

Incidencia de cinética de eliminación no lineal en el ajuste posológico con teofilina

Orosa E**, Payssé H*, Mérola J***, Fagiolino P* y Piñeyro L***

* Cátedra de Farmacodinamia. ** Cátedra de Toxicología. Facultad de Química. Montevideo, Uruguay. *** Cátedra de Neumología y Cirugía de Tórax, G. Pratt. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Resumen

A 23 pacientes hospitalizados que presentaban broncospasmo severo se les administró 200 mg c/8 h de una teofilina de liberación convencional. Al cabo de una semana se midieron los niveles plasmáticos alcanzados por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Cuando se consideró necesario se ajustó la posología con programas farmacocinéticos, administrando 300 mg de teofilina cada ocho horas. Transcurrida una semana se cuantificaron las concentraciones plasmáticas alcanzadas con la nueva dosis. En el 60 % de los casos estos niveles coincidieron con los niveles predichos. El 40 % restante presentó valores superiores a los esperados. En vista de estos resultados se asumió una cinética de saturación para la teofilina en estos pacientes. Se calcularon los parámetros K_m y $V_{máx}$, siendo los valores obtenidos $12,40 \pm 4,18$ mg/l y $67,70 \pm 9,18$ mg/h, respectivamente. Estos datos concuerdan con estudios anteriores y confirman que para la teofilina existe un comportamiento farmacocinético no lineal que se manifiesta en ciertos individuos susceptibles.

Palabras clave: *Teofilina. Monitoreo terapéutico. Ajuste posológico. Cinética no lineal.*

Rev. O.F.I.L. Vol. 3, 1: 1993; 18-21

INCIDENCE OF THE KINETICS OF NON-LINEAR ELIMINATION IN THE POSOLOGY WITH THEOPHYLLINE

Abstract

200 mg p/8 hs of a conventional-release tablets of theophylline were administered to 23 hospitalized patients presenting severe bronchospasm. After a week the plasmatic levels reached were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). When considered necessary, the doses were adjusted with pharmacokinetics programs, 300 mg p/8 hs of theophylline being administered. A week later the plasmatic concentrations reached with the new dose were quantified. In 60 % of the cases these levels were those foreseen.

Correspondencia: Prof. Pietro Fagiolino.
Cátedra de Farmacodinamia.
Facultad de Química, CC 1157.
11800 Montevideo, Uruguay.

The remaining 40 % presented values higher than expected. In view of these results, it is assumed that there was kinetics saturation for theophylline in these patients. K_m and V_{max} parameters were calculated, being 12.40 ± 4.18 mg/l and 67.70 ± 9.18 mg/h respectively. These data agree with prior studies, and confirm that for theophylline there exists non linear pharmacokinetics behaviour manifest in certain susceptible individuals.

Key Words: **Theophylline. Therapeutic monitoring. Posological adjustment. Non linear pharmacokinetics.**

Introducción

En el presente estudio se llevó a cabo el ajuste posológico para una teofilina de liberación convencional en pacientes internados en el Hospital Dr. Gustavo Saint Bois, hospital de patología respiratoria. Dichos pacientes eran portadores de patologías respiratorias crónicas, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y en algunos casos también con secuelas de tuberculosis. Todos presentaban al ingresar broncospasmo severo, lo que determinó prolongados períodos de internación. Para su tratamiento se administraron drogas broncodilatadoras, incluida la teofilina. Si bien la teofilina es una droga de uso controvertido y mecanismo de acción aún discutido, es uno de los agentes más utilizados en la terapéutica del asma bronquial, junto con los agonistas beta-adrenérgicos.

Por tratarse de un fármaco con estrecho margen terapéutico es de relevancia conocer las concentraciones plasmáticas logradas con dosis habituales, y de acuerdo a ellas ajustar la posología para cada caso en particular.

Material y métodos

Los pacientes una vez ingresados al hospital recibieron como terapia teofilina y otros fármacos según indicación médica. Se utilizó como criterio de exclusión para el presente estudio todos aquellos pacientes que durante el transcurso del mismo alteraron el régimen posológico de cualquier droga administrada, salvo la teofilina. De esta manera, el sistema teofilina-paciente se considera constante durante cada período del estudio.

Se trabajó con 23 pacientes hospitalizados del sexo masculino cuyas características se muestran en la tabla I

Durante el primer período se les administró 200 mg de teofilina de liberación convencional cada ocho horas durante una semana. Al séptimo día se extrajeron dos muestras sanguíneas (5 ml cada una) obtenidas de la vena antecubital con jeringa heparinizada; luego de separado el plasma se conservó en freezer (-20°C) hasta el momento de ser procesadas. La primera muestra se tomó en el momento previo a la administración corres-

Tabla I. Características de los pacientes

Sujeto	Edad (años)	Peso (kg)	Patologías
1	59	93	EPOC, ex BK
2	68	52	asma
3	79	70	EPOC
4	44	53	EPOC
5	72	66	EPOC
6	45	47	EPOC
7	67	63	EPOC, ex BK
8	82	45	EPOC
9	63	47	EPOC, ex BK
10	44	58	asma, ex BK
11	54	45	EPOC
12	72	96	EPOC
13	70	63	EPOC
14	60	47	EPOC
15	64	45	EPOC
16	65	59	EPOC
17	46	51	ex BK
18	70	52	asma
19	49	59	EPOC
20	79	71	EPOC ex BK
21	50	45	EPOC
22	84	62	EPOC
23	61	65	EPOC
Media	62,9	8,9	
SD	12,5	14,4	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ex BK: pacientes con secuelas de tuberculosis.
SD: desviación estándar.

pondiente al turno matutino del hospital (tiempo 0) y la segunda, 1,5 horas postadministración.

Se midieron las concentraciones plasmáticas de teofilina según técnica que se describe más adelante.

En los casos que se consideró necesario se ajustó la posología por medio de programas farmacocinéticos (ajuste de parámetros por regresión no lineal con iteraciones y simulación de dosis múltiple y ajuste de posología para cinética lineal²).

En todos los casos que debió aumentarse la dosis a efectos de que la concentración plasmática de teofilina estuviera dentro del rango terapéutico (10-20 mg/l), se administró 300 mg c/8 h por razones prácticas, aún cuando la sugerencia fuese mayor dosis. Al cabo de una semana de instaurada la nueva dosis (segundo período) se procedió a una nueva extracción y análisis de las muestras.

Técnica de análisis para la dosificación de teofilina en plasma

Las muestras fueron cuantificadas por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)¹.

— Condiciones cromatográficas

Columna de octadecilsilano de fase reversa de 5 micras de tamaño de partícula, 10 cm x 4 mm de diámetro interno (Nucleosil 120-5C18); fase móvil: Ac. acético 1 %/acetonitrilo (90:10); flujo: 1,0 ml/min.; detección a 270 nm; temperatura ambiente.

Los tiempos de elución fueron de 3,4 y 2,5 minutos para el estándar interno y la teofilina, respectivamente.

— Procesamiento de la muestra

A 1 ml de plasma agregar 100 µl de solución de estándar interno (3-hidroxiacetanilida de concentración 200 mg/l) y 2,5 ml de acetato de etilo. Agitar en Vórtex durante un minuto. Centrifugar y separar la fase orgánica. Evaporar con corriente de aire a 40 °C. Retomar el residuo con 100 µl de metanol e inyectar 20 µl en el cromatógrafo.

Se usó como parámetro de cuantificación la relación de alturas de teofilina/estándar interno, y las concentraciones se calcularon en base a una curva de calibración previamente construida con un rango de concentraciones de 1 a 20 mg/l.

Resultados

En la tabla II se muestran las concentraciones plasmáticas medidas luego de administrar 200 y 300 mg c/8 h, así como las concentraciones medias y la evolución clínica de los pacientes. A cinco sujetos (números 3, 12, 19, 21 y 22) no se les realizó el ajuste de posología debido a que sus niveles plasmáticos medios se encontraban dentro del margen terapéutico y su evolución clínica era buena.

Los 18 pacientes restantes presentaban niveles subterapéuticos con 200 mg c/8 h. A todos ellos se les administró 300 mg c/8 h; los niveles plasmáticos medios correspondientes, así como las concentraciones medias predictas, se muestran en la tabla III.

Discusión y conclusiones

Dos de los pacientes presentaron niveles plasmáticos a dosis de 300 mg c/8 h inferiores a los medidos a dosis de 200 mg c/8 h (sujetos números 6 y 9). Un tercer paciente (número 8) si bien presentó un nivel plasmático a dosis de 300 mg c/8 h superior al correspondiente a la do-

Tabla II. Concentraciones plasmáticas de teofilina medidas luego de administrar 200 y 300 mg c/8 h y evolución clínica de los pacientes

Sujeto	Conc. plasm. teofilina 200 mg c/8 h (mg/l)			Conc. plasm. teofilina 300 mg c/8 h (mg/l)			Evolución clínica
	C0	C1,5	Css	C0	C1,5	Css	
1 ..	4,2	6,7	5,5	6,7	9,5	7,9	Regular
2 ..	3,1	6,1	4,6	2,7	14,8	8,1	Buena
3 ..	9,1	17,2	13,6				Buena
4 ..	4,4	6,8	5,6	13,3	18,4	15,5	Regular
5 ..	6,7	12,3	9,6	11,6	17,9	14,8	Buena
6 ..	2,1	5,0	3,5	1,7	2,5	2,1	Regular
7 ..	7,1	9,4	8,1	16,8	17,4	17,0	Buena
8 ..	6,8	14,8	11,0	7,1	17,8	12,3	Buena
9 ..	4,6	8,1	6,4	2,0	7,8	5,0	Regular
10 ..	5,3	9,5	7,7	7,4	22,2	15,2	Buena
11 ..	3,8	12,6	8,8	10,4	24,0	17,3	Buena
12 ..	13,9	18,6	15,6				Buena
13 ..	4,0	10,6	7,2	7,2	11,9	9,5	Buena
14 ..	1,9	5,8	3,6	2,6	10,6	6,1	Buena
15 ..	6,2	9,3	7,8	10,8	19,4	15,4	Buena
16 ..	2,8	7,0	5,0	5,2	7,3	6,6	Buena
17 ..	1,7	6,8	4,3	4,8	9,5	7,2	Regular
18 ..	3,3	7,2	5,3	10,0	13,8	11,6	Buena
19 ..	7,8	19,9	14,0				Buena
20 ..	4,4	10,8	7,3	6,7	12,1	9,5	Buena
21 ..	4,1	18,8	11,2				Buena
22 ..	8,6	13,5	11,1				Buena
23 ..	4,4	9,2	6,7	10,2	12,9	10,7	Buena

C0: concentración a t = 0 h.
C1,5: concentración a t = 1,5 h.
Css: concentración media en estado estacionario.

Tabla III. Niveles de teofilina para 300 mg c/8 h

Sujeto	Conc. media predicta (mg/l)	Conc. media real (mg/l)	% apartamiento
1	7,8	7,9	1
2	6,9	8,1	17
4	8,4	15,5	84
5	14,4	14,8	3
6	5,3	2,1	-64
7	12,1	17,0	40
8	16,5	12,3	-25
9	9,5	5,0	-47
10	11,6	15,2	31
11	12,1	17,3	43
13	10,8	9,5	-12
14	5,4	6,1	13
15	11,6	15,4	33
16	7,4	6,6	-11
17	6,5	7,2	11
18	7,9	11,6	47
20	10,4	9,5	-9
23	10,1	10,7	6

sis de 200 mg c/8 h, el mismo sólo fue de un 11 %. En ambos casos se presume incumplimiento por parte de los pacientes, por lo que se excluyen del procesamiento de los datos.

En los 15 pacientes restantes se estableció como criterio de aceptación en las predicciones el $\pm 20\%$ del valor predicho. Como se observa en la tabla III, en el 60% de los casos la predicción se encontró dentro del margen de aceptación mencionado. La predicción fue incorrecta en el 40% restante, alcanzando todos ellos niveles plasmáticos superiores a los predichos. Si se asumen constantes el sistema medicamento-paciente y las condiciones de muestreo, los resultados sugieren una mayor acumulación de teofilina que la prevista para una droga que sigue un comportamiento farmacocinético lineal. Este hecho estaría indicando la presencia de una cinética de saturación (dosis-dependiente).

Considerando una cinética de Michaelis-Menten se calcularon para estos sujetos los parámetros K_m y $V_{m\acute{a}x}$ a partir del siguiente sistema de ecuaciones:

$$\frac{FD1}{\tau} = \frac{C_{ss1}}{K_m + C_{ss1}} \quad \frac{FD2}{\tau} = \frac{C_{ss2}}{K_m + C_{ss2}}$$

siendo F: factor de biodisponibilidad; D: dosis (mg); τ : intervalo de administración (h); $V_{m\acute{a}x}$: velocidad máxima de eliminación (mg/h); K_m : constante de Michaelis-Menten (mg/l); C_{ss} : concentración media de estado estacionario.

Los resultados se muestran en la tabla IV asumiendo $F = 1$.

Varios estudios sugieren una farmacocinética de Michaelis-Menten para la teofilina en ciertos individuos susceptibles^{4,6}. En el presente trabajo los valores encontrados para K_m y $V_{m\acute{a}x}$ coinciden con la bibliografía⁴.

La importante incidencia de pacientes que siguen una cinética de saturación para la teofilina, además del hecho de que esta droga posee un estrecho margen terapéutico, confirma la necesidad de su monitoreo.

Tabla IV. Parámetros de Michaelis-Menten

Sujeto	K_m (mg/l)	$V_{m\acute{a}x}$ (mg/h)
4	6,11	52,28
7	13,99	68,18
10	16,03	77,04
11	13,60	62,97
15	16,23	77,02
18	8,42	64,72
Media	12,40	67,70
SD	4,18	9,18

SD: desviación estándar.

A los efectos de poder extrapolar estos resultados a nuestra población serán objeto de estudios posteriores otras subpoblaciones teniendo en cuenta edad y sexo, ya que los pacientes evaluados en este estudio son todos mayores de cuarenta años (media = 62,9 años).

Bibliografía

1. Nelder J y Mead R. A simple method for function minimization. *Comput J* 1975; 4:308-313.
2. Programa POSOL diseñado por nuestro laboratorio en lenguaje BASIC. Cátedra de Farmacodinamia. Facultad de Química. Montevideo, Uruguay.
3. Payssé H, Orosa E y Fagiolino P. Incidencia de la ingesta de mate en la terapéutica con teofilina. *Acta Farm Bonariense* 1991; 10(2):75-79.
4. Ishizaki T y Kubo M. Incidence of apparent Michaelis-Menten kinetic behavior of theophylline and its parameters (V_{max} and K_m) among asthmatic children and adults. *Ther Drug Monit* 1987; 9:11-20.
5. Lesko LJ. dose-dependent elimination kinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:449-459.
6. Dahlqvist R, Billing B, Miners JO y Birkett DJ. Nonlinear metabolic disposition of theophylline. *Ther Drug Monit* 1984; 6:290-297.