardada en dosis única por -
la noche para prevenir el asma nocturna.
Lancet (ed.Esp) 1(1):32-4 (1.982)
- 183.- Jonkman,J.H.G. and Vanderboon,W.J.V.: Nocturnal theos-

- phylline plasma concentrations. Lancet:1278-9 (Jun -
1.983)
- 184.- Taylor,D.R.; Duffin,D.; Kinney,C.D. and McDevit,D.G.: -
Circadian variation in plasma theophylline concentra -
tions durin maintenance therapy with a sustained relea -
se preparation in patients with obstructive airways di -
sease. Br J Clin Pharmac 18:27-30 (1.984)
- 185.- Scott,P.H.; Tabachnik,E.; McLeod,S.; Correia,J; Newth,C
and Levison,H.: Sustained-release theophylline for --
childhood asthma: evidence for circadian variation of -
theophylline pharmacokinetics. J Pediatr 99(3):476-9 -
(1.981)
- 186.- Hendeles,L.; Weinberger,M and Bighley, L.: Disposition
of theophylline after a single intravenous infusión of-
aminophylline. Am Rev Respir Dis 118:97-103 (1.978)
- 187,- Fox,J.; Hicks,P; Feldman,B.R.; Davis,W.J. and Feldman,C
H.: Theophylline blood levels as a guide to intrave -
nous therapy in children. Am J Dis Child 136:928-30 -
(1.982)

- 188.- Kearns,G.L.; Fischer,T.J. and Hunter,R.H.: Use of se -
rum theophylline diterminations during acute asthma the
rapy in children. Ann Allergy 48(2):71-4 (1.982)
- 189.- Morell,I.; Gracia,S.D.; Orriols,R.; Fraile,M. and Lapor
te,J.R.: Teofilina : niveles plasmáticos en asmáticos-
tratados con teofilinato de colina cada 8 horas. Med -
Clin 81(17):8-10 (1.983)
- 190.- Garcia de Jalón,P.D. and Pelayo,F.: La dosificación de
teofilina: un problema Fármaco-terapéutico. N Arch Fac
Med 41(5):269-75 (1.983)
- 191.- Chopra,M.P.; Addison,J.M.; Chopra,A and Higginbottom,L:
Plasma and saliva theophylline levels and pulmonary -
function in asthmatic patients after a sustained-relea-
se theophylline preparation. Curr Med Res Opin -
7(9):624-30 (1.982)
- 192.- Hendeles,L.; Burkley,S.; Bighley,L. and Richardson,R.:
Unpredictability of theophylline salive measurement in-
chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin-
Inmunol 60:335-8 (1.977).

- 193.- Hendeles,L.; Weinberger,M. and Wyatt,R.: Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. Am J Dis Child 132:876-80 (1.978)
- 194.- Izquierdo,I.; Torrente,J.; Cistero,A. and Jane,F.: Comportamiento cinético no lineal de la teofilina. A proposito de un caso. Med Clin 86(4):177 (1.986)
- 195.- Statist Bull Metrop Life Insur Co., 40, Nov-Dic 1.959.
- 196.- Stuart y Stevenson, en Nelson,W.E. (ed), Text book of Pediatrics, 7ª Edición, Filadelfia, 1.959, pag.50-61.
- 197.- Wu, JW; Bunyadidj,C.; Hoskin,S.; Riebe,S.M.; Aucker,J.; White,K.; O'Neal,P.: Quantitation of haptens by Homogeneous Immunoprecipitation. Centrifugal analysis for tobramycin, phenobarbital and theophylline in serum. Clin Chem 29(8):1.540-2 (1.983)
- 198.- Breiner,R.; McComb,R.: Positive interference with theophylline immunoassay in serum of uremics. Clin Chem 31(9):1.575-6 (1.985)
- 199.- Opheim,K.E.; Airnardi,V.: Increase in apparent theophylline concentration in the serum of two uremic patients

tients as measured by some immunoassay methods.

Clin Chem 29(9):1.698-9 (1.983)

200.- Gunaga,K.P.; Zickus,P.A.; Bowman,H.E.: Assay for EMIT-theophylline optimized by use of reduced volume of reagents in the syva Autolab 5.000 or 6.000.

Clin Chem 31(3):500-1 (1.985)

201.- Sung,E.; Neeley,W.E.: A cost-effective system for performing therapeutic drug assays optimization of theophylline assay. Clin Chem 31(7):1.210-5 (1.985)

202.- Rupchock,P.; Sommer,R.; Greenquist,A.; Tyhach,R.; Walter,B.; Zipp,A.: Dry-reagent strip used for determination of theophylline in serum.

Clin Chem 31(5):737-40 (1.985)

203.- Hughes,J.; Mace,P.F.K.: Clinical evaluation of the seralyzer reagent strip system for measurement of serum theophylline. Clin Chem 31(2):335 (1.985).

204.- Lindberg,R.; Ivaska,K.; Irjala,K.; Vanto,T.: Determination of theophylline in serum with Seralyzen Aris Reagent strip test evaluated. Clin Chem 31(4):613-4 (1985)

- 205.- Lotner,G.Z.; Vanderpool,G.E.; Carroll,M.S.; Spangler,D.
C.; Tinkelman,D.G.: Use of seralyzer system for theophylline level determination in an office setting.
Ann Allergy 55:454-7 (1.985)
- 206.- Morris,J.F.; Koski,A.; Johnson,L.C.: Spirometric standard for healthy non smoking adults. Am Rev Respir Dis
103:57-67 (1.971)
- 207.- Turner-Warwich,M.:Study of theophylline plasma levels after oral administration of new theophylline compounds.
Br Med J (Jul. 13,1.957):67-9
- 208.- Neigens,H.J.;Duiverman , J.E.;Graatsma,B.H. and Kerrebijn,K.F.:Clinical and bronchodilating efficacy of controlled release theophylline as a function of its serum concentrations in preschool children.J Pediatr 107:811-5
(1.958).
- 209.- Vozeh,S.;Kewitz,G.;Perruchond,A.;Tschan,N.;Kopp,C.;Heitz M. and Follth,F.:Theophylline serum concentrations and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction
The optimal use of intravenously administered aminophylline. Am Rev Respir Dis 125:181-4 (1.982).

- 210.- Ahrens, J.: Estudio comparativo de los niveles plasmáticos de teofilina despues de la administración de Eufilina Retard. Dtsch Med Wschr 13:482-6 (1.977).
- 211.- Bundgaard, a. and Weeke, B.: Long term treatment with sustained release theophylline. Allergy 37:149-54(1.982)
- 212.- Otero, J.M.; Gomez, F.; Mariño, E.L.; Barrueco, M. and Dominguez-gil, A.: Sobre la individualización de la dosis de teofilina en enfermos asmáticos ambulatorios: contestación. Med Clin 82(8):379 (1.984).
- 213.- Schindtl, R.; Mayer, K. Aigner, K.: Eufilina de acción prolongada aplicada por via oral en casos de asma bronquial. Munch Mediz Wochesusch 11:729-32 (1.975).
- 214.- Furukzwa, C.F.; Shapiro, G.G.; Bierman, C.W.; Kraemer, M.J.; Ward, D.J. and Pierson, W.E.: A double blind study the effectiveness of cromolin sodium and sustained release theophylline in childhood asthma. Pediatrics 74(4):453-9 (1.984).
- 215.- Loftus, D.G. and Prince, J.F.: Treatment of asthma in --

- preschool children with slow release theophylline. Arch Dis Child 60:770-2 (1.985).
- 216.- Rogers, R.J.; Kalisker, A.; Weiner, N.B. and Szeffler, N.J. Inconsistent absorption from a sustained release theophylline preparation during continuous therapy in asthmatic children. J Pediatr 106:496-501 (1.985).
- 217.- Halton, J.R. and Szeffler, S.J.: Theophylline absorption in young asthmatic children receiving sustained release formulations. J Pediatr 107:805-10 (1.985).
- 218.- Greening, A.P.; Baillie, E.; Gribbin, H.R. and Pride, N.B.- A double blind trial with oral aminophylline (Phyllocontin Continus Tablets) in airflow obstruction; preliminary communication. J Int Med Res 7 Suppl 1:47-51 (1.979).
- 219.- Mome, R.D.H.; Rochicoli, K.M. and White, J.P.: Sustained release aminophylline in asthma and its interaction with rimiterol. Br J Clin Pharmac 14:110-2 (1.982).

- 220.- Bergner,R.K.; Bergner,A.:Tratamiento racional del asma en enfermos ambulatorios. J A M A (esp) 2(1):69-75 -- (1.976).
- 221.- Rovei,V.;Chanoine,F. and Benedeti,M.S.:Pharmacokinetics of theophylline:a dose range study.Br J Clin Pharmacol 14:769-78 (1.982).
- 222.- Koëter,G.H.;Jonkman,J.H.G.;de Vries,K.;Schoemaker,R.; Greving,J.E. and Zeeuw,R.A. :Pharmacokinetics of sustained release theophylline in low and high multiple -- dose regimens. Br J Clin Pharmacol 12: 647-51(1.981).
- 223.-Wagner , J.G.: Theophylline.Pooled Michaelis Menten parameters(V_{max} and K_m) and implications.Clin Pharmacokinetics 10:432-42 (1.985).
- 224.- Cabanas,R.;Peña,J.:Aplicación a la practica de la monitorizacion de la teofilina sérica.Un estudio realizado en 108 niños asmáticos.Allergol et Immunopathol suppl 7 328-9 (1.980)
- 225.- McKencie,S. and Baillie,E.: Serum Theophylline levels -

in asthmatic children after oral administration of two -
slow release theophylline preparations. Arch Dis Child
53:943-6 (1.978).

226.- Szeffler, S.J.: Theophylline and its fickle unpredictabi-
ty of absorption. Ann Allergy 55:580-3 (1.985).

227.- Pedersen, S. and Moller-Pedersen, J.: Influence of food -
on the absorption of theophylline from a sustained -re
lease formulation (Somophyllin). Clin Allergy 15:253-9
(1.985).

228.- Tinkelman, D.G.; Meller, E.; Janky, D.G.; Decouto, J. and Edel
man, L.: A comparative trial of the clinical efficacy and-
pharmacokinetics of 12 hours and 24 hours controlled re
lease theophylline preparations in patients with chro
nic asthma. Ann Allergy 55:571-6 (1.985).

229.- Langaker, K.E.; Osmundsen, K.; Bredesen, J.E. and Lunde, P.K.
M.: Double blind comparative trial of Melin Depot and --
TheoDur with adjustment dosage in asthmatic adults. -
Allergy 36:501-5 (1.981).

- 230.- Harrison,L.I.;French and Milton :Comparative absorption of theophylline following multiple dose of sustained release formulations and an elixir in humans. Clinical -- Therapeutics 4 (6):489-96 (1.982).
- 231.- Andersen,O.;Nielsen,M.K.;Erikse,P.B.;Fenge,M. and Knudsen,P.J.: Absorption kinetics and steady state plasma - concentrations of theophylline following therapeutic doses of two sustained release preparations. J Pharmac Sci 72(2):158-61 (1.983).
- 232.- Bassini,E.O.:Estudio de la biodisponibilidad de una preparación de teofilina de cesión lenta.Publicaciones BOI
- 233.- Bustillo,E.;Braga,S.;Sala Felis,J.;Gea,G.;Hitado,J.;Escobar,M.J.;Martinez,C.;Fernandez,E.;Bango,A. and Vega V.: Estudio de tres preparados de teofilina retardada e en 118 pacientes . Abello,S.A.,Juan Camarillo 8,Madrid.
- 234.- Fagerstrom,P.O.;Heintz, L. . and Draco,E.:Farmacociné tica de tres comprimidos de teofilina SR.Proceedings of the first congress of biopharmaceutics and pharmacokinetics ,467-72 (1.981).

- 235.- Domson, J.F.; Hein, E.W.; Sheen, A. and Sly, R.M.: Comparisi
on of Theolair SR and Theo Dur tablets. Ann Allergy 43:
220-2 (1.979).
- 236.- Jonkman, J.H.G.: Disponibilidad y farmacocinética clínica
de la teofilina despues de la administración de un nuevo
preparado de liberación prolongada. Eur J Clin Pharmacol
21:39-44 (1.981)