



TEOFILINA Y DERIVADOS

INTRODUCCIÓN

La teofilina es una dimetilxantina cuya estructura está relacionada con las purinas y el ácido úrico. Es un fármaco que podemos encontrar en la planta del té, pero que es sintetizada para su uso comercial. La teofilina por su acción relajante de la fibra muscular se ha empleado desde hace más de 50 años como broncodilatador en el tratamiento del asma, aunque su uso ha sido relegado a un tercer plano por otros fármacos antiinflamatorios, como los β_2 -agonistas. Actualmente está volviendo a adquirir una mayor importancia al observarse otros efectos a dosis menores, que pueden ser útiles en algunos pacientes asmáticos refractarios a otros tratamientos y porque también se está estudiando su posible beneficio en otras patologías distintas a las respiratorias, como las bradiarritmias tras el trasplante cardíaco o las leucemias.

CLASIFICACIÓN DE LOS PREPARADOS DE TEOFILINA Y SUS DERIVADOS

1. Sales y complejos de teofilina: la teofilina es poco soluble en agua, por lo que se han formado sales y complejos solubles en agua, pero que a pH fisiológico liberan teofilina. Estas sustancias tienen los mismos efectos y características cinéticas que las de la propia teofilina.

Teofilina monohidrato
Oxtrifilina = teofilinato de colina
Aminofilina = teofilina-etilendiamina

2. Derivados de teofilina: son fármacos con estructuras ligeramente diferentes a la teofilina y con características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a ésta.

Etamifilina
Diprofilina
Proxifilina
Emprofilina

3. Preparados retard: son preparados de teofilina o aminofilina, cuya velocidad de absorción está modificada y que prolongan la duración del efecto farmacológico.

El contenido de teofilina de cada compuesto es distinto por lo que se debe tener en cuenta la equivalencia en teofilina anhidra de las diferentes sales para calcular la dosis a administrar (tabla 1). Además, los distintos preparados de teofilina presentes en el mercado no son siempre bioequivalentes, por lo que es aconsejable no sustituirlos entre sí, salvo en aquellos casos en los que se ha demostrado su bioequivalencia o cuando el paciente está siendo estrechamente monitorizado.

	% Teofilina anhidra
Teofilina monohidratada	90
Aminofilina	80
Oxtrifilina	65

Tabla 1: Equivalencia en teofilina anhidra.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción de la teofilina son variados y todavía no está claro el papel de cada uno de ellos en la efectividad y toxicidad de la teofilina. Los principales mecanismos de acción son:

– **Inhibición de las isoenzimas de la fosfodiesterasa.** Esta enzima es la encargada de romper el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), por lo que aumentan los niveles de estas sus-

Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangués (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

tancias dentro de las células. Esto provoca la relajación del músculo liso bronquial y la contracción del músculo esquelético. Esta inhibición parece ser el principal mecanismo implicado en el efecto broncodilatador de la teofilina y en los efectos inmunomoduladores.

- **Bloqueo competitivo de los receptores adenosínicos (A1 y A2):** la teofilina antagoniza las acciones de la adenosina endógena. Este bloqueo no influye en el efecto broncodilatador de la teofilina, pero es el responsable de su acción diurética, de la prolongación de la conducción cardíaca, estimulación del centro respiratorio y posiblemente también es responsable de algunos de los efectos adversos de la teofilina, como los del sistema nervioso central.
- **Estimulación de la secreción de catecolaminas:** la teofilina estimula la secreción principalmente de adrenalina por la médula adrenal. La adrenalina produce broncodilatación al estimular la adenilciclasa y aumentar los niveles de AMPc.
- **Altera la movilización del Ca²⁺ intracelular:** la teofilina aumenta la contractibilidad del diafragma al modificar el flujo del calcio en las células musculares. Este efecto es inhibido por los antagonistas del calcio.
- **Efecto inmunomodulador:** la teofilina se ha visto que influye en los eosinófilos, en los linfocitos T y modula la producción de citoquinas, por ejemplo, se ha visto que aumenta en la producción de la IL-10, citoquina antiinflamatoria, que inhibe la producción de otras citoquinas proinflamatorias. Varios estudios *in vivo* han demostrado que la teofilina reduce la infiltración de eosinófilos, monocitos y linfocitos en el epitelio bronquial de pacientes con asma y que tiene un papel antiinflamatorio además de broncodilatador.

La teofilina mediante estos mecanismos produce los siguientes efectos:

- **Efectos pulmonares:** relajación del músculo liso del tracto respiratorio, supresión del estímulo respiratorio, aumento de la contracción del diafragma, dilatación de las arterias pulmonares, que reduce la hipertensión pulmonar.
- **Efectos en el sistema nervioso central:** estímulo de los centros vasomotores y vagales que inducen bradicardia y vasoconstricción. Estimulación del SNC.
- **Efectos cardiovasculares:** efecto inotrópico positivo sobre el miocardio y cronotrópico en el nodo sinoatrial. Dilata directamente las arterias coronarias, pulmonares, renales y el sistema venoso, disminuyendo la resistencia periférica vascular y la presión venosa.
- **Efectos renales:** efecto diurético, aumenta la filtración glomerular y el flujo renal. Inhibe la reabsorción de sodio y cloro a nivel del túbulo proximal.
- **Efectos endocrinos y metabólicos:** se observan los efectos β -adrenérgicos de la adrenalina, hiperglucemia. También puede potenciar la liberación de insulina, por lo que los efectos globales sobre la glucemia son variables. En general aumenta el metabolismo basal.
- **Otros efectos:** relaja el músculo liso del tracto biliar y gastrointestinal, estimulando la secreción gástrica.

FARMACOCINÉTICA

La teofilina y sus sales se absorben rápida y completamente por vía oral. Los preparados de liberación sostenida se absorben con una velocidad menor que los preparados orales normales y están formulados para ser administrados cada 12-24 h. Se ha observado que la absorción sigue un ritmo circadiano, siendo más lenta por la noche. La absorción se ve retrasada por la presencia de alimentos, por lo que se aconseja su administración 1h antes o 2 horas después de las comidas con un vaso entero de agua. En el caso de intolerancia gástrica, estos efectos se reducen administrándose con las comidas.

Por la vía iv sólo se pueden emplear derivados hidrosolubles, como la aminofilina, teniendo la precaución de administrarlos lentamente para evitar los efectos adversos derivados de una infusión rápida. La vía im no se aconseja porque es muy dolorosa y la absorción es lenta e incompleta. La absorción rectal es errática y muy lenta por lo que tampoco es aconsejable.

La teofilina tiene un Vd de 0.45 L/kg (0,3-0,7 L/kg). En prematuros, el volumen de distribución es dos veces el volumen de los adultos. Se distribuye a la leche materna, cruza la placenta y penetra en el sistema nervioso central. La concentración en la saliva es el 50-100% de la concentración plasmática. Se une en un 40% a proteínas plasmáticas, aunque esta unión está reducida en neonatos, debido al alto porcentaje de albúmina fetal. También está disminuida la unión a proteínas plasmáticas en otras situaciones como la cirrosis, la acidemia y en mujeres embarazadas y ancianos.

La teofilina es metabolizada en un 90% en el hígado, formándose el ácido 1-3 dimetilúrico, el ácido 1-metilúrico y la 3-metil-xantina, que es un metabolito activo. En prematuros, un alto porcentaje de teofilina es metilado a cafeína, pudiendo acumularse, debido a la disminución del metabolismo hepático. Su metabolismo, en general, sigue una cinética lineal, pero en algunos pacientes se ha observado un aumento de las concentraciones mayor del esperado al aumentar la dosis, por lo que puede seguir una cinética no lineal dosis-dependiente a altas dosis. La teofilina y sus metabolitos se eliminan por vía renal. Su aclaramiento renal es el 8-12% del aclaramiento plasmático total de la teofilina en adultos, en neonatos el aclaramiento renal es el 50%.

El aclaramiento de teofilina puede modificarse no sólo por la administración de otros fármacos concomitantes, sino también por otros factores clínicos asociados. Los principales factores que modifican su aclaramiento se resumen en la tabla 2.

	Aumento aclaramiento de teofilina	Disminución aclaramiento de teofilina
Fármacos	Fenitoína Fenobarbital Rifampicina	Alopurinol Anticonceptivos orales β-bloqueantes Cimetidina Ciprofloxacino Eritromicina Vacuna antigripal
Edad	Niños 1-6 años	Prematuros Neonatos Ancianos
Hábitos	Fumadores Alcohol crónico	Obesidad
Dieta	Rica en proteínas Carne a la brasa	Rica en metilxantinas Rica en hidratos de carbono
Enfermedades	Fibrosis quística	Cirrosis <i>Cor pulmonale</i> Edema agudo de pulmón Fiebre Infecciones víricas Insuficiencia cardíaca Hepatitis Neumonía

Tabla 2: Factores que alteran el aclaramiento de teofilina.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

La teofilina está indicada en España en la prevención y tratamiento del asma bronquial y estados broncoespáticos reversibles asociados a bronquitis crónica o enfisema. En el tratamiento coadyuvante de la disnea paroxística, edema pulmonar agudo y otras manifestaciones de la insuficiencia cardíaca. Por vía intravenosa está indicado en el tratamiento de las crisis agudas del asma bronquial y estados broncoespáticos reversibles asociados a bronquitis crónica o enfisema.

Asma

La teofilina se ha empleado desde hace varias décadas en el tratamiento del asma, pero en los últimos años había pasado a un tercer plano, al haber aparecido fármacos más eficaces y con un menor riesgo de interacción y toxicidad que la teofilina. Actualmente vuelve a resurgir al conocerse mejor como actúa y porque se han demostrado efectos antiinflamatorios además de broncodilatadores.

La principal cuestión, actualmente, es conocer qué pacientes son susceptibles de ser tratados con teofilina. Las formas de liberación retardada facilitan la administración y el grado de cumplimiento y se ha visto que pueden ser útiles en el control del asma nocturno. También pueden beneficiarse aquellos pacientes con asma moderada o grave tratados con fármacos β-adrenérgicos y corticoesteroides inhalados, en los que la adición de teofilina a dosis baja puede reducir la dosis de corticoesteroides empleados.

El empleo en las crisis asmáticas es controvertido, hay estudios que demuestran que la teofilina es un eficaz broncodilatador, pero es menos eficaz que los β₂-agonistas nebulizados. La principal desventaja es que se emplea a dosis máximas, siendo alto el riesgo de toxicidad. Debería reservarse sólo para aquellos pacientes que no responden a los β₂-agonistas.

EPOC

En la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) la teofilina ha demostrado ser un eficaz broncodilatador, reduciendo la disnea, aumentando la capacidad frente al ejercicio, con efectos inotrópicos positivos en el músculo cardíaco y produciendo una mejoría subjetiva, aunque su uso es controvertido. Se debería considerar su empleo en aquellos pacientes con broncoespasmo nocturno no controlados con broncodilatadores inhalados.

Apnea del prematuro

En la apnea del prematuro se puede emplear aunque está más indicada y es más empleada la cafeína. Las ventajas de la cafeína frente a la teofilina son que su margen terapéutico es más amplio, tiene menos efectos adversos periféricos y una semivida de eliminación mayor por lo que admite la administración de una sola dosis diaria.

Otras indicaciones

Se está estudiando el empleo de la teofilina en otras patologías totalmente distintas a las patologías respiratorias. Se ha visto que puede ser eficaz en el tratamiento de las bradiarritmias en pacientes transplantados del corazón o, ancianos reduciendo la necesidad de implantar un marcapasos en estos pacientes. También se está valorando su utilidad en las isquemias coronarias y nefropatías inducidas por la administración de medios de contraste. Observaciones recientes indican que la teofilina junto con clorambucilo podría inducir apoptosis de las células de la leucemia linfocítica crónica. Se requieren más estudios para determinar su posible papel en estas patologías.

POSOLOGÍA

Las dosis de teofilina deben individualizarse por la gran variabilidad interindividual en la respuesta. En obesos se debe calcular la dosis en base al peso ideal.

Crisis asmáticas

En la crisis asmática aguda se debe administrar una dosis inicial de choque para alcanzar niveles terapéuticos de forma rápida. La dosis inicial es 5 mg/kg de teofilina (6 mg/kg de aminofilina) administrada por vía iv en perfusión corta de 20-30 minutos. La velocidad de infusión no debe superar los 20 mg/min de teofilina. En aquellos pacientes que son tratados habitualmente con teofilina, es aconsejable medir los niveles plasmáticos de teofilina y administrar 0,5 mg/kg de teofilina por cada $\mu\text{g/ml}$ de incremento en el nivel sérico que se desee. Cuando no sea posible determinar el nivel plasmático, se debe valorar los beneficios y riesgos de la administración de una dosis de carga y la pauta aconsejada sería 2,5 mg/kg de teofilina (3 mg/kg de aminofilina), porque esta dosis aumenta las concentraciones plasmáticas 5 $\mu\text{g/ml}$, disminuyendo el riesgo de alcanzar una concentración tóxica. La vía aconsejada es la iv aunque también se puede emplear la vía oral.

Tras la dosis de carga se administra la dosis de mantenimiento en perfusión continua, las dosis aconsejadas varían en función de la edad y el estado del paciente. Tras las 12 primeras horas la dosis de mantenimiento se puede reducir y cuando la crisis está controlada se puede continuar el tratamiento por vía oral. Es conveniente determinar los niveles plasmáticos de teofilina para estimar el aclaramiento del paciente y ajustar posteriormente la posología. Las dosis de mantenimiento aconsejadas se recogen en la tabla 3. La difilina se puede emplear en las crisis agudas a una dosis de 15 mg/kg/6h por vía oral.

	Dm teofilina iv (aminofilina iv)	Dm teofilina oral
Niños de 6 meses a 9 años	0,95-0,79 mg/kg/h (1,2-1 mg/kg/h)	4 mg/kg/6h
Niños 9-16 años y fumadores	0,79-0,63 mg/kg/h (1-0,8 mg/kg/h)	3 mg/kg/6h
Adultos no fumadores	0,55-0,39 mg/kg/h (0,7-0,5 mg/kg/h)	3 mg/kg/8h
Pacientes ancianos o cor pulmonale	0,47-0,24 mg/kg/h (0,6-0,3 mg/kg/h)	2 mg/kg/8h
Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hepática	0,39-0,08 mg/kg/h (0,5-0,1 mg/kg/h)	1-2 mg/kg/12h

Tabla 3: Dosis de mantenimiento (Dm) de teofilina

Tratamiento del asma crónico

La dosis habitual de teofilina para el tratamiento del asma crónico es 16 mg/kg/día cada 6-8 h y con los preparados de liberación sostenida la dosis es 12 mg/kg/día cada 8-12 h. Los incrementos de dosis deben hacerse gradualmente, un 25% cada 3 días, para reducir la aparición de efectos adversos transitorios como las náuseas y la estimulación del SNC. Es aconsejable establecer la dosis diaria monitorizando los niveles plasmáticos y empleando preparados de liberación rápida, el paso a preparados de liberación sostenida debe hacerse empezando con la mitad de la dosis diaria cada 12h. Se debe tener en cuenta las dosis aconsejadas por los laboratorios e intentar no sobrepasar las dosis máximas recomendadas (tabla 4).

	Dosis máxima teofilina oral
Niños menores de 9 años:	24 mg/kg/día
Niños de 9-12 años:	20 mg/kg/día
Niños 12-16 años	18 mg/kg/día
Adultos no fumadores:	13 mg/kg/día
Adultos fumadores:	18 mg/kg/día
Insuficiencia cardíaca Cor pulmonale Edema agudo pulmón	8 mg/kg/día
Insuficiencia hepática	5 mg/kg/día
Insuficiencia hepática y cardíaca	2 mg/kg/día

Tabla 4: Dosis máximas de teofilina recomendadas.

El ajuste de dosis debe hacerse en función del pico plasmático de teofilina, de la respuesta clínica y de la tolerancia al tratamiento. Cuando de un paciente se conoce su dosis óptima, esta se mantendrá constante, de no ser que se altere alguno de los factores que modifican la eliminación de teofilina. Se aconseja realizar controles periódicos cada 6-12 meses y sobre todo hacer un control estrecho de aquellos pacientes en situación de riesgo, como en ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal, o cuando no hay una respuesta clínica. Cuando se hagan modificaciones de pauta, se deben monitorizar los niveles plasmáticos a los tres días del cambio. Se deben buscar niveles plasmáticos entre 10-20 µg/ml, aunque actualmente se tiende a aconsejar niveles entre 5-15 µg/ml, que son eficaces y reducen el riesgo de toxicidad. Una pauta o nomograma a seguir con los niveles plasmáticos y dosis sería:

Niveles entre 5-10 µg/ml:	Aumentar la dosis un 25%
Niveles entre 10-15,9 µg/ml:	Mantener la misma dosis
Niveles entre 16-19,9 µg/ml:	Disminuir la dosis un 10%.
Niveles entre 20-25 µg/ml:	Suspender una toma y disminuir la dosis un 25%.
Niveles > de 25 µg/ml:	Suspender 2 tomas y disminuir la dosis un 50%.

Apnea del prematuro

En el tratamiento de la apnea del prematuro, se han descrito efectos terapéuticos con niveles plasmáticos de 5 µg/ml, el rango terapéutico es de 5-15 µg/ml. La dosis de carga de teofilina sería 5,5-6 mg/kg y la dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/8h o 2 mg/kg/12h. La diferencia en el rango terapéutico entre la apnea del prematuro y el asma en el adulto estriba en que el prematuro está reducida la unión a proteínas plasmáticas, por lo que para una misma concentración de fármaco total tenemos una mayor concentración de fármaco libre, que es el que tiene efecto farmacológico.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de la teofilina las podemos diferenciar en leves, que aparecen cuando los niveles plasmáticos están entre 20-40 µg/ml (otras unidades), y graves cuando los niveles plasmáticos son superiores a 40 µg/ml. También las podemos clasificar en función de a qué sistema afectan. Además de los niveles plasmáticos, el grado de toxicidad se relaciona con la edad, los niños y ancianos tienen un mayor riesgo de toxicidad crónica. Los principales efectos adversos se resumen en la tabla 5.

Las reacciones adversas también están asociadas a la vía de administración, una administración iv rápida de aminofilina produce mareos, hipotensión severa, palpitaciones, dolor precordial, bradicardia, contracción prematura del ventrículo, y muerte por parada cardíaca. La administración im se asocia a intenso dolor e irritación local. La vía rectal también se asocia a irritación e inflamación rectal.

	Leves (20-40 µg/ml)	Graves (> 40 µg/ml)
Gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Reflujo gastroesofágico	Vómitos en poso de café Deshidratación
Sistema nervioso central	Irritabilidad Cefalea Insomnio Nerviosismo Hipertermia Mareos Temblores	Cuadro maniaco Alucinaciones Convulsiones Coma
Cardíacas	Taquicardia	Taquicardia ventricular Arritmias
Otros	Calambres musculares Taquipnea Elevación de las transaminasas Reacciones de hipersensibilidad Alteraciones hematopoyéticas Hiperglicemia Albuminuria SIADH	

Tabla 5: Reacciones adversas de la teofilina.

Hay que tener una precaución especial en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y mayores de 55 años, porque el aclaramiento está disminuido y pueden tener un mayor riesgo de toxicidad. En pacientes con úlcera gástrica, HTA, arritmias, epilepsia e hipertiroidismo hay que controlar su patología de base porque esta se puede ver agravada.

El tratamiento de la intoxicación por teofilina consiste en interrumpir el tratamiento y aplicar medidas de soporte, si no se trata puede llegar a ser mortal. Si el paciente no tiene convulsiones se debe inducir el vómito o hacer un lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado más un catártico. Si el paciente tiene convulsiones o está en

estado de coma se debe realizar un lavado gástrico, evitando la aspiración del contenido gástrico. Las medidas de soporte dependerán de los síntomas que el paciente tenga, por ejemplo las convulsiones se aconseja tratarlas con diazepam o barbitúricos, la hipertermia con fenotiazinas y tratar los posibles desequilibrios hidroelectrolíticos.

En aquellos casos con altos niveles plasmáticos, mayores de 50 µg/ml, se aconseja aumentar el aclaramiento mediante hemoperfusión con carbón activado, aunque el paciente no tenga signos clínicos de toxicidad. En aquellos pacientes en los que el aclaramiento plasmático está disminuido por su propia situación clínica, como ancianos o pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva se aconseja realizar hemodiálisis o hemoperfusión con carbón activado aun cuando los niveles plasmáticos no sean superiores a 50 µg/ml.

INTERACCIONES

La teofilina es un fármaco que interacciona con un gran número de fármacos, no sólo pueden modificar su aclaramiento como hemos visto anteriormente, sino que hay fármacos como la efedrina u otros simpaticomiméticos que potencian su toxicidad, aumentando el riesgo de arritmias. La teofilina también afecta en el metabolismo de otros fármacos, pudiendo aumentar o disminuir sus efectos. Por ejemplo, la teofilina aumenta la eliminación del litio, por lo que su eficacia terapéutica disminuye. La magnitud de las interacciones es difícil de predecir, siendo necesario una monitorización individualizada. En la tabla 6 se resumen las principales interacciones de la teofilina.

Teofilina		Disminuyen Cp teofilina	Aumentan Cp teofilina
Disminuye efecto	Aumenta efecto		
Adenosina Esmolol Benzodiazepinas Pancuronio Litio Zafirlukast	Glucósidos cardíacos Anticoagulantes	Aminoglutetimida Carbamazepina Isoproterenol Isoniazida Ketoconazol Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina Ritonavir Sulfipirazona Simpaticomiméticos	Aciclovir Alcohol Alopurinol Amiodarona Beta bloqueantes Antagonistas del calcio Anticonceptivos orales Cimetidina Ciprofloxacino Claritromicina Corticoesteroides Disulfiram Efedrina Eritromicina Vacuna virus gripe Interferón alfa2a-2b Isoniazida Diuréticos del asa Metotrexate Mexiletina Propafenona Tacrina Tiabendazol Hormonas tiroideas Ticlopidina Zileutón

Tabla 6: Interacciones de la teofilina

BIBLIOGRAFÍA

1. Monograph of theophylline. AHFS Drug information 2000: 3299-3306
2. Monograph of theophylline. The Complete Drug Reference. Martindale 32ª edición: 765-774
3. Monograph of aminophylline. The Complete Drug Reference. Martindale 32ª edición: 748-749.
4. Drugdex® Information system. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado Drug Evaluation Monograph of theophylline.
5. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 2000.
6. Edwards DJ et al. Theophylline. En: Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Evans WE et al. 3ª edición. Ed: Applied therapeutics, Inc. 1992. Pags 13-1 a 13-38
7. Vassallo R MD & Lipsky J MD. Theophylline: Recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. Mayo Clin Proc 1998; 73: 346-354.
8. Barnes PJ & Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? Eur Respir J. 1994; 7: 579-591.
9. Weinberger M & Hendeles L. Drug Therapy: Theophylline in asthma. N Engl J Med 1996; 334 (21): 1380-1388.

Información de nuevos medicamentos



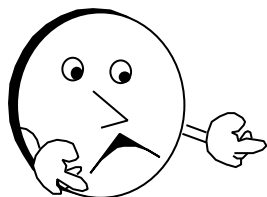
Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



DEXKETOPROFENO

Dexketoprofeno es un AINE de la familia de los arilpropionato indicado en el tratamiento del dolor leve/moderado de tipo musculoesquelético, dismenorrea y dental. Está disponible tanto por vía oral como por vía tópica.

MECANISMO DE ACCIÓN

El fármaco es el enantiómero activo S(+) del ketoprofeno. Actúa, como todos los AINES, inhibiendo en enzima ciclooxigenasa. Así, impide la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides, consiguiendo su acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

FARMACOCINÉTICA

Por vía oral el fármaco está formulado en forma de sal de trometamol para mejorar su absorción oral. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30-45 minutos de su administración. Presenta un volumen de distribución de 0.2 l/kg. Se metaboliza por vía hepática mediante glucuronidación y se elimina en un 80 % por orina en forma de metabolitos conjugados con ácido glucurónico. Su vida media tras administración oral es de 1.65 horas. Tras su aplicación tópica se consigue la máxima concentración plasmática a las 4 h.

POSOLOGÍA

- Vía oral: en adultos se recomienda una dosis de 12.5 mg cada 4-6 horas o 25 mg cada 8 h. No se debe exceder la dosis diaria de 75 mg. En ancianos se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg al día, ésta se puede incrementar hasta la dosis de adultos si se tolera bien. En presencia de insuficiencia hepática leve o moderada e insuficiencia renal leve se aconseja iniciar el tratamiento en 50 mg diarios monitorizando al paciente. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal moderada o grave. No se aconsejan tratamientos prolongados. Los comprimidos se deben administrar enteros y con las comidas para evitar molestias gástricas. En casos de dolor agudo puede administrarse 30 minutos antes de las comidas y así iniciar su acción antes.
- Vía tópica: 2-3 aplicaciones al día.

EFFECTOS ADVERSOS

Son similares al resto de los AINES. Incluyen alteraciones gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas o constipación en más del 10% de los pacientes. Además también se puede presentar cefalea, mareo y rash cutáneo. Cuando se administra por vía tópica se han descrito algunos casos de dermatitis por contacto y por fotocontacto, posiblemente por un mecanismo fototóxico o fotoalérgico. Puede aparecer eritema, inflamación y en algún caso, vesiculación leve.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Existen pocos estudios publicados pero, de todas formas, en los ensayos clínicos realizados el fármaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la dismenorrea, osteoartritis y dolor dental postoperatorio. La ventaja que ofrece respecto al ketoprofeno es que presenta una velocidad de absorción algo superior aunque esto no parece ser clínicamente significativo. Los dos fármacos presentan un perfil de eficacia y toxicidad similar, únicamente existe un ensayo clínico comparativo sin grupo control que concluye que dexketoprofeno es superior.

CONCLUSIÓN

Dexketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroídico que aporta poco nuevo a este grupo de fármacos. Su perfil farmacológico es muy similar a ketoprofeno lo que hace difícil justificar su precio más elevado.

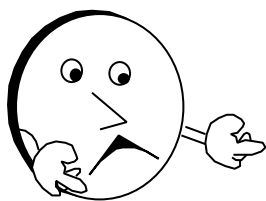
DISPONIBILIDAD COMERCIAL

Dexketoprofeno	Enantyun®	Menarini
	Comprimidos recub. 12.5 mg	
	Comprimidos recub. 25 mg	
	Ketesse®	Tecefarma
	Comprimidos 12.5 mg	
	Comprimidos 25 mg	
	Pyrsal®	Menarini
	Comprimidos recub.12.5mg	
	Comprimidos recub 25 mg	
	Quiralam®	Guidotti farma
	Comprimidos 12.5 mg	
	Comprimidos 25 mg	
	Badyket®	Tecefarma
	Gel 1.25% 60 g	
	Enagel®	Menarini
	Gel 1.25% 60 g	
	Quirgel®	Retrain
	Gel 1.25% 60 g	

BIBLIOGRAFÍA

1. Base de datos del medicamento del Consejo Oficial de Colegios de Farmacéuticos. Monografía del Dexketoprofeno. Disponible en <http://www.cof.es>
2. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Volumen 101. Drug Evaluation Monograph of Alosetron.
3. Beltran J y col. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Clin Pharmacol 1998 Dec;38(12 Suppl):74S-80S

Información de nuevos medicamentos



LORNOXICAM

El lornoxicam es un analgésico, antiinflamatorio no esteroideo y antipirético, del grupo de los oxamicam, que actúa inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas, mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa. Está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado, del dolor asociado a lumbociática aguda y del dolor e inflamación en la artritis reumatoide y osteoartritis.

FARMACOCINÉTICA

Lornoxicam se puede administrar por vía intramuscular y oral, siendo su biodisponibilidad del 87% y 90%, respectivamente. Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción y el porcentaje absorbido. Por vía oral alcanza la concentración plasmática máxima a las 1,5-2 h. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El volumen de distribución es de 0,1-0,2 L/kg. Es ampliamente metabolizado en el hígado, por el citocromo P450-2C9. Se han observado metabolizadores rápidos y lentos que pueden influir en las concentraciones plasmáticas. Los metabolitos se eliminan en un 40% por la orina y el 60% con las heces. La semivida de eliminación es de 4 h.

POSOLOGÍA

La posología, por vía oral, recomendada para el tratamiento del dolor es 8-16 mg/día, repartidos en 2-3 tomas. Para el tratamiento de la artritis reumatoide y de osteoartritis se recomienda una dosis inicial de 12 mg/día, en 2-3 tomas y una dosis de mantenimiento máxima de 16 mg/día.

En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la dosis máxima recomendada es 12 mg/día.

No se recomienda su empleo en pacientes menores de 18 años.

Se aconseja administrarlo antes de las comidas con un vaso de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado el empleo de lornoxicam en pacientes alérgicos a otros oxamicam, salicatos u otros antiinflamatorios no esteroideos. También está contraindicado en aquellos pacientes con úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva o cerebrovascular, insuficiencia hepática o renal grave y trombocitopenia grave.

Se debe tener precaución en aquellos pacientes con asma, por un mayor riesgo de crisis asmática, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva, por riesgo de agravamiento de estas patologías y en aquellos pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o cualquier otra patología en los que está contraindicado su uso.

INTERACCIONES

Se ha observado un aumento del riesgo de sangrado con el uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. La asociación con otros antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de toxicidad, especialmente la gastrointestinal. El lornoxicam puede disminuir la eliminación de las sales de litio y de metotrexate, aumentando su toxicidad. La cimetidina puede inhibir su metabolismo. Los alimentos pueden reducir tanto la cantidad como la velocidad de absorción del fármaco.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones digestivas, como dispepsia o náuseas. Otros efectos adversos menos frecuentes son edemas, palpitaciones, aumento de la presión arterial, cefalea, somnolencia, visión borrosa, diarrea, estreñimiento, rash cutáneo, fotosensibilidad o alteraciones hematológicas.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Lornoxicam parece ser un fármaco con una eficacia y seguridad similar a otros AINEs en el tratamiento del dolor de la osteoartritis, artritis reumatoide, dolor dental, aunque los estudios llevados a cabo son muy limitados. En un estudio comparativo con diclofenac (50 mg/8h) y lornoxicam (4 mg/8h u 8 mg/12h) en pacientes con osteoartritis, ambos fármacos fueron igualmente eficaces y seguros. Además no hay estudios comparativos de este fármaco con otros de la misma familia u otros antiinflamatorios no esteroideos empleados habitualmente en estas patologías.

CONCLUSIÓN

El lornoxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo de la familia de los oxamicam, indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado, del dolor asociado a lumbociática aguda y en el dolor e inflamación en la artritis reumatoide y osteoartritis. Los estudios existentes son muy limitados y se requieren más estudios comparativos con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos con las mismas indicaciones, parece que no aporta ventajas significativas respecto al vademécum actual.

DISPONIBILIDAD COMERCIAL

Lornoxicam	Acabel®	Andrómaco
	20 Comprimidos 4 mg	P.V.P. 911 Ptas.
	30 Comprimidos 4 mg	P.V.P. 1.285 Ptas.
	500 Comprimidos 4 mg	P.V.P. 15.863 Ptas.
	20 Comprimidos 8 mg	P.V.P. 1.452 Ptas.
	30 Comprimidos 8 mg	P.V.P. 2.047 Ptas.
	500 Comprimidos 8 mg	P.V.P. 25.376 Ptas.
	6 Viales 8 mg	
	Bosporon®	Grunenthal
	20 Comprimidos 4 mg	P.V.P. 911 Ptas.
	30 Comprimidos 4 mg	P.V.P. 1.286 Ptas.
	20 Comprimidos 8 mg	P.V.P. 1.452 Ptas.
	30 Comprimidos 8 mg	P.V.P. 2.047 Ptas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drugdex® Information system. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado Drug Evaluation Monograph of lornoxicam.
2. Base datos Consejo Oficial Colegios Farmacéuticos. Monografía de lornoxicam. <http://www.cof.es/bot>
3. Olkkola KT et al. Pharmacokinetics of oxamicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin Pharmacokinet 1994; 26 (2): 107-120.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.ª – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.ª - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999