

# AMINOFILINA EN PERFUSION INTRAVENOSA A 0,5 mg/kg·h . ESTUDIO FARMACOCINETICO EN NIÑOS ASMATICOS

N. Pérez Souto y E. Pérez Souto\*

*Departamento de Farmacología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas y \*Hospital Pediátrico de Centro Habana*

Recibido: 27 de mayo de 1987

Recibido: 4 de diciembre de 1987

Recibido: 30 de mayo de 1988

**ABSTRACT.** A pharmacokinetic study on 40 hospitalized children affected by acute asthma crisis is carried out. The treatment evaluated consisted of continuous intravenous aminophylline infusion at 0.5 mg/kg . h for more than 24 h . The serum concentration after 24 h of continuous infusion is measured by an HPLC method in every patient and the total clearance value is calculated. It is concluded that in the 40 children sample the therapeutic level is not achieved with this therapeutic scheme.

**RESUMEN.** En este trabajo se realiza un estudio farmacocinético de 40 niños ingresados por ataque agudo de asma tratados con perfusión continua de aminofilina a razón de 0,5 mg/kg . h durante más de 24 h . Se determinó en cada paciente la concentración sérica de teofilina a las 24 h de iniciada la perfusión, se dan a conocer los valores de aclaramiento en cada caso. Se concluye que en la muestra estudiada no se alcanzaron niveles terapéuticos óptimos de concentración sérica de teofilina aún al cabo de 24 h de tratamiento. Se recomienda optimizar los esquemas de dosificación y trabajar en la introducción de métodos rápidos de concentración sérica de teofilina con vistas a mejorar e individualizar la terapia evitando efectos tóxicos.

## INTRODUCCION

En el tratamiento de ataques agudos de asma bronquial la teofilina (o su formulación más conocida, la aminofilina) continúa siendo junto a los agonistas beta 2 y los esteroides un medicamento de primera línea por su gran efectividad siempre que se alcancen niveles terapéuticos en sangre y se eviten niveles tóxicos.

La gran cantidad de información acumulada en años recientes acerca de la Farmacología Clínica<sup>1-10</sup> y Farmacocinética<sup>11-14</sup> de la teofilina, así como el desarrollo de métodos de análisis rápidos, específicos y sensibles para su cuantificación sérica fundamentalmente mediante técnicas de cromatografía líquida de alta presión (HPLC)<sup>15,16</sup> e inmunoensayos<sup>17,18</sup> han hecho renacer el interés por este valioso antiastmático no esteroide con fines terapéuticos y profilácticos. El uso moderno de la teofilina se basa en el establecimiento de concentraciones séricas estables dentro de su rango terapéutico, esto lleva implícito el monitoreo químico de sus concentraciones en sangre.

En Cuba, con una alta incidencia de asma, constituye una preocupación y necesidad la optimización de esquemas de tratamiento y dosificación, sobre todo en pacientes que llegan a cuerpo de guardia con ataque agudo. La práctica médica común en casos de ataque agudo de asma en niños consiste en hidratación con dextrosa, aerosoles de salbutamol o salbutamol oral, teofilina en tabletas o por vía intravenosa y por último esteroides como hidrocortisona o prednisona.

En un análisis realizado por los autores acerca de lo descrito en la literatura médica más reciente para la Farmacocinética, Farmacología Clínica y los esquemas de tratamiento con teofilina en otros países, así como la experiencia en cuanto a la evolución clínica de niños con ataque agudo de asma en el Hospital Pediátrico de Centro Habana condujo al planteamiento de la siguiente hipótesis de trabajo: con la perfusión de aminofilina a 0,5 mg/kg . h alcanzan niveles séricos de teofilina dentro del rango terapéutico que hagan efectivo este medicamento en el ataque agudo de asma.

En el presente trabajo se determinan los niveles séricos de teofilina al cabo de 24 h de infusión continua a 0,5 mg/kg . h en 40 niños con ataque agudo de asma, con el empleo de la cromatografía líquida de alta presión como método analítico. Se calculan además los valores de aclaramiento para cada paciente y se presentan los datos en forma tabulada.

Se discuten los resultados y ofrecen algunas recomendaciones.

## MATERIALES Y METODOS

Se estudió un grupo de 40 pacientes asmáticos conocidos que fueron ingresados en el Hospital Pediátrico de Centro Habana con un cuadro de broncoespasmo severo debido a su enfermedad. En la muestra se incluyen solamente asmáticos con las características siguientes:

Pacientes entre 3 meses y 14 años; asmáticos conocidos por historia clínica; pacientes recién ingresados; rayos X de tórax con

signos de enfisema, no atelectasia ni neumonía; pacientes sin alteraciones gasométricas iniciales y pacientes eutróficos.

La dificultad respiratoria en todos los casos fue catalogada de intensa, se aplicó medicación de apoyo la que consistió en cámara de oxígeno húmeda, aerosoles de salbutamol o salbutamol oral y en 32 de ellos hidrocortisona endovenosa entre 10 y 20 mg/kg . d . Se siguió su evolución clínica durante 48 h .

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

El volumen de solución administrada fue de 2 000 mL/m<sup>2</sup> . Se tomaron muestras de sangre (1 mL por punción venosa) al cabo de 24 h de tratamiento. Se contó en todos los casos con el consentimiento de las madres para la experiencia.

Para efectuar la cuantificación de teofilina se empleó la cromatografía líquida de alta presión, mediante una técnica desarrollada en el Laboratorio de Farmacocinética del Centro Nacional de Investigaciones Científicas.<sup>19</sup> Este método analítico cuantitativo y cualitativo usado por primera vez en Cuba con esta finalidad se caracteriza por una adecuada sensibilidad en el rango de concentraciones de interés, por su gran exactitud, precisión, así como especificidad para la teofilina.

Se utilizó un cromatógrafo Pye-Unicam 4001 con programador de flujo y solvente, detector ultravioleta variable y registrador. Se empleó un inyector Rheodyne con Loop de 20 µ. Las muestras de sangre tomadas según el protocolo se procesaron para obtener entre 200 y 500 µL de suero que fue conservado en congelación a -20 °C hasta su análisis. En el momento de análisis las muestras fueron descongeladas, desproteinizadas y centrifugadas. Se inyectaron 20 µL del sobrenadante con jeringuilla Hamilton. Se utilizó una columna de fase reversa RP-18 de la firma Merck, detección a 273 nm, sensibilidad X 0,02, flujo a 1 mL/min, sistema de solvente metanol 30: agua 70, velocidad de papel 0,5 cm/min . Fueron usados controles de suero libre de droga al que se adicionaron cantidades conocidas de teofilina y se procesaron de igual forma.

En la Tabla I se reflejan los resultados obtenidos.

## RESULTADOS Y DISCUSION

La Tabla I resume los datos correspondientes a edad, peso, sexo, concentración sérica de teofilina al cabo de 24 h y valores de aclaramiento para cada paciente estudiado.

Algunos aspectos más importantes relacionados directamente con los objetivos de este trabajo merecen destacarse:

El tratamiento o esquema terapéutico consistente en infusión continua de aminofilina a razón de 0,5 mg/kg . h durante más de 24 h no fue efectivo en ninguno de los pacientes de la muestra para lograr que los niveles séricos de teofilina cayeran dentro del rango terapéutico más aceptado que es de 10 a 20 mg/L.<sup>1,4,8,11-13,20-22</sup>

En la Tabla se puede apreciar el valor medio de las concentraciones séricas de teofilina que fue de 4,72 mg/L, con un máximo de 7,8 mg/L y un mínimo de 2,4 mg/L y desviación estándar de 1,11. Hay diferencia estadísticamente significativa entre la media de las concentraciones en la muestra y el valor mínimo del rango terapéutico (aplicando t de Student p < 0,01).

En el 80 % de los casos fue necesario el uso de esteroides debido a la poca respuesta clínica inicial. Por la literatura se conoce que después de alcanzado el nivel sérico terapéutico de teofilina la respuesta clínica<sup>23</sup> demora aproximadamente 1 h, en cambio en la muestra estudiada los pacientes se mantuvieron más de 24 h bajo tratamiento. Se piensa que esta mejoría tardía se debió al uso de esteroides y agonistas beta 2, y no a la aminofilina ya que ésta no alcanzó niveles séricos adecuados.

El esquema de dosificación empleado y que se sometió a análisis, consistió en la perfusión endovenosa continua a velocidad constante de aminofilina a 0,5 mg/kg . h . Se considera importante señalar que la forma farmacéutica inyectable conocida como aminofilina contiene un 80 % del principio activo teofilina y un 20 % de etilendiamina cuya función es solubilizar la teofilina en agua.<sup>11,24</sup>

Esto se debe tener en cuenta ya que la sustancia que se cuantifica y tiene efectos farmacológicos no constituye un 100 % de la aminofilina sino el 80 %.

**TABLA I**  
Concentraciones séricas en estado estacionario y valores de aclaramiento

paciente	edad	peso kg	concentración mg/L	aclaramiento L/kg. h
1	3 a	16,0	3,3	0,121
2	8 m	7,5	4,3	0,093
3	1 a	11,5	4,8	0,083
4	2 a	10,5	4,4	0,090
5	3 a	16,0	3,9	0,102
6	2 a	13,0	7,4	0,054
7	7 a	25,0	5,3	0,075
8	5 a	21,0	3,2	0,125
9	5 a	17,0	4,1	0,097
10	5 a	20,0	3,7	0,108
11	6 a	23,0	4,1	0,097
12	3 a	13,0	4,1	0,097
13	4 a	18,5	5,1	0,078
14	2 a	11,0	7,8	0,051
15	10 m	11,5	5,6	0,071
16	2 a	16,0	4,8	0,083
17	7 m	7,0	3,8	0,105
18	5 a	18,0	5,2	0,076
19	6 a	25,0	4,4	0,090
20	3 m	5,7	5,8	0,068
21	3 a	15,0	4,7	0,085
22	3 a	16,0	4,1	0,097
23	3 a	16,1	2,4	0,166
24	1 a	12,5	3,3	0,121
25	11 m	9,0	5,9	0,067
26	9 m	10,0	4,4	0,090
27	14 a	46,0	4,6	0,086
28	7 a	21,0	4,1	0,097
29	3 a	13,0	4,8	0,083
30	8 m	7,5	5,2	0,076
31	2 a	10,0	4,4	0,090
32	10 m	10,0	4,7	0,085
33	6 a	28,0	3,8	0,105
34	13 m	9,5	5,7	0,070
35	2 a	15,0	4,3	0,093
36	3 a	15,2	6,3	0,063
37	6 a	23,0	7,1	0,056
38	4 a	19,0	4,2	0,095
39	1 a	12,0	5,1	0,078
40	2 a	18,0	4,7	0,085
Media	-	-	4,72	0,088
Desviación estándar	-	-	1,11	0,021

La teofilina es un medicamento de rápida distribución en los tejidos y fluidos del cuerpo y su eliminación se realiza siguiendo una cinética de primer orden a las dosis habituales. Aplicando modelo del compartimiento tras perfusión intravenosa, la ecuación que rige la variación de la concentración del medicamento en plasma o suero en función del tiempo es:

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

donde: C es la concentración sérica para el tiempo t, K<sub>0</sub> es la velocidad de perfusión intravenosa en mg/t, V es el volumen de distribución y K es la constante de eliminación.<sup>25</sup>

Cuando transcurre el tiempo la concentración tiende a un valor constante llamado concentración en el estado de equilibrio C<sub>ss</sub> o de meseta cuyo valor se calcula haciendo tender a infinito el tiempo t en la ecuación (1) y se obtiene:

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

Estudios previos de la Farmacocinética de teofilina en niños han descrito tiempos de vida media promedio de 3,5 h y valores de aclaramiento al cabo de 24 h de perfusión de alrededor de 70 mL/kg . h.<sup>11,13,23,26</sup>

Al cabo de 24 h de perfusión continua se acepta como alcanzado el valor para el estado estacionario o la concentración C<sub>ss</sub>.<sup>24,26,27</sup> Se conoce además que el valor de aclaramiento (Cl) en estos casos está dado<sup>24,26</sup> por la expresión:

$$\text{Aclaramiento (Cl)} = \frac{K_0}{C_{ss}} \quad (3)$$

Con esta ecuación se realizaron los cálculos del aclaramiento que se reflejan en la Tabla I para cada paciente. Si se tiene en cuenta además que en el esquema terapéutico que se analiza, K<sub>0</sub> es 0,5 mg/kg . h y que la aminofilina contiene un 80 % de teofilina, asumiendo un aclaramiento medio descrito en la literatura de 0,70 L/kg . h al despejar en la ecuación (3):

$$C_{ss} = \frac{K_0}{Cl} \cdot \frac{80}{100}$$

$$C_{ss} = \frac{0,5 \text{ mg/kg} \cdot \text{h}}{0,70 \text{ L/kg} \cdot \text{h}} \cdot \frac{80}{100}$$

$$C_{ss} = 5,7 \text{ mg/L}$$

Es decir que la concentración en el estado de equilibrio que se alcanzará teóricamente con este esquema con el empleo para el cálculo de valores medios aceptados será 5,7 mg/L, valor significativamente diferente al mínimo del rango terapéutico a alcanzar que es 10 mg/L .

Como se aprecia los resultados experimentales corroboran el análisis teórico en cuanto a la ineficacia del tratamiento dado para alcanzar un mínimo de 10 mg/L de concentración sérica de teofilina.

## CONCLUSIONES

En la muestra de pacientes estudiados no se alcanzaron niveles terapéuticos óptimos por perfusión intravenosa continua de aminofilina a 0,5 mg/kg . h al cabo de 24 h de iniciada. El valor medio alcanzado fue de 4,72 mg/L .

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios posteriores de esquemas de dosificación que garanticen niveles terapéuticos de teofilina y mejoría clínica basados en la experiencia internacional y la de los autores.

Se recomienda que se trabaje en la introducción de métodos de análisis rápido de niveles séricos de teofilina en aquellos centros hospitalarios con gran acceso de pacientes asmáticos para colocar la terapéutica y la profilaxis del asma por teofilina en Cuba sobre bases más objetivas.

## BIBLIOGRAFIA

- Weimberger M. and Hendeles L. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 76, 277, 1985.
- Fairshter R.D. and Busse W.W. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 77, 646, 1986.
- Petty T.L. The American Journal of Medicine, 79, Suppl. 6A, 38, 1985.
- Mac Faden E.R. The American Journal of Medicine, 79, Suppl. 6A, 1985.
- Berdel D. and Heimann G. British Journal of Clinical Practice, Suppl. 35, 38, 9, 29, 1984.
- Weimberger M. and Hendeles L. Eur. J. Resp. Diss. Suppl. 109, 120, 1980.
- Goodman A. and Gilman L. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 569, 1985.
- Clark T. Chapter 14 Use of Theophylline in asthma. M. Weimberger, L. Hendeles, 336, 1984.
- Clark T. Asthma, Chapter 18. Childhood asthma. S. Godney, 415, 1984.
- Weimberger M., Hendeles L. y Ahrens R. Clínicas Pediátricas de Norte América, 1, 47, 1981.
- Oellerich M., Sybrecht C.W. and Jonkman J.H.G. British Journal of Clinical Practice, Suppl. 35, 38, 9, 3, 1984.
- Szeffer S. British Journal of Clinical Practice. Suppl. 35, 38, 9, 10, 1984.
- Hendeles L. and Weimberger M. Chest. 88, 2, 103, 1985.
- Fanta C.H. and Mc Faden E.R. The American Journal of Medicine, 79, Suppl. 6A, 5A, 1985.
- Broussard L.A. Clin. Chem. 27, 1 931, 1981.
- Kester M.B. and Saccar C.L. Journal of Chromatography, 380, 9, 1986.
- Rupchock P. and Sommer R. Clin. Chem. 31, 737, 1985.
- Hinds J.A. and Pincombe C.F. Clin. Chem. 30, 1 174, 1984.
- Pérez Souto N. Técnica analítica cuantitativa por HPLC para teofilina en suero, Informe técnico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, 1986.
- Milavetz G., Weimberger M. and Hendeles L. Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 109, 351, 1986.
- Schartz R.M. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1, 89, 1984.
- Robertson C. and Levinson H. Chest. 87, 645, 1985.
- Peck C.C., Nichole A.I. and Baker J. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 76, 292, 1985.
- Grambau G.R. J. Clin. Pharmacol., 25, 381, 1985.
- Gibaldi M. y Perrier D. Farmacocinética, Capítulos 1 y 2, Editorial Reverté, Barcelona, 1987.
- Kubo M. and Odajima Y. The Journal of Pediatrics, 108, 1 011, 1986.
- Kolski G.B. and Levy J. Am. J. Dis. Children, 141, 282, 1987.