

Parámetros Farmacocinéticos en el Estado Estacionario de una Formulación de Teofilina de Acción Sostenida

Arlette LINARES BORGES ^{1*}, Jesús M. RODRÍGUEZ MUÑÍZ ², Higinio ALEMÁN AGUILAR ³,
Jorge H. SUARDÍAZ PARERAS ⁴, Esther GONZÁLEZ PORTO ⁴,
Lizet BONET ROSELLÓ ⁴ y Laura DE LA VEGA ELÍAS ²

¹ Instituto Superior de Ciencias Médicas, Apartado # 860, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico, Santa Clara.

³ Hospital Docente Clínico Quirúrgico Manuel Fajardo Rivero, Santa Clara.

⁴ Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Hnos Ameijeiras", La Habana.

RESUMEN. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario (C^{∞}_{\max}), (T_{\max}) (C^{∞}_{\min}), ($ABC_{0-\tau}$) y concentración de la formulación en el estado estacionario (C_{∞}) calculada como (ABC/τ) en 10 pacientes asmáticos moderados o severos, que recibían tratamiento en intercrisis con teofilina de liberación sostenida Aristegui 300 mg, a la dosis de 9 mg/kg de peso/día (cada 12 horas). Se comprobó a partir de los resultados que la administración de la formulación de teofilina retard Aristegui 300 mg a la dosis empleada fue suficiente para mantener niveles séricos del fármaco dentro del rango terapéutico durante el intervalo de dosificación.

SUMMARY. "Steady state pharmacokinetic parameters of a slow release theophylline formulation". Steady state pharmacokinetic parameters were determined in 10 moderate or severe asthmatic patients who received inter-crisis treatment with slow release theophylline (Aristegui 300 mg, 9 mg per kg of body weight per day). Aristegui 300 mg theophylline administration was able to maintain blood levels in the therapeutic range during dosification interval.

INTRODUCCIÓN

La teofilina (1,3 dimetilxantina) es un alcaloide con baja solubilidad en agua, similar en estructura química a la cafeína y la teobromina. De todas sus acciones moleculares, su habilidad para inhibir la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos y para antagonizar las acciones de la adenosina sobre sus receptores, son las mejor caracterizadas ¹.

El paciente asmático, moderado o severo, precisa utilizar teofilina para controlar sus síntomas ², pero cuando se piensa en prescribirla, es difícil no preguntarse ¿qué dosis, con qué frecuencia y durante qué tiempo administrarla?; en la práctica, muchas veces las dosis recomendadas no conducen al éxito terapéutico, pues en ocasiones son insuficientes y en otras tóxicas.

Los parámetros farmacocinéticos establecidos para un principio activo pueden alterarse por la amplia variación interindividual; ésta es responsable, en gran parte, de la variación de estos parámetros y de la respuesta terapéutica final ³,

fundamentalmente en tratamientos con drogas como la teofilina.

Los preparados de teofilina de liberación sostenida muestran un perfil farmacocinético más favorable, una biodisponibilidad oral que puede o no alterarse por la ingestión de alimentos ¹, un tiempo de vida media más prolongado y menores fluctuaciones en las concentraciones séricas durante el día por proveer una absorción y una liberación más lenta y continua, con mejor tolerancia ⁴. Proporcionan además un efecto terapéutico más sostenido cuando la droga alcanza el estado estacionario, lo que reduce sobre todo los síntomas de asma nocturna ⁵, el riesgo de ataques de asma temprana ⁶ y la incidencia de efectos adversos; por ello, se prefieren a los preparados estándar en el control de síntomas del paciente asmático, una vez que no se le ha controlado con beta₂ agonistas o antiinflamatorios inhalatorios, por las grandes fluctuaciones que entre las concentraciones máximas y mínimas se presentan con el uso de los mismos.

PALABRAS CLAVE: Farmacocinética, Teofilina de acción sostenida, Dosis.

KEY WORDS: Pharmacokinetics, Slow release theophylline, Doses.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. Email: arlet@ cubanicay.vcl.sld.cu

Las formulaciones de teofilina de acción prolongada no son intercambiables ¹ y deben ser evaluadas desde el punto de vista farmacocinético siempre, por el tipo de principio activo que contienen y por el riesgo de pérdida de eficacia o toxicidad debido a su estrecho margen terapéutico ⁷. La teofilina en cápsulas es un tipo de formulación que presenta problemas de bioequivalencia, según la Food & Drug Administration ⁷ (FDA), por lo que se decidió determinar los parámetros farmacocinéticos de la formulación farmacéutica en el estado estacionario, en un intento de comprobar si la dosis de 9 mg por kg de peso era una dosis suficiente para mantener niveles séricos dentro del rango terapéutico durante el intervalo de dosificación en los pacientes asmáticos tratados con la formulación, en un intento futuro de lograr una mejor prescripción.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se efectuó en la consulta de asma bronquial del Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico de Santa Clara, en el período comprendido entre septiembre de 1996 y enero de 1997, en coordinación con el Laboratorio de Farmacocinética y Toxicología del HDCQ "Hnos Ameijeiras" en Ciudad Habana, Cuba.

Se realizó un estudio farmacocinético en 10 pacientes asmáticos moderados o severos que recibían tratamiento en intercrisis con teofilina de liberación sostenida Aristegui 300 mg, a la dosis de 9 mg/kg de peso/día (cada 12 horas), con edades entre 16 y 49 años y de cualquier sexo. Cada paciente fue reclasificado en la primera consulta según lo establece el consenso latinoamericano sobre diagnóstico y tratamiento del asma bronquial ².

Se excluyeron del estudio: a) pacientes de 15 años o menores y pacientes de 50 años o más, b) pacientes embarazadas o en etapa de lactancia, c) pacientes con enfermedad crónica no transmisible diferente de asma bronquial, d) pacientes con enfermedad hepática, cardíaca, neurológica, renal o respiratoria crónica, e) pacientes con hábitos tóxicos: cigarro, café, alcohol, f) pacientes con estado febril, g) pacientes que consumían medicamentos que pueden establecer interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas de significación clínica con la teofilina y aumenten o disminuyan su concentración plasmática (*medicamentos que aumentan la concentración plasmática*: eritromicina, cimetidina ⁸⁻¹¹, alopurinol, troleandomicina, ciprofloxacino, enoxacino, ofloxacino, norfloxacino ^{8,10,11},

verapamilo, propanolol ^{8,11}, claritromicina, pentoxifilina, disulfiram, fluvoxamina, tiabendazol ⁸, diltiacem, lincosamidas ¹¹, azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, isoniacida y nitroglicerina ¹⁰; *medicamentos que disminuyen su concentración plasmática*: fenitoína ⁸⁻¹⁰, barbitúricos ⁸⁻¹¹, isoproterenol y albuterol por vía endovenosa ^{8,10}, primidona ¹¹, carbamacepina ^{8,11}, rifampicina ^{8,9,11} y anticonceptivos orales ⁹).

El estudio se realizó según los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Para participar en la investigación los pacientes expresaron por escrito el consentimiento informado a participar en la misma, y se les explicaron los riesgos y beneficios, así como el derecho de abandonar el estudio cuando lo estimasen conveniente.

Los pacientes se seleccionaron al azar. La lista aleatoria para esta selección fue generada por el software MUES, y se conformó por los siguientes números de inclusión: 1, 7, 9, 15, 20, 24, 29, 33, 37, 40. Todos los pacientes seleccionados concluyeron el estudio.

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario: concentración máxima ($C_{\text{máx}}^{\infty}$), tiempo al que alcanza la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) basado en los niveles de teofilina obtenidos en los diferentes tiempos, concentración mínima ($C_{\text{mín}}^{\infty}$), área bajo la curva ($ABC_{0-\tau}$) por la regla trapezoidal logarítmica y concentración de la formulación en el estado estacionario (C_{∞}) calculada como (ABC/τ) .

Los 10 pacientes fueron ingresados durante 24 horas en sala, en el Hospital Militar Clínico Quirúrgico Docente "Manuel Fajardo Rivero". En el momento del estudio cada paciente cumplía el día 16 de tratamiento. Se les realizó extracción de 7 mL de sangre en vena cubital anterior, por punción venosa o previa inserción de bránula (a preferencia del paciente), inmediatamente antes de ingerir la primera dosis del día, y exactamente a las 1, 2, 4, 8, y 12 horas después de la ingestión de la misma, tomando medidas de asepsia y antisepsia. La sangre obtenida, sin anticoagulante, se depositó en tubo de ensayo de 13 x 100 mm, se dejó coagular espontáneamente y se centrifugó a 2500 rpm por 10 minutos a temperatura ambiente para separar el suero, el cual fue depositado en viales eppendorf y guardado a -20 °C hasta su análisis. Las muestras fueron trasladadas en hielo seco hasta La Habana, siendo procesadas en el Laboratorio de Farmacocinética y Toxicología del HDCQ "Hermanos Ameijeiras".

Para montar la técnica se utilizaron los siguientes equipos: centrífuga CENTAUR 2, balanza analítica Sartorius, vortex mixer EV- 100c, pipetas eppendorf de 100 y 400 µL, matraces aforados de 10, 50, y 100 mL, tubos de centrifuga cónico de 10 mL, viales plásticos eppendorf de 1,5 mL. Los reactivos utilizados fueron metanol p.a, agua bidestilada y estándar de referencia de teofilina.

Método analítico

Condiciones cromatográficas

Se utilizó el equipo de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) Pharmacia, con detector UV-VIS, bomba isocrática e integrador. Columna Lichrosorb RP-8; 5 µm; 250 mm de longitud x 4 mm de diámetro interno. Como fase móvil se utilizó metanol y agua en la proporción de 25:75, con un flujo de 1,5 mL/min. La longitud de onda fijada fue de 280 nm y una sensibilidad de 0,08 AUFS. El volumen de inyección fue de 20 µL.

Para preparar el estándar de referencia de teofilina se pesaron con exactitud 20,5 mg de la misma y se enrasaron a 100 mL con fase móvil; se tomó una alícuota de 1mL y se disolvió en 10 mL de fase móvil para obtener una concentración final de 2,05 µg/mL.

Se realizó una curva de calibración en fase móvil y en suero en el rango de 2,05 µg/mL a 30 µg/mL.

Para preparar las muestras de teofilina con suero se transfirieron 100 µL a un vial eppendorf y se le añadió 400 µL de metanol. Seguidamente se agitó durante 10 minutos en vortex y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos; se decantó el sobrenadante y se inyectaron 20 µL en el cromatógrafo. Para la cuantificación de las muestras se utilizó el método del estándar externo, y se realizó mediante las alturas de los picos.

La concentración de las muestras fue calculada por la siguiente ecuación:

$$C_m = A_m C_p / A_p$$

donde C_m = Concentración de la muestra, A_m = Altura de la muestra, C_p = Concentración del patrón y A_p = Altura del patrón. El método desarrollado para la cuantificación de la técnica se validó según las exigencias del Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED). Los indicadores que se consideraron fueron: linealidad, sensibilidad, exactitud, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad.

Linealidad

Se realizó una curva de calibración en fase móvil y en suero humano de 5 determinaciones para cada concentración en el rango de 2,05 a 30 µg/mL y para este último la curva arrojó un coeficiente de correlación (r) y de determinación (r²) de 0,98686 y 0,9824 respectivamente.

Exactitud

Se realizaron 10 determinaciones para cada concentración de teofilina en suero, obteniéndose un recuperado promedio de 95,0%.

Reproducibilidad y repetibilidad

Se realizaron réplicas intradía e interdía de 10 determinaciones para cada concentración y 10 determinaciones para tres concentraciones (baja, media y alta) respectivamente, en el rango de 2,05 a 30 µg/mL, oscilando el coeficiente de variación en el rango de 7,30 a 1,60 y 7,89 a 3,46 respectivamente. El límite de cuantificación para la teofilina fue de 1,57 µg/mL y el límite de detección de 1,02 µg/mL.

Especificidad

No hubo interferencia con compuestos endógenos del suero ni con otros medicamentos con los que éste se contaminó (cafeína, carbamacepina, fenitoína a altas dosis).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la curva de calibración realizada existió linealidad de la concentración con la respuesta del detector en el rango de 2,05 µg/mL a 30 µg/mL, lo que arrojó un coeficiente de correlación de 0,98. La sensibilidad del método fue de 1,02 µg/mL, y el recobrado que se obtuvo fue de un 95%.

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran los cromatogramas correspondientes al estándar de teofilina, blanco de suero, y muestra del paciente con teofilina.

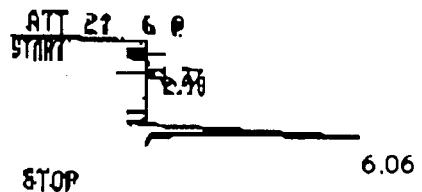


Figura 1. Estándar de teofilina.

El estándar de referencia de teofilina presentó un tiempo de retención (t_r) de 6,06 ± 0,5 mi-

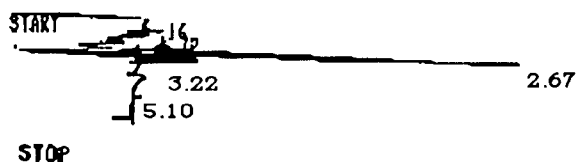


Figura 2. Blanco de suero.

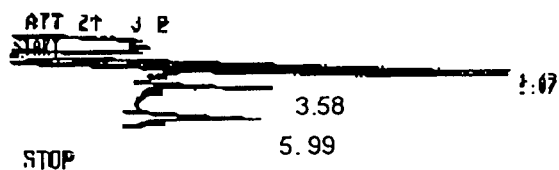


Figura 3. Muestra del paciente con teofilina.

nutos. En el blanco de teofilina se comprobó que no existió interferencia de compuestos endógenos, ya que a partir de los 5,10 minutos no se observó otro pico, lo que confirma la no interferencia con la teofilina. El tiempo de retención fue de $5,99 \pm 0,5$ minutos para la muestra del paciente, después de administrado el medicamento.

En la Tabla 1 se describe el comportamiento de las variables sexo, color de la piel, edad, peso y talla de los pacientes en los que se determinaron los parámetros farmacocinéticos. La edad promedio de la muestra fue de 32 años, el 60% pertenecía al sexo femenino y el 40% al masculino. El peso y la talla promedio fueron de 56,56 kg y 159,44 cm, respectivamente. Estuvo constituida en el 90% por pacientes de color de piel blanca.

Nº de pacientes		10
Sexo	Femenino	6 (60%)
	Masculino	4 (40%)
Color de la piel	Blanca	9 (90%)
	No blanca	1 (10%)
Edad (años)	Media \pm D E	$32 \pm 10,27$
	Rango	17 - 49
Peso (kg)	Media \pm D E	$56,56 \pm 12$
	Rango	43 - 78
Talla (cm)	Media \pm D E	$159,44 \pm 7,3$
	Rango	147 - 167

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio farmacocinético.

El comportamiento medio de la concentración máxima alcanzada en el plasma por el me-

dicamento, el tiempo máximo necesario para alcanzar dicha concentración, la concentración mínima, el área bajo la curva, y la concentración en el estado estacionario se muestran en la Tabla 2.

Parámetro	Media \pm D E	Rango
$C_{\infty}^{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$13,92 \pm 4,52$	9,30 - 20,04
$T_{\text{máx}}$ (h)	$4 \pm 0,88$	2 - 4
$C_{\infty}^{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$8,95 \pm 1,92$	7,06 - 12,10
$ABC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g/mL/h}^{-1}$)	$132,80 \pm 28,82$	95,48 - 169,25
C_{∞} ($\mu\text{g/mL}$)	$11,06 \pm 2,40$	7,96 - 14,10

Tabla 2. Descripción de los parámetros farmacocinéticos.

La concentración máxima en la muestra osciló entre $9,30 \mu\text{g/mL}$ a $20,04 \mu\text{g/mL}$. La concentración mínima se registró entre $7,06 \mu\text{g/mL}$ a $11,46 \mu\text{g/mL}$. La concentración máxima promedio de la muestra fue de $13,928 \mu\text{g/mL} \pm 4,52$. Nuestro resultado, según se describe en la literatura, fue discretamente superior al obtenido con la formulación Monospan ($12,1 \mu\text{g/mL} \pm 5$), y muy similar al obtenido con el preparado Theodur ($13,5 \mu\text{g/mL} \pm 3,8$) -preparado reconocido internacionalmente por su excelente biodisponibilidad¹² y con la formulación Theo-24¹³ y menor al obtenido con la formulación teofilina Lavifarm¹⁴ ($14,94 \mu\text{g/mL}$).

La concentración máxima promedio también fue superior a la obtenida en un estudio con Unidur y Uniphyll ($10,42 \mu\text{g/mL} \pm 2,91$) y ($11,01 \mu\text{g/mL} \pm 1,76$) respectivamente¹⁵, también superior al obtenido con Euphyllin Rilcon¹⁶ ($7,7 \mu\text{g/mL} \pm 1,3$), al obtenido con Retaphyllin y Uniphyllin ($7,86 \mu\text{g/mL} \pm 0,49$ y $7,15 \mu\text{g/mL} \pm 0,53$), respectivamente¹⁷ y muy superior al referido por otros autores^{18,19}. El tiempo máximo fue de 4 horas $\pm 0,88$ como promedio. Los valores que se informan en otros estudios son generalmente superiores^{12,13,16-20}, aunque el valor encontrado al utilizar Theodur¹² (5 horas $\pm 4,3$) no difiere grandemente.

La concentración mínima promedio en nuestro estudio fue de $8,95 \mu\text{g/mL} \pm 1,92$, con un rango desde $7,06 \mu\text{g/mL}$ a $12,10 \mu\text{g/mL}$. Este resultado se diferencia muy poco del obtenido con Theodur¹² ($9,3 \mu\text{g/mL} \pm 3,6$).

La concentración media en plasma en el es-

tado estacionario fue de $11,06 \mu\text{g/mL} \pm 2,40$, con un rango entre $7,96 - 14,10 \mu\text{g/mL}$. El valor alcanzado en nuestro estudio se comportó de forma similar al obtenido por otros autores con otros preparados ^{12,16}, ligeramente menor que con el preparado Lavifarm ¹⁴ ($12,01 \mu\text{g/mL}$) y superior a las formulaciones Retafyllin, Uniphyllin y Theo-24 ^{13,17}. El valor medio del área bajo la curva obtenido fue similar al referido por algunas publicaciones ¹⁷, inferior ^{12,13,15} o superior a otras ¹⁹.

El área bajo la curva en el estado estacionario, según se observa en la Figura 4, fue estable para el intervalo de 12 horas, con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico $8,95 - 13,93 \mu\text{g/mL}$, a la dosis utilizada.

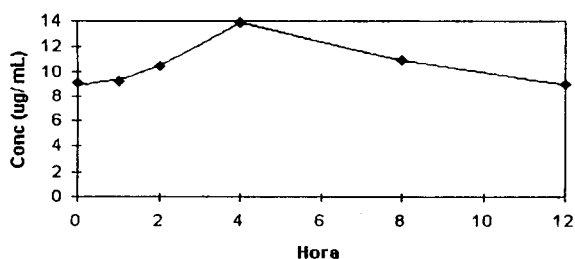


Figura 4. Concentración media de teofilina ($\mu\text{g/mL}$) en función del tiempo.

La concentración media en el tiempo 0 fue de $9,05 \mu\text{g/mL}$ y a las 12 h fue de $8,95 \mu\text{g/mL}$. El intervalo de 12 horas podría proveer de concentraciones estables de teofilina en el estado estacionario con pequeñas diferencias entre la concentración máxima y mínima, a la dosis utilizada; hecho importante si se tiene en cuenta que existe una relación muy estrecha entre la mejoría de la función de la vía aérea y las concentraciones plasmáticas de teofilina ^{20, 21} y que se corroboró con una respuesta favorable al tratamiento y una mejoría clínica evidente por parte de los pacientes, por lo que la dosis empleada fue suficiente para mantener niveles séricos del fármaco dentro del rango terapéutico ($5-15 \mu\text{g/mL}$ ^{22, 23} y hasta $20 \mu\text{g/mL}$) ¹ durante el intervalo de dosificación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serafin, W.E.(1996) *Drugs used in the treatment of asthma*. En: Goodman Gilman, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9na ed. New York: McGraw Hill, págs. 659-82
2. Consenso Latinoamericano sobre diagnóstico y tratamiento del asma (1994) *Rev. Alerg.* **41**: 18-9
3. Goodman Gilman, A, Th.W. Rall, A.L. Nies & P. Taylor (1991) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, pág. 79
4. Weinberger, M. & I. Hendeles (1983) *N. Engl. J. Med.* **308**: 760-4
5. Barnes, P.J., A.P. Greening & I.Neville (1982) *Lancet* 1982: 299-301
6. Tanaka, K. (1996) *Nippon Rinbo* **54**: 3108-12
7. Medicamentos genéricos: la política de los sin marca (1997) *Bol. Ter. Andal.* **13**: 13-16
8. Theophylline: extended release tablets (1996) New York: *Warrick Pharmaceuticals*, págs. 1-2
9. Serafin, W.E. (1996) *Drugs used in the treatment of asthma*. En: Goodman Gilman, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9na ed. New York: McGraw Hill, págs. 676
10. Alvarez Sintés, R & R. Alvarez Sintés (1995) *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* **11**: 349-53
11. Asma: tratamiento (1996) *Bol Ter Andal.* **12**: 4-38
12. Michael, J, J.P.Welch, P. Kemp, K. Nancy & N.K. Ostrom (1993) *J. Asthma* **30**: 211-8
13. Dockhorn, R.J., E.A. Cefal, A.B. Straughn (1994) *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **72**: 218-22
14. Tatsis, G., G. Tsoukalas & A. Haviaras (1996) *J. Int. Med. Res.* **24**: 331-9
15. Oosterhuis, B., M. Brannan & H. Groen (1995) *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **75**: 157-61
16. Regazzi, M.B., R. Rondanelli & E. Vidal (1987) *Eur J Clin Pharmacol.* **33**: 243-7
17. Karttunen, P., H. Tukiainen & S.Nykanen (1985) *Int. J. Clin. Res. Ther. Toxicol.* **23**: 161-3
18. Keller, A. & H.U. Schulz (1994) *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **44**: 11
19. Pabst, G., W. Weber & M. Muller (1994) *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **44**: 333-6
20. Mellstrand, T, N. Svedmyr & P.O. Fagerstrom (1980) *Eur. J. Resp. Dis.* **61** (Suppl 109): 54-60
21. Weinberger, M.& L.Hendeles (1986) *J. Allergy Clin. Immunol.* **78**: 762-8
22. Tsiu, S.J., T.H. Self & R. Burns (1990) *Ann. Allergy* **64**: 241-57
23. National Asthma Education Program (1991) Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda Md: National Heart, Lung and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Aug 1991; publication 91-3042