

“Las Teofilinas en el tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas”

Gabriel Caballero Rodríguez*.
 Francisco García Marcos**.
 Agustín Herrera de la Rosa***.
 Rafael Saez Valls***.
 Juan de la Torre Alvaro****.

RESUMEN

Hemos estudiado 20 enfermos con Bronquitis Obstructiva Crónica estabilizada, con el fin de valorar, el posible grado de hiperreactividad bronquial y su respuesta a un tratamiento broncodilatador, la concentración de Teofilinas en plasma alcanzada con 200 mg. de Aminofilina oral cada 6 h., y el beneficio que estas dosis de Metilxantinas puedan aportar a la población estudiada.

13 pacientes (65 %) han tenido un test broncodilatador positivo, que indica buena respuesta terapéutica; 5 (25 %) presentaron broncodilatación sin llegar al incremento exigido para ser considerada positiva, sin embargo la comparación de los flujos a igual TLC y de las Raw, obtenidos antes y después de las inhalaciones con Metaproterenol, indicaron respuestas favorable al tratamiento con estas drogas; 2 (10 %) no exteriorizaron mejoría clínico-funcional.

Obtenido el nivel estacionario de las Teofilinas, la concentración máxima media fue de 16,8 pg./ml. y la mínima media de 12,1 pg./ml. Con estos niveles, 15 pacientes (75 %) se encontraban sintómicamente mejor, 14 (70 %) objetivaban mejoría en la A. pulmonar, 8 (40 %) habían tenido efectos secundarios mínimos (nerviosismo, insomnio,...) y en 2 (10 %) los efectos fueron más importantes (taquicardia, epigastralgias, náuseas, vómitos,...).

Concluimos, que en la población estudiada está indicado un tratamiento broncodilatador, dentro del cual tienen un importante lugar las Teofilinas, y que la administración de 200 mg. de Aminofilina oral cada 6 h. representa una buena pauta terapéutica.

SUMMARY

We have studied a group of 20 patients with stabilized Chronic Obstructive Bronchitis, in order to value: the possible degree of bronchial hyperreactivity and their answers to a bronchodilator treatment, the plasma Theophyllines concentration obtained with 200 mg. of oral Aminophylline every 6 h., and the benefit that these doses of Methylxanthines can bring about the studied population.

13 patients (65 %) had a positive bronchodilator test, result that indicates a good therapeutic reply; 5 (25 %) presented bronchodilatation without reach the required increase to be considered positive, however the comparison between the flows in equal TLC and the Raw, got before and after the inhalations with Metaproterenol, indicated a favourable answer to the treatment with these drugs; 2 (10 %) didn't show clinical-functional improvement.

When the stationary level of the Theophyllines was obtained, the maximal mean concentration was 16,8 pg./ml. and the minimal mean was 12,1 pg./ml. With these levels, 15 patients (75 %) felt symptomatically better, 14 (70 %) showed improvement in the pulmonary S., 8 (40 %) had minimal secondary effects (nervousness, insomnia,...), and in two patients (10 %) the effects were more important (tachycardia, abdominal pain, nausea, vomitings,...).

We conclude, that it's indicated a bronchodilator treatment in the studied population, in which the Theophyllines have an important position, and that the oral administration of 200 mg. of Aminophylline every 6 h., represents a correct therapeutic norm.

AGRADECIMIENTOS

* Capitán Médico.
 ** Teniente Coronel Médico.
 *** Comandante Médico.
 **** Teniente Médico.

(S. Ap. Respiratorio del H.M.C. "Gómez Ulla")

• Diplom. Enf.	D. ^a Amparo González Mouro.
• Cap. Farm.	D. Angel Sanz Granda.
• Diplom. Enf.	D. ^a María Dolores Moronta Martín.
• Diplom. Enf.	D. ^a María Victoria Muñoz Rodríguez.
• Capt. Farm.	D. Mario González Alfonso.
• A.T.S.	D. ^a Pilar Bermejo Parreño.
• Lic. Biol.	D. ^a Pilar García García.

INTRODUCCION

Las Teofilinas son drogas naturales, que se vienen utilizando en el tratamiento del Asma bronquial y otras enfermedades obstructivas pulmonares, por su potente broncodilatación, desde hace aproximadamente 50 años³³.

Alcaloides débilmente básicos, son sustancias sólidas, cristalinas, inodoras, de sabor amargo, muy escasamente solubles en agua (solubilidad que aumenta en presencia de bromuros, antipirina, benzoato o cinamato sódico), y así en disolventes orgánicos. Derivan de las Purinas, que constan de dos heterociclos condensados: el anillo de la pirimidina (metaniazina)¹¹ y el imidazol²¹.

La oxidación de la Purina en posición 2 y 6, da lugar a la Xantina (2-6 dioxipurina), y la introducción de grupos metílicos en posición 1 y 3, origina la Teofilina (1-3 dimetilxantina)³⁰.

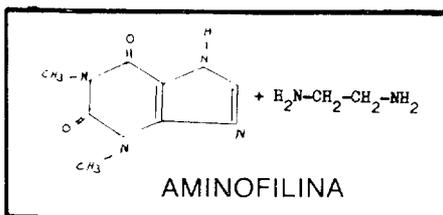
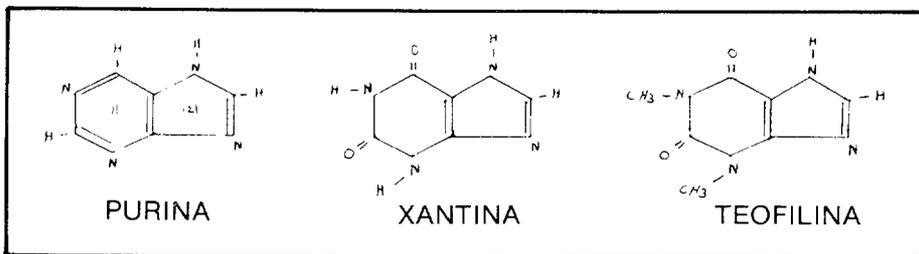
En la idea de mejorar su baja solubilidad (1:120) y evitar los posibles efectos secundarios por irritación directa sobre la mucosa gástrica, se han comercializado numerosas sales de Teofilinas. La Aminofilina (etilendiamino Teofilina) representa la fórmula más empleada y contiene, aproximadamente, un 85 % de Teofilina anhidra⁴⁹. La etilendiamino resulta terapéuticamente inerte, pero aumenta en 20 veces la solubilidad de la Teofilina*. Macroscópicamente es un polvo blanquecino, de olor ligeramente amoniacal y sabor amargo²¹**.

Las bases celulares de acción de las Teofilinas no se conocen con certeza. Estudios *in vitro* han demostrado que estas drogas reducen la hidrólisis intracelular del AMP 3,5 cíclico a 5'AMP, gracias a un bloqueo competitivo que realizan sobre la enzima fosfodiesterasa, inhibiendo su acción.

ATP ^{adenilciclase} AMP 3,5 cíclico
fosfodiesterasa 5'AMP
metilxantinas

* Se han descrito capacidad alergológica.

** Tiene también la ventaja, sobre las teofilinas puras, de poderse emplear por vía intravenosa.



Este aumento intracelular de los niveles del AMP 3,5 cíclico sería la explicación de muchas de las acciones farmacológicas de estas sustancias. (Ej. La relajación del músculo liso bronquial implicando el efecto broncodilatador)⁷. Sin embargo, esta teoría que en la actualidad es la más aceptada, tiene dos importantes incógnitas por resolver:

- La cocentración de Teofilinas necesarias para inhibir la fosfodiesterasa sería tóxica *in vivo*¹¹.
- No todos los inhibidores de la fosfodiesterasa son broncodilatadores⁵².

Son otras acciones de las metilxantinas, a tener en cuenta, y que siguen en periodo de crítica: Favorecen la liberación de Calcio a partir de algún compartimiento en el músculo estriado²⁷, bloquean receptores para la adenosina¹⁷, potencian los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas⁵⁰, reducen la captación y/o metabolismo de las catecolaminas en tejidos no neuronales²⁵... etc.

Por la vía oral, en ausencia de alimentos, las tabletas no revestidas de Teofilina anhidra se absorben de forma rápida, constante y total, en trectos altos de intestino no delgado, alcanzando niveles terapéuticos y máximos plasmáticos a la hora y dos horas, respectivamente, de la toma²². El uso de supositorios debe ser empleado excepcionalmente, pues produce una absorción irregular y lenta, así como irritación de la mucosa rectal⁴. Tampoco debe utilizarse la vía intramuscular, ya que los preparados solubles de Teofilinas producen dolor local duradero y su absorción está muy elentecidad⁵¹**.

Una vez absorbidas, se distribuyen

* Su administración con las comidas aminora pero no reduce su absorción.

** No se hace referencia a la administración intravenosa, porque pensamos que no está indicada en el tratamiento del BOC estabilizado.

por todos los compartimientos corporales con un volumen de distribución (Vd) que oscila entre 0,3 y 0,7 l/kg. de peso, y se unen a las proteínas plasmáticas en un 50-65 %, en el adulto³⁸. Atravesan con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta², se excretan con la leche materna⁵⁴, y en

ESTADOS, ACTUALMENTE CONOCIDOS, QUE AUMENTAN LA VIDA MEDIA DE LAS TEOFILINAS

I. Patológicos:

- Alcohólico.
- Cirrosis hepática.
- Albúmina sérica a 3 gr/dl.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cor pulmonale.
- Edema pulmonar.
- Neumonía.
- Obstrucción grave vías aéreas.
- EPOC.
- Neonatos prematuros.
- Insuficiencia respiratoria.
- Infecciones virales.
- Vacunas antivíricas.
- Obesidad.
- Fiebre.

II. Interacciones medicamentosas:

- Eritromicina.
- Troleandomicina.
- Lincomicina.
- Clindamicina.
- Cimetidina.
- Contraceptivos orales.
- Alopurinol.
- Propanolol.
- Isolsoproterenol.

III. Otros:

- Ancianos.
- Embarazo.
- Neonatos.
- Dietas ricas en H. de Carbono.
- Dieta pobre en Proteínas.
- Aumentos séricos a 20 pg./ml.
- Reajustes de dosis con grandes incrementos de éstas.
- Mayor de 50 años.
- Consumo de cafeína.
- Strés.

"Las Teofilinas en el Tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas"

saliva alcanzan niveles del 60 %²⁸ *. Son eliminadas del organismo por varias vías "en paralelo" con ritmo variable, algunas de las cuales son saturables o poseen capacidad limitada. Un 90 % en metabolizada en el hígado, por oxidación, a ácidos 1,3 dimetilúrico, 1 metilúrico y 3 metil-

DROGAS, ACTUALMENTE CONOCIDAS, QUE NO MODIFICAN LA VIDA MEDIA DE LAS TEOFILINAS

- Ranitidina.
- Josamicina.
- Amikacina.
- Amoxicilina.
- Ampicilina.
- Tetraciclina.
- Cefalexina.
- Cefaclor.
- Orciprenalina.
- Metoprolol.
- Antiácidos.
- Medroxiprogesterona.
- Metoclopramida.
- Metronidazol.

23

Cuadro II.

ESTADOS, ACTUALMENTE CONOCIDOS, QUE ACORTAN LA VIDA MEDIA DE LAS TEOFILINAS

- Niños entre 2-16 años.
- Fumadores de más de 10 cig/día.
- Dieta rica en Proteínas.
- Dieta pobre en H. de Carbono.
- Barbitúricos.
- Fenitoínas.
- Carbamazepinas.
- Marihuana.
- Diuréticos (Furosemida).
- Rifampicina + Isoniacida + Pirazinamida.

24, 23, 18, 46.

Cuadro III.

SINTOMAS QUE SE PRODUCEN POR INTOXICACION DE TEOFILINAS

- Manifestaciones nerviosas. Inquietud, excitación, insomnio, temblores, cefaleas, vértigos, polipnea, zumbidos, hiperreflexia, delirio, convulsiones tónico-clónicas.
- Manifestaciones digestivas. Epigastralgias, náuseas, vómitos, hemorragias digestivas.
- Manifestaciones cardiovasculares. Taquicardia, arritmias, colapso...

5, 46.

Cuadro IV

xantinas; y el resto, es eliminado por los riñones en forma libre. La vida media en el adulto varía entre 3 y 12⁸ h¹⁰ y, en la misma persona, en ausencia de factores intercurrentes (ver cuadros I, II y III), permanecen relativamente estables en el tiempo parámetros como índice de depuración y concentración sérica del fármaco⁵².

Sus propiedades farmacológicas no guardan relación con el nivel-pico máximo alcanzado en el plasma, y sí con la constancia de su concentración dentro del rango terapéutico, establecido entre 10-20 pg/ml. de plasma⁴⁴. Se admite, que por debajo de 10 pg/ml** los efectos son mínimos, y a partir de 20 pg/ml. aparecen síntomas de intoxicación (ver cuadro IV).

A concentraciones terapéuticas, las Teofilinas son potentes estimulantes del S.N.C. (acción cortical, bulbar y medular)²⁹, cronotrópicos e inotrópicos positivos^{31***}, vasodilatadores sistémicos (art. coronarias) y pulmonares⁴⁰, vasoconstrictores cerebrales⁴⁵, diuréticos poco potentes⁴⁶, aumentan la secreción de cortisol⁴⁵, incrementan el CIH en estómago¹⁶, mejoran la capacidad de contracción de la musculatura estriada (disminuyen la fatiga del diafragma)³, relajan la musculatura lisa en general (de bronquios, vasos, uréteres, vías biliares... etc.)⁴⁸, y son capaces de antagonizar la broncoconstricción originada por la histamina, pilocarpina, cloruro bórico o shock anafiláctico²¹.

Los efectos beneficiosos sobre la función pulmonar se correlacionan directamente con la concentración

* No tiene constancia suficiente, dentro del mismo paciente, como para ser utilizada de guía en el ajuste de dosis.

** algunos autores hablan de 5-8 ug/ml.

*** Aumentan extraordinariamente el consumo de oxígeno por el miocardio.

RELACION ENTRE NIVELES SERICOS Y EFECTOS TOXICOS

- 10-20 pg./ml. No toxicidad.
- 20-30 pg./ml. Se presentan complicaciones gastro-intestinales: náuseas, vómitos..*
- 30-40 pg./ml. Arritmias.
- 40-50 pg./ml. Arritmias graves, convulsiones del tipo Gran/ml. mal, muerte.

46, 52.

Cuadro V.

DOSIS ORAL DE TEOFILINAS

- Inicial* —5 mg./kg. de peso ideal.
- Mantenimiento —mg./kg. p.i. /24 h.
 - Neonatos 4
 - 2-9 años 24
 - 9-12 años 20
 - 12-16 años 18
 - 16 años 13
 - Adundo fumador 10
 - Adulto mayor de 50 años 8
 - ICC, Cor pulmonale, Ede. A. pulmón 2-8
 - Cirrosis Hepatitis 2-5

46, 18.

Cuadro VI

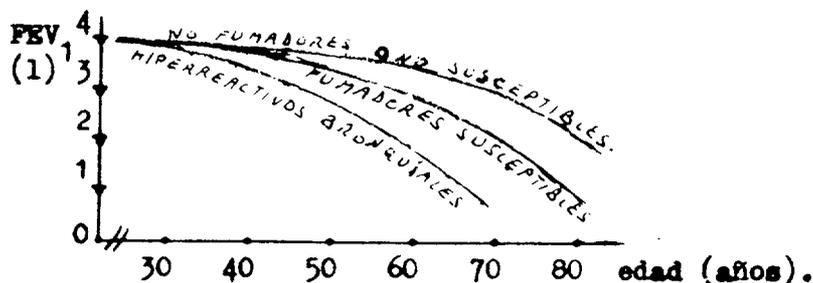
nes séricas dentro del límite de 5-20 pg/ml.³⁴

La utilización continuada de estas drogas producen un agotamiento de sus acciones farmacológica, siendo necesario un incremento de dosis para obtener el efecto inicial. Además, existe tolerancia cruzada entre las metilxantinas^{30,**}

Las Teofilinas no son demasiado tóxicas⁴⁶. Aunque no siempre los síntomas de intoxicación mínima (náuseas, vómitos...), preceden a los efectos secundarios graves (arritmias⁹...), lo normal es que exista una buena rela-

* Son el reflejo de la concentración sérica elevada.

** Por ejemplo, con cafeína (trimetilxantina).



Evolución del FEV₁ con la edad, en diferentes circunstancias. (modificada de Fletcher).

ción entre concentración sérica y efectos tóxicos⁴⁶. (Ver cuadro V)*.

La dosis necesaria para cada individuo es variable y está en relación con los índices de eliminación, que son función de la rapidez de biotransformación e estas metilxantinas, por parte del Hígado, en metabolitos relativamente activos⁵². Sus sales deben dosificarse según su contenido en Teofilina anhidra⁵² y, por no difundir al tejido graso, en función del peso ideal⁴³. Gracias a la determinación de Teofilinas en plasma, se han ido perfeccionando los conocimientos sobre su correcta administración¹⁰. Así, hemos pasado de las dosis recomendadas en 1973, por Mitenko y Ogilvie, de 5,6 mg/kg. de peso ideal como dosis de saturación y 0,9 mg/kg. de peso i. y ahora de perfusión³⁴, a una dosis individualizada en donde se tiene en cuenta: edad, hábitos tabáquicos y alimenticios, interacciones medicamentosas, enfermedad intercurrente... etc. (Ver cuadro VI).

A raíz del Simposium Ciba, celebrado en Londres en 1958⁸, y de las reuniones del comité de expertos de la O.M.S. en 1961 y de la American Thoracic Society en 1962¹, se acepta la siguiente definición de Bronquitis Obstructiva Crónica (BOC):

Tos productiva y/o expectoración durante más de tres meses al año y más de dos años consecutivo, no explicable por otra enfermedad broncopulmonar preexistente, y que se acompaña de una limitación crónica al flujo aéreo.

La bronquitis crónica es una enfermedad extraordinariamente frecuente, y es causa directa de un elevado número de ocupación de camas hospitalarias, una alta incidencia de bajas laborales, y una mortalidad en España cerca a 20 fallecimientos por 100.000 habitantes y año¹⁴.

En estos enfermos existe un elemento de la espiración forzada, resultante de la interacción de la pér-

didada de retracción pulmonar y de las alteraciones intrínsecas bronquiales, que se traduce por una disminución importante y constante del FEV₁ y de la relación FEV₁/VC*. A lo largo de los años, estos parámetros van a seguir un deterioro progresivo, empobreciendo la perspectiva de supervivencia en 10 años⁶.

A la vista de lo anteriormente expuesto, nos planteamos las siguientes incógnitas:

• ¿Está verdaderamente indicado el tratamiento broncodilatador en las Bronquitis Obstructivas Crónicas?

• En el caso de que la respuesta a la pregunta anterior sea afirmativa. Dado el riesgo potencial que presenta la administración, sistemática y sin controles individuales, de las Teofilinas, ¿podrían éstas estar contraindicadas en el BOC, si los efectos secundarios superasen a los broncodilatadores?

• A pesar de la tendencia actual a individualizar la dosis de Teofilinas, estudiado un grupo de población con BOC estabilizado**, ¿puede sistematizarse una dosificación en estos enfermos?

zarse una dosificación en estos enfermos?

En el estudio de estas preguntas encuentra su base el objetivo de este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado un grupo de 20 pacientes (18 varones y 2 hembras) diagnosticados de Bronquitis Obstructiva Crónica*, con edades comprendidas entre 50 y 74 años (x × 63 años) y peso ideal** medio de 63 kg., seleccionados al azar entre los ingresados en el Servicio de Aparato Respiratorio del H.M.C. "Gómez Ulla". (ver cuadro VII).

Conforme se conseguía la estabilización clínica del enfermo (ver cuadro VIII) y su consentimiento, se les iba incluyendo dentro del protocolo reflejado en el cuadro IX.***

Para la realización del Test broncodilatador se ha seguido los pasos siguientes:

• Valoración de la función respiratoria baal. Para ello, se les realizó una curva flujo-volumen (V/V) en el "Transferscreen"****. Los flujos fueron medios con un neumatocógrafa JAEGER tipo Fleisch, y los volúmenes eran hallados por la integración electrónica de los primeros.***** Posteriormente se obtuvieron los valores de Volumen de Gas Intratorácico (VGI) y resistencias de las vías aéreas (Raw), según técnica de DuBois y cols.,^{12 13} haciendo respirar al paciente en un sistema pletismográfico de volumen constante (Body-test) en respiración normal y a una

** Población con ciertas características en común: edad superior a 45-50 años, posibilidad de insuficiencia respiratoria crónica y/o Cor Pulmonale, terapia similar... etc.

* Existe relación entre el pronóstico del BOC y la intensidad del elentecimiento respiratorio.

PATRON OBSTRUCTIVO

• FEV₁ 70 %
• FEV₁/CV % 70 %
• FVC 100 % (debe disminuir menos que la mitad de la disminución del FEV₁).

• RV
• RV/TLC %
• Raw

Cuadro VII

* Se han descrito casos de muerte con concentraciones plasmáticas de sólo 25 pg/ml.

* Según criterios anteriormente expuestos (definición).
** Por aplicación de la fórmula (Talla en cm — 150) × 0,75 + 50.
*** Ninguno de los enfermos estudiados eran fumadores actuales.
**** Transferscreen II de Jaeger.
***** Se tomó siempre el nivel máximo de varias curvas concordantes.

CRITERIOS DE ESTABILIZACION DEL ROC

- Clínicos. Apirético, orientado temporoespacialmente, expectoración mucosa, grado de disnea semejante al anterior de su descompensación. Ausencia de signos de insuficiencia cardiaca derecha...
- Radiológicos. Estudio radiológico de tórax similar al realizado en anteriores revisiones.
- Gasométricos. Con cifras de gasometría arterial previas a la agudización.

Cuadro VIII.

frecuencia aproximada de 25 respiraciones por minuto.

- Administración de 15 inhalaciones de Metaproterenol, en solución al 2 %.

PROTOCOLO

- Explicación del estudio al paciente.
- Consentimiento.
- Obtener la estabilización del enfermo: criterios clínicos, gasométricos... etc.
- Valoración clínica (rellenar apartados en ficha) y anotar tratamiento concomitante (que se debe mantener constante durante el tiempo que dure el estudio).

Estudio

- 1.º día. Prohibición de toma de broncodilatadores o de cualquier bebida que contenga xantinas, en los próximos siete días. Si el enfermo queda sin medicación, administrar una cápsula de LAPTOCAP (placebo) cada 6 h. (Horario: 9 h-14 h-20 h-2 h.)
- 2.º día. Seguir con medicación o placebo. Evaluación clínica y funcional del enfermo. Hacer ECC y Test de broncodilatación
- 3.º día. Suspender Laptocap (si se le daba) y administrar 20 mg. de Aminofilina, oral y en ayunas, cada 6 h. (Horario: 8 h-14 h-20 h-2 h.)
- 5.º día. Se obtiene el equilibrio estacionario de la Teofilina en plasma. A las 10 h y 16 h hacer espirometría y ECC, respectivamente. (Horario que debe coincidir con el nivel máximo de TEofilinemia.)
- 6.º día. Extraer 5 ml. de sangre venosa a las 10 h, 12 h, 3 inmediatamente antes de la toma de las 14 h. Conforme sea extraída la sangre, se remite en tubo normal (autosep) al laboratorio de Rioquímica en donde, siguiendo orden de llegada, se centrifuga durante 10 minutos y se congela el plasma resultante. Posteriormente, se remiten los tres frascos, congelados y numerados, al Instituto de Medicina Preventiva "Ramón y Cajal" para medida del nivel de Teofilinemia. (Por duplicado.)

- Controlar diariamente (mejor a horas que coincidan con el nivel máximo de Teofilinas en plasma): sintomatología, auscultación pulmonar, frecuencia y ritmo cardiaco... etc.
- Por último, reseñar en ficha: concentraciones plasmáticas de Teofilinas y efectos secundarios.

en aerosol. Quince minutos más tarde se reevaluaba la función respiratoria siguiendo la sistemática empleada para la valoración basal.

La variación de los distintos parámetros, tras la administración del broncodilatador, se tomaron en diferencias absolutas (valor final menos valor inicial) y porcentuales. (Diferencia valor final menos valor inicial X 100/valor inicial.) (Ver cuadro XI.)

En los casos en los que el Test broncodilatador fue negativo**, los flujos obtenidos en condiciones basales y tras la administración de Metaproterenol, fueron comparados a igual Capacidad Pulmonar Total (TLC).

Los valores teóricos de FVC y FEV₁ (Capacidad Vital Forzada y Volumen Espiratorio Forzado en 1 seg.), han sido sacados de las tablas elaboradas por Knudson y cols²⁶, y las correspondientes al FEF₂₅₋₇₅⁷⁶ (Flujo Espiratorio Máximo al 25-75 % de C.V.) de las realizadas por Morris y cols.³⁶

Por sistema, a partir del 3.º día de estudio, se administró 200 mg. de Aminofilina (aproximadamente 170 mg. de Teofilina anhidra), oral y en ayunas, cada 6 horas. El tiempo que tarda un fármaco en alcanzar la meseta del equilibrio es de 3,5 veces su vida media.⁴¹ Teniendo en cuenta que la vida media de las Teofilinas oscila entre 3 y 12,8 h., admitidos que cuando se realizó la Espirometría Forzada y el E.C.G. (a las 44 h. h 50 h., respectivamente, de la 1.ª dosis), ya se había establecido el equilibrio estacionario. La valoración funcional respiratoria, en este estado, fue realizada en condiciones y técnicas similares a las referidas para el Test broncodilatador.

Los niveles plasmáticos del fármaco fueron determinados con el método

* De las curvas V/V y V/P obtenidas, se extrajeron los promedios respectivos de varios registros.

** En el Laboratorio de Fisiopatología Respiratoria del H.M.C. "Gómez Ulla", se pide para considerar el Test broncodilatador positivo: FVC ≥12 %, FEV₁ ≥20 %, FEF₂₅₋₇₅ ≥25 %.

"Las Teofilinas en el Tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas"

experimentan una importante mejoría, lo que permite una vida más activa y satisfactoria, evita la incapacidad y muerte prematuras, y reduce el número de ingresos hospitalarios^{6 39}.

De nuestra población con BOC, 13 pacientes (65 %) han tenido un Test broncodilatador positivo, que indica la posibilidad de una buena respuesta terapéutica⁶; 5 pacientes (25 %) presentaron una respuesta broncodilatadora, sin llegar al incremento exigido para su positividad, mejoría clínica y a la auscultación pulmonar;* en los dos pacientes restantes (10 %), no se objetivó mejoría clínico-funcional. A pesar de todo, para este 10 % se admite

* En estos enfermos, la comparación de los flujos a igual TLC, y de las resistencias de las vías aéreas (Raw), antes y después de la inhalación con Metaproterenol, indican mejoría de la obstrucción de las vías aéreas.

como lícito y recomendable el ensayo terapéutico con Xantinas, B-anrenérgicos...etc; y control funcional posterior, pues la irreversibilidad de la obstrucción en el laboratorio no significa necesariamente ausencia de respuesta a un programa terapéutico intenso y prolongado⁴².

Si comparamos los parámetros funcionales del Test con Metaproterenol y los obtenidos en niveles estacionarios de Teofilinas (ver cuadro XIII y XIV), observamos una disminución para éstos últimos de 100 ml. en la media de los FEV₁.

Estas cifras parece lógicas, y no se contraponen con las obtenidas por aquellos autores que afirman potencias broncodilatadoras iguales entre

CARA B DE LA FICHA UTILIZADA EN ESTE ESTUDIO

18	nº orden	E. R. F.			
AMINOFILINA	medicamento	Nombre		Apellidos	
200 mgs. 6 h.	dosis-interv.	DIAGNOSTICOS. -- BOC			
ORAL	vía.	-- DIABETES MELLITUS TIPO II			
TEOFILINEMIA (ng/ml).	-	13,3	11,01	0,46	
DIA-HORA	24-2-85	28-2-85/100	28-2-85/120	28-2-85/142	
TIEMPO ULTIMA DOSIS	-	2 H	4 H	6 H	
EVALUACION FUNCIONAL	C.V.F.	2.100	2.300		
	F.E.F. 25-75	-500	-900		
	VEMS	1.000	1.400		
	TIFF	48%	61%		
E.C.G.	FREC.	65 pul.	95 pul.		
	RITMO	SINUSAL	SINUSAL		
	EXTFAS	NO	NO		
DISNEA	DISNEA G ESF.				
	DISNEA Me ESF		X		
	DISNEA Mi ESF	X			
	DISNEA REPOSO				
	ORTOPNEA				
ESPIR. ALARG.	ESPIR. ALARG.	X	X		
	DIS. MURMULLO	X	X		
	RONCUS	X	X		
	SIBILANCIAS ESP.	X			

Ke = constante de eliminación.

Vd = volumen de distribución aparente.

V.media. =

T = intervalo posológico.

C_{min}^{ss} = concentración mínima en el estado de equilibrio.

$$D = \text{dosis} = C_{\text{min}}^{\text{ss}} \times Vd \times \frac{1 - e^{-KeT}}{e^{-KeT} - 1}$$

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{Ke} = 5 \text{ h } 3 \text{ c}$$

Concentración de Teofilina anh. en plasma (pg/ml)



Cuadro X

pacientes alcanzaron niveles medios de Teofilinemia en el límite inferior del rango terapéutico. (= 10 pg./ml.).

En el tratamiento con Teofilinas, es recomendable la monitorización de los niveles plasmáticos con el fin de conseguir una dosis individualizada que nos aporte la máxima broncodilatación con los mínimos efectos secundarios³¹⁻³⁵, pero coincidimos con el Dr. García de Jalón en que los niveles plasmáticos informan poco por sí solos, excepto en casos en que la falta de respuesta se deba a una dosificación insuficiente o a que el paciente no cumpla el tratamiento¹⁸. (Muy frecuente con estas drogas).* Si tenemos niveles ligeramente por encima

de 20 pg./ml. y el enfermo no presenta efectos secundarios (en nuestro estudio el 5%), teniendo en cuenta que la concentración plasmática es directamente proporcional al grado de broncodilatación, ¿disminuiríamos la dosis? Por otra parte, Ogilvie considera que hay un 15% de pacientes que no toleran estas metilxantinas a pesar de que sus niveles plasmáticos no superan los 15 pg./ml.³⁸, ¿mantendríamos en éstos el tratamiento, por estar dentro del rango terapéutico? Por último, suponiendo que conseguimos individualizar la dosis para un enfermo dado, nos preguntamos si ésta es posible llevarla a la práctica en todos los casos. (Ej. El fraccionar un comprimido en medias partes, puede no significar división de dosis en 50%).

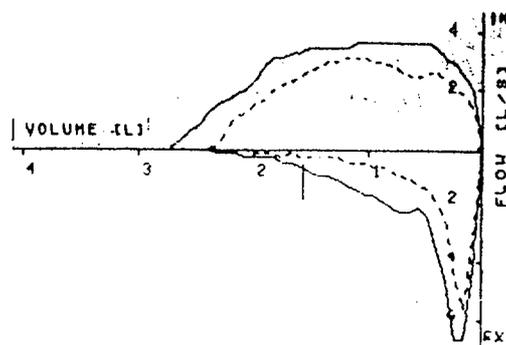
Pensamos que existen unas indi-

B-adrenérgicos y Teofilinas⁴⁷,* ya que el grado de broncodilatación es directamente proporcional al logaritmo de las concentraciones séricas dentro del límite 5-20 pg./ml.³⁴ y, en nuestro grupo de estudio, un 40% de los

* Por pautas cada 6 h., tratamientos prolongados..., etc.

* En dosis óptimas.

AGE (YEARS) 63 DATE 21.03.85
 HEIGHT (CM) 172 TEMP. (DEG C) 25
 WEIGHT (KG) 95 BAR. PR. (MB) 0933
 SEX M HUMID. (%) 51
 CORR. FACTOR: IN .99/EX .99



TEST DE BRONCODILACION

FLOW - VOLUME

PARAMETER	3	PRED	1.ACT	%PRED	2.ACT	%PRED	%2/1
FEV 0.5L...	2.5	.7	28	1.1	44	157	
FEV 1L...	3	1	33	1.5	50	150	
FEV 2L...	3.4	1.4	41	1.9	55	135	
FEV 3L...	3.6	1.6	44	2.1	58	131	
FVCL...	3.8	2	52	2.4	63	120	
MEF 75L/S	7.3	1.1	15	2.2	30	199	
MEF 50L/S	5.5	.4	7	.9	16	224	
MEF 25L/S	2.6	.1	3	.3	11	300	
PEFL/S	7.9	5.6	70	7.2	91	128	
MEF 50%FVC%..	141	23	16	40	20	178	
VC INL...	0.8	2.3	68	2.7	71	117	
FEV 1%VC IN%..	79.8	44	55	58	72	131	
FEF 25/75L/S	2.9	.4	13	.9	31	224	
FEF 75/85L/S	.6	.2	33	.3	50	150	
MEF 50%VC IN%..	141	20	14	35	24	175	
PIFL/S		3.2		3.8		118	
MIF 50L/S		3		3		100	
TC 25/50S...		1.58		.93		58	
MTTS...	.84	1.2	142	.84	100	69	
T PEFS...		.01		.02		199	
T GESS...		4.44		3.72		83	
V PEFL...		.08		.12		150	
A EXL*L/S	21.5	2.1	9	3.9	10	185	
VGI por pletismografía		4.2		3.6			

Cuadro XI

"Las Teofilinas en el Tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas"

presentar muchas características en común, sería posible mantener una dosis-pauta de Teofilina anhidra. Atendiendo a las experiencias de algunos autores³⁷, a las dosis recomendadas por el enfermo tipo-medio de la población con BOC^{18 46}, y a la presentación de estas drogas y sus sales* con que contamos en la actualidad, hemos administrado a nuestro grupo de estudio 200 mg. de Aminofilina (aproximadamente 170 mg. de Teofilina anhidra), oral y en ayunas, cada 6 h.

En el cuadro XV se exponen los resultados de las determinaciones de Teofilinas en sangre: a las dos horas de la toma del medicamento (nivel máximo) y a las siete horas (inmediatamente antes de la siguiente toma o nivel mínimo). La concentración máxi-

ma media fue de 16,8 pg./ml. y la c. mínima media de 12,1 pg./ml. Con estos niveles ($x = 14,45$ pg./ml.): 15 pacientes (75 %) se encontraban subjetivamente mejor (les había disminuido el grado de disnea), 14 (70 %) tenían mejoría en la auscultación pulmonar, 10 (50 %) no habían presentado efectos secundarios, 8 (40 %) tuvieron efectos secundarios mínimos (nerviosismo, insomnio...), y en 2 (10 %) los efectos fueron importantes (palpitaciones, taquicardia, epigastralgias, náuseas, vómitos...)*.

La vida media ($t_{1/2}$) resultó estar en nuestro grupo en 6,04 h. (valores medios).

De los enfermos que sobrepasaron el nivel de 20 pg./ml. (4, -20 %—): uno era (hasta su ingreso) bebedor

caciones estrictas* para la medida de las concentraciones de Teofilina en plasma^{9 20}, y que en la población de enfermos con BOC estabilizado, por

* Indicaciones ya citadas en numerosos trabajos, y que nosotros no citamos por salirse de la trayectoria de este estudio.

* Las Teofilinas de absorción serán motivo de próximos estudios.

* En un enfermo con cardiopatía isquémica, se presentó un episodio de dolor precordial.

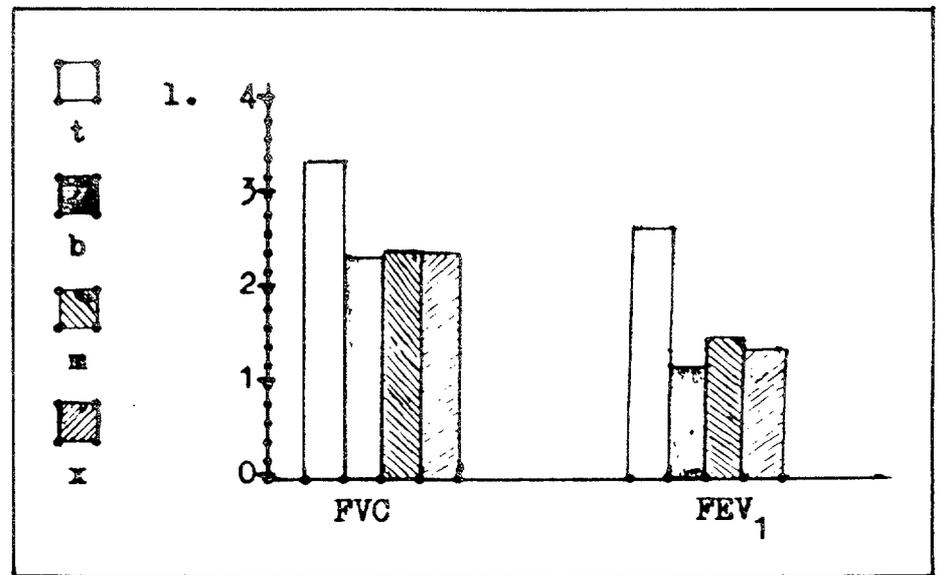
Nº orden	edad	sexo	peso ideal	tCV (1)	tFEV ₁ (1)	tFEV ₁ /CV %	tFEF ₂₅₋₇₅ (l/seg)	bCV (1)	bFEV ₁ (1)	bFEV ₁ /CV %	bFEF ₂₅₋₇₅ (l/seg)	mCV (1)	mFEV ₁ (1)	mFEV ₁ /CV %	mFEF ₂₅₋₇₅ (l/seg)	xCV (1)	xFEV ₁ (1)	xFEV ₁ /CV %	xFEF ₂₅₋₇₅ (l/seg)	efectos secundarios	T _n e e o m	C. máx.	C. mín.	mej. clínica	auscult. pulm.
1	63	H	60	2,8	2,2	78	2,3	1,7	0,6	35	0,3	1,7	0,8	47	0,5	1,7	0,8	47	0,5	Min	25,1	19,1	Si	M	
2	68	V	64	3,5	2,7	77	2,6	2,6	1,2	46	0,4	2,7	1,3	48	0,4	2,7	1,3	48	0,4	Min	14,1	9,7	Si	M	
3	74	H	53	2,1	1,7	81	2,2	2,0	1,3	65	0,7	2,3	1,4	61	0,7	2,3	1,4	61	0,7	Inf	19,6	16,1	Si	M	
4	56	V	73	4,6	3,7	80	3,3	3,4	2,3	68	2,5	4,0	3,0	75	2,6	3,6	2,8	78	2,6	No	11,6	7,7	Si	M	
5	61	V	61	3,4	2,6	76	2,8	2,3	1,0	43	0,5	2,6	1,3	50	0,7	2,4	1,4	58	0,7	Inf	24,9	19,8	Si	M	
6	53	V	58	3,4	2,7	79	3,1	3,3	2,3	70	2,8	3,2	2,7	84	2,9	3,4	2,7	79	2,9	Min	19,4	14,9	Si	M	
7	69	V	67	3,7	2,9	78	2,6	2,7	1,3	48	0,5	2,7	1,6	59	0,8	2,7	1,4	52	0,7	Min	19,1	17,8	Si	M	
8	65	V	66	3,8	2,9	76	2,8	3,4	1,7	46	1,0	3,6	2,2	61	1,3	3,8	2,0	53	1,2	No	17,6	9,3	Si	M	
9	63	V	57	3,1	2,4	77	2,7	3,1	1,7	55	0,7	2,9	2,2	76	1,8	3,0	2,0	67	1,7	No	20,9	17,3	Si	M	
10	63	V	57	3,0	2,3	77	2,6	1,4	0,5	36	0,2	1,9	0,7	39	0,4	1,7	0,6	35	0,4	Min	17,7	6,1	Si	=	
11	50	V	62	3,8	3,0	80	3,4	3,0	1,5	50	0,6	3,0	1,6	53	0,7	2,9	1,6	55	0,7	No	11,5	7,4	=	=	
12	67	V	67	3,7	2,9	78	2,7	1,2	0,4	33	0,2	1,7	0,5	29	0,3	1,4	0,5	35	0,3	No	15,5	8,9	Si	M	
13	70	V	64	3,4	2,6	76	2,5	2,1	1,4	67	0,8	1,9	1,5	78	1,4	2,1	1,5	71	1,3	No	19,0	15,1	Si	=	
14	61	V	64	3,6	2,9	80	2,9	3,0	1,6	53	0,8	2,9	1,5	51	0,8	3,3	1,5	45	0,6	Min	12,1	8,8	=	M	
15	62	V	69	4,1	3,2	78	3,0	1,4	0,6	43	0,4	2,2	0,9	41	0,4	2,0	0,7	35	0,3	No	16,0	13,3	=	M	
16	59	V	65	3,8	3,0	79	3,0	2,0	1,0	50	0,6	2,9	1,3	45	0,5	1,9	0,9	47	0,5	No	7,2	5,5	=	=	
17	72	V	58	2,9	2,2	76	2,3	2,1	1,0	48	0,5	2,4	1,6	67	1,1	2,3	1,5	65	1,0	No	13,3	8,5	Si	M	
18	64	V	64	3,6	2,8	78	2,8	1,9	0,6	31	0,3	1,8	0,6	33	0,3	2,3	0,7	30	0,3	Min	21,8	16,6	Si	M	
19	72	V	58	2,9	2,2	76	2,3	1,6	1,0	62	0,7	1,6	1,0	62	0,7	1,6	0,9	56	0,5	Min	15,8	10,0	=	=	
20	63	V	67	3,8	3,0	74	2,9	2,0	1,0	50	0,4	2,4	1,5	62	0,9	2,4	1,0	42	0,4	No	14,4	10,3	Si	=	

Tabla XII

importante de alcohol, otro estaba en estudio por GOT y GPT ligeramente elevadas, y los dos restantes seguían tratamiento con Indometacina y Trimetropin-Sulfametoxazol, respectivamente. En el paciente que no superó los 10 pg./ml., también se sospechó la posibilidad de que estuviera alterada la cinética de eliminación para las Teofilinas, pues seguía tratamiento con Furosemida. (Ver cuadros I y II.)

En los cuatro enfermos que superaron los niveles máximos establecidos para el rango terapéutico, fue posible (coincidiendo con otros autores)³¹ pastrar el tratamiento cada 8 h.

En la tabla XVI están reflejados los datos estadísticos (media —x—, desviación típica —Sx—, erro típico —



Cuadro XIII

Sx—, valor máximo y mínimo, y rango —AT—) de las cifras expuestas en el cuadro XII.

Con el fin de determinar la intensidad de la relación entre la concentración media de Teofilinas (TEO) y la edad, y entre la primera y el peso ideal, hemos empleado el coeficiente de correlación de Pearson (r). (Ver

diagramas de dispersión: tablas XVII y XVIII).

En ambos diagramas nos hemos encontrado una baja correlación: $r = 0,2$ y $0,32$, respectivamente. Las rectas de regresión halladas han sido las siguientes:

- Para edad—(TEO): $Y = 5,03 + 0,14 X$.

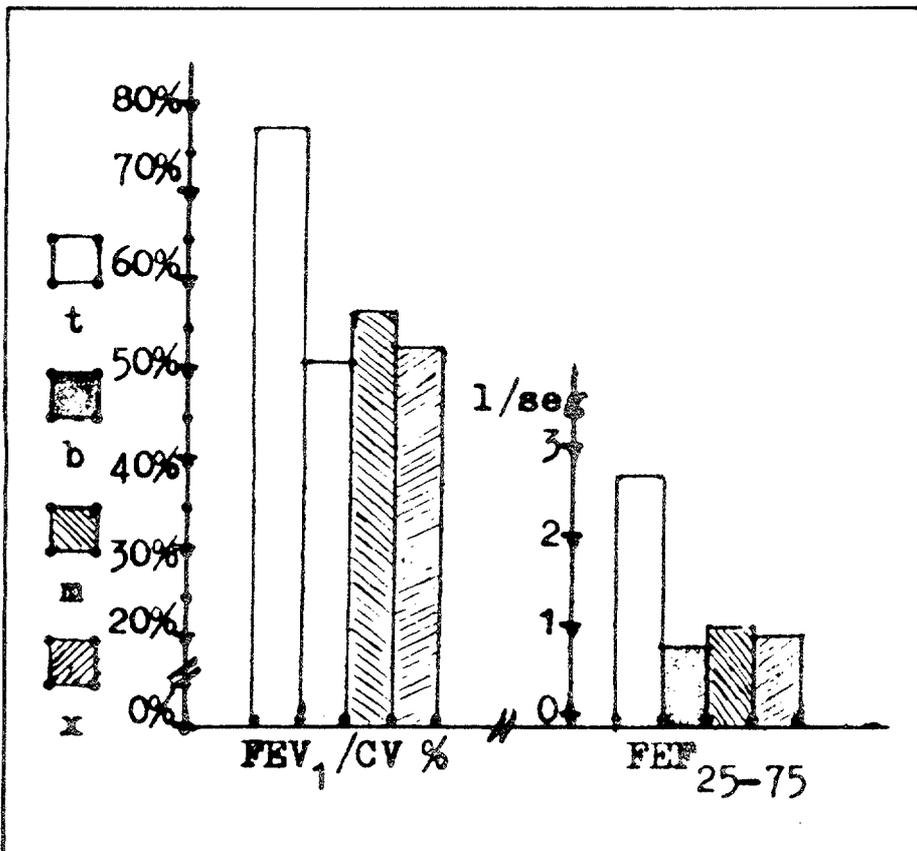
- Para p.ideal—(TEO): $Y = 32,64 - 0,29 X$.

Es de destacar el signo negativo del coeficiente de correlación del 2.º diagrama, indicativo de que los valores altos de peso ideal se relacionan con los bajos de (TEO) y viceversa.

En la valoración de la broncodilatación producidas por las drogas utilizadas, hemos realizado una T de Student para comprobar si estadísticamente son significativas ($p < 0,05$) las diferencias observadas en los parámetros funcionales utilizados (CV, FEV₁, FEV₁/CV %, y FEF₂₅₋₇₅). Para ello, asumimos como hipótesis de trabajo una diferencia cero entre las variaciones de los diversos parámetros con su basal, indicando nula respuesta funcional, o una diferencia cero entre las respuestas a ambas drogas, deduciendo una potencia broncodilatadora similar.

En la tabla XIX están representados los datos estadísticos de las diferencias objetivadas entre: la respuesta con Metaproterenol y la basal (Dmb...), con Metaproterenol y la basal (Dxb...), y con Xantinas y Metaproterenol (Dxm...).

En nuestro grupo de estudio no hemos encontrado significación estadística en el DxbFEV₁/CV %, DxbFEF₂₅₋₇₅ y en DxmC.V... Las significaciones obtenidas para DxmFEV₁, DxmFEV₁/CV % y DxmFEF₂₅₋₇₅, aun-

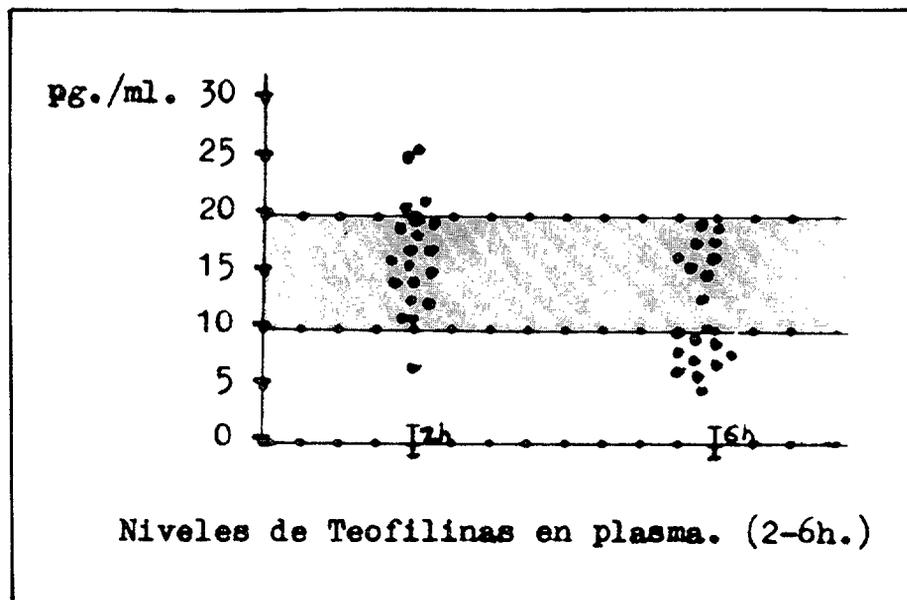


Cuadro XIV

"Las Teofilinas en el Tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas"

que el primer parámetro reseñado está al límite, reafirman la idea* de que en nuestro grupo de estudio la broncodilatación proporcionada por Teofilinas fue inferior a la producida con las inhalaciones de Metaproterenol al 2 %.

* Idea ya expuesta.



Cuadro XV

	x	Sx	Sx	Máx.	Min.	AT
edad	63,75	6,26	1,40	74	50	24
p. ideal	62,69	4,92	1,10	73	53	20
tC.V.	3,45	0,54	0,12	4,6	2,1	2,5
bC.V.	2,31	0,71	0,16	3,4	1,2	2,2
mC.V.	2,52	0,66	0,15	4,0	1,6	2,4
rC.V.	2,47	0,69	0,15	3,8	1,4	2,4
tFEV ₁	2,69	0,44	0,10	3,7	1,7	2,0
bFEV ₁	1,20	0,54	0,12	2,3	0,4	1,9
mFEV ₁	1,46	0,66	0,15	3,0	0,5	2,5
xFEV ₁	1,36	0,64	0,14	2,8	0,5	2,3
tFEV ₁ /CV%	77,95	1,57	0,35	81	76	5
bFEV ₁ /CV%	50	11,75	2,63	70	31	39
mFEV ₁ /CV%	56	15,32	3,43	84	29	55
xFEV ₁ /CV%	53	14,23	3,18	79	30	49
tFEF ₂₅₋₇₅	2,77	0,31	0,07	3,4	2,3	1,1
bFEF ₂₅₋₇₅	0,75	0,70	0,16	2,8	0,2	2,6
mFEF ₂₅₋₇₅	0,97	0,74	0,17	2,9	0,3	2,6
xFEF ₂₅₋₇₅	0,89	0,76	0,17	2,9	0,3	2,6
(TEO) ₁	16,83	4,60	1,03	25,1	7,2	17,9
(TEO) ₂	12,11	4,58	1,02	19,8	5,5	14,3

x = media. (CV y FEV₁ en l., FEV₁/CV en % , FEF₂₅₋₇₅ en l/seg., y (TEO) en pg./ml.)
 Sx = desviación típica.
 Sx = error típico.
 AT = rango o diferencia entre el valor más alto (Máx) y más bajo (Min) de la variable.

Tabla XVI

CONCLUSIONES

- En nuestra población de estudio con Bronquitis Obstructiva Crónica estabilizada, existe un cierto grado de hiperreactividad bronquial susceptible de terapia broncodilatadora.

- Comparando efectos terapéuticos y secundarios, las Teofilinas son drogas que tienen indicación, dentro del tratamiento broncodilatador, en el BOC estabilizado.

- La administración de 200 mg. de Aminofilina cada 6 h., oral y en ayunas, han dado unos niveles de Teofilinas dentro del rango terapéutico (10— 20 pg./ml.) en el 75 % de la población estudiada, representando ésta una dosis adecuada como pauta.

- A estas dosis, la respuesta broncodilatadora de estas Metilxantinas es ligeramente inferior a la producida con inhalaciones de Metaproterenol al 2 %.

- Eludiendo la posibilidad de que el paciente no realice correctamente el tratamiento, las medidas de las concentraciones de Teofilinas en plasma, en estos enfermos con BOC, quedan indicadas en aquellas circunstancias o interacciones medicamentosas que varíen la Vida edia de estas drogas.

En nuestro grupo de estudio, hemos objetivado una baja correlación entre concentraciones medias Teofilinas y peso ideal, y entre las primeras y edad.

Por último, destacar la dificultad de investigación con que se ha encontrado este trabajo, pues el número de enfermos estudiados no es representativo del número de BOC estabilizados en este Servicio de Ap. Respiratorio, ya que la mayoría de las veces el paciente ha tenido que ser dado de alta por necesidades de camas libres para ingresos urgentes.

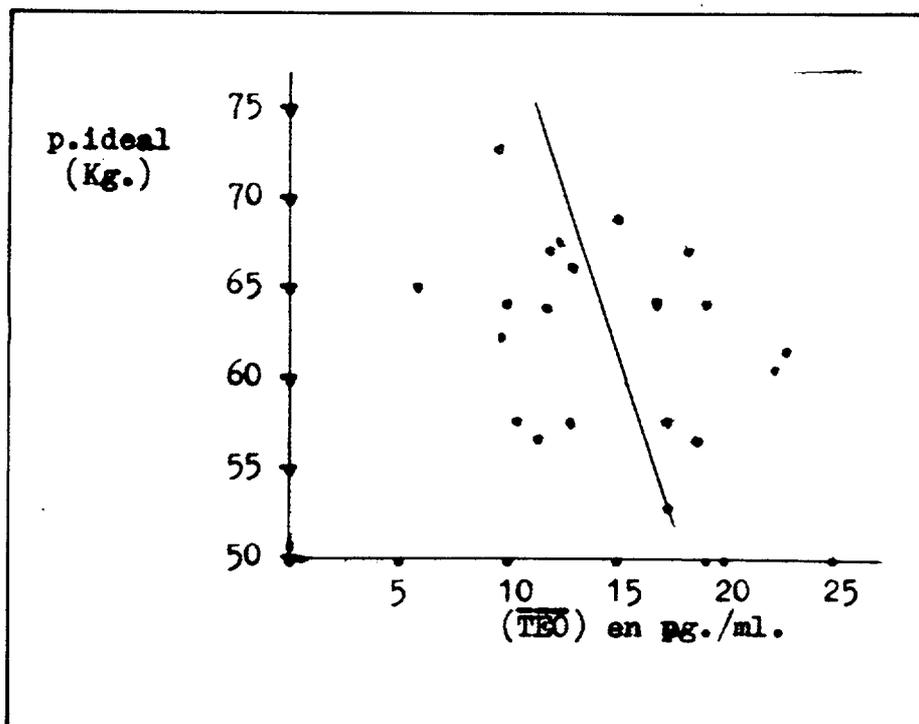
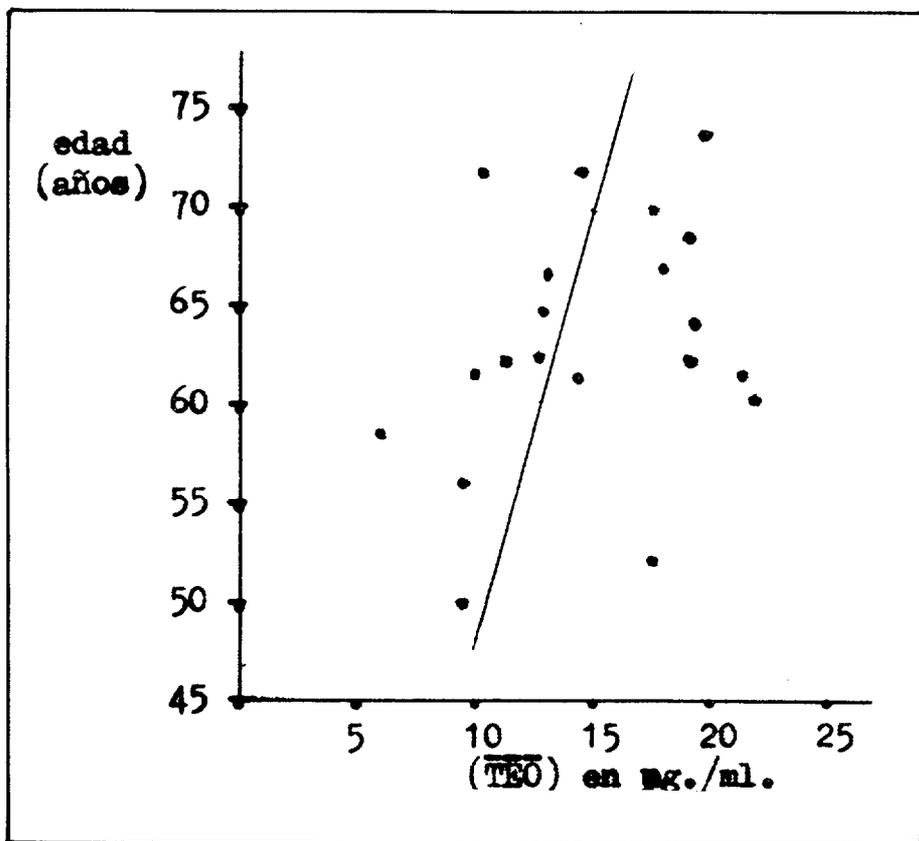
BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY: 'A Statment. Bt the committee on diagnostic standars for non-tuberculous respiratory diseases: chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema'. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 108, 1.043-1.065, 1973.
2. ARWOOD, L. C.; DASTA, J. F., y FRIEDMAN, C.: 'Placental transfer of Theophylline: Two case reports'. *Pediatr.*, 63, 844-846, 1979.
3. AUBIER, M.; TROYER, A., y SAMPSON, M. et al.: 'Aminophylline improves diaphragmatic contractility'. *N. Engl. J. Med.*, 305, 249-252, 1981.
4. BOLME, P.; EDLUND, P. O., y ERIKSSON, M. et al.: 'Pharmacokinetics of Theophylline in young children with asthma: comparison of rectal enema and suppositories'. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 133-139, 1979.
5. BUCKLEY, B. M.: 'Theophylline poisoning'. *The Lancet.*, 10, 618, 1983.
6. BURROWS, B.; KNUDSON, R. J.; QUAN, S. F., y KETTEL, L. J.: *Enfermedades del Aparato Respiratorio*. E. española, E. Doyma, Barcelona, 153-172, 1984.

7. BUTCHER, R. W. y SUTHERLAND, E. W.: 'Adenosine 3'-5'-phosphate in biological materials'. *J. Biol. Chem.*, 237: 1.244-1.250, 1962.
8. CIBA GUEST SYMPOSIUM REPORT: 'Terminology and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and related conditions'. *Thorax*, 14, 286-296, 1959.
9. CUENA, R.; IDOATE, A., y AZANZA, J. y cols.:

Tablas XVII

- 'Monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina'. *Med. Clin.* (Barc.), 81, 450-452, 1983.
- 10. DELLEN, R. G.: 'intravenous Aminophylline'. *Chest.*, 1, 2-3, 1979.
- 11. DOLSON, J. B.; KRZANOWSKI, J., y ANDERSON, W. et al.: 'Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of Theophylline'. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 5, 536-539, 1978.
- 12. DUBOIS, A. B.; BOTELHO, S. Y., y BEDELLG, N. et al.: 'A rapid plethysmographic methos for measuring thoracic gas volume. A comparison with a nitrogenen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects'. *J. Clin. Invest.*, 35, 322, 1956.
- 13. DUBOIS, A. B.; BOTELHO, S. Y., y COMROE, J. H.: 'A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmographic values in normal subjects abd in patients with respiratory disease'. *J. Clin. Invest.*, 35, 327, 1956.
- 14. FERMOSE, J. I.: 'Bronquitis en adultos'. *Información médica y estadística*. IMS 3, 15-18, 1982.
- 15. FLETCHER, C.; PET, R., y TINKER, C.: *The natural history of chronic bronchitis and emphysema*. Oxford University, London, 1976.
- 16. FOSTER, L. J.; TRUDEAU, W. L., y GOLDMAN, A. L.: 'Bronchodilator effects on gastric acid secretion'. *JAMA*, 2.613-2.615, 1979.
- 17. FREDHOLM, B. B.: 'Theophylline actions on adenosine receptors'. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.*, 61, 29-35, 1980.
- 18. GARCIA DE JALON, P. D. y PELAYO, F.: 'La dosificación de teofilina: un problema fármaco-terapéutico'. *N. Arch. Fac. Med.*, 41, 269-275, 1983.



Cuadro XVIII

“Las Teofilinas en el Tratamiento de las bronquitis obstructivas crónicas estabilizadas”

	x	Sx	Sx	Máx.	Min.	t	p
DmbC.V.	12,08	19,09	4,27	57,14	-9,52	2,83	< 0,012
DmbFEV ₁	23,58	18,31	4,09	60,00	-6,25	5,76	< 0,001
DmbFEV ₁ /CV%	11,87	16,24	3,63	39,58	-12,12	3,27	< 0,005
DmbFEF ₂₅₋₇₅	43,76	51,42	11,80	157,14	-16,66	3,71	< 0,003
DxbC.V.	8,69	11,66	2,61	42,86	-5,00	3,33	< 0,004
DxbFEV ₁	14,37	15,53	3,47	50,00	-10,00	4,14	< 0,002
DxbFEV ₁ /CV%	6,32	16,56	3,70	35,41	-18,60	1,71	NS
DxbFEF ₂₅₋₇₅	29,00	48,03	11,02	142,86	-28,57	2,63	NS
DxmC.V.	-0,04	0,31	0,07	0,50	-1,00	0,64	NS
DxmFEV ₁	-0,10	0,15	0,03	0,10	-0,50	2,87	< 0,011
DxmFEV ₁ /CV%	-3,00	6,20	1,39	8,00	-20,00	2,16	< 0,044
DxmFEF ₂₅₋₇₅	-0,08	0,12	0,03	0,00	-0,50	2,80	< 0,013

Tabla XIX

19. GREFFNER, M. E.; LIPPE, B. M., y KAPLAN, S. A. et al.: 'The use of Theophylline as an in vitro probe of adrenocortical function'. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55, 56-60, 1982.

20. GOMEZ, C.; MANZANARES, P., y SAENZ, P. y cols.: 'Teofilina: Revisión clínica'. *N. Arch. Fac. Med.* 43, 78-84, 1985.

21. HARDEL, P. J.; DUMAS, M., y REYBET-DEGATO et al.: 'Vers un renouveau de la Theophylline dans le traitement de l'asthme chez l'adulte?'. *Med. Armes.* 8, 433-437, 1980. Citado en 46.

22. HENDELS, L.; WEINBERGER, M., y BIGHLEY, L.: 'Absolute bioavailability of oral Theophylline'. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34, 525-527, 1977.

23. JONKMAN, J. H. y UPTON, R. A.: 'Pharmacokinetic drug interactions with Theophylline'. *Clin. Pharm.* 9, 309-334, 1984.

24. JUSKO, W. J.; GARDNER, M. J., y MANGIONE, A. et al.: 'Factors affecting Theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives benzodiazepines, barbiturates and ethanol'. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 1.358-1.366, 1979.

25. KALSNER, S.; FREW, R. D., y SMITH, G. M.: 'Mechanism of methylxanthine sensitization of norepinephrine responses in a coronary artery'. *Am. J. Physiol.* 228, 1.702-1.707, 1975.

26. KNUDSON, R. J.; SLATIN, R. C., y LEBOWITZ, M. D. et al.: 'The maximal expiratory flow-volume curve'. *Am. Rev. Resp. Dis.* 113, 587-600, 1976.

27. KOLBECK, R. C.; SPEIR, W. A., y AUGUSTA, J.: 'Influence of Theophylline on the Metabolism in Histamine-contracted tracheal smooth muscle'. *Chest*, 3, 357, 1979.

28. KOYSOOKO, R.; ELLIS, E. F., y LEVY, G.: 'Relationship between theophylline concentration in plasma and saliva of man'. *Clin. Pharmacol. Ther.* 15, 454-460, 1974.

29. LITTER, M.: *Farmacología experimental y clínica*. 6.ª ed., Ateneo, Buenos Aires, 419-430, 1980.

30. LORENZO VELAZQUEZ, B.: *Farmacología y su proyección a la clínica*. Ed. Oteo, 12, 682-686, 1975.

31. MARINO, E. L.; OTERO, M. J., y GOMEZ, F. y cols.: 'Monitorización de niveles séricos de teofilina en pacientes ambulatorios con asma bronquial'. *Arch. Bronconeumol.* 19, 106-108, 1983.

32. MATTHAY, R. A.; BERGER, H. J., y LOKE, J. et al.: 'Effects of aminophylline upon right and left ventricular performance in chronic

obstructive pulmonary disease: Noninvasive assessment by radionuclide angiocardiology'. *Am. J. Med.* 65, 907-910, 1978.

33. MAY, C. D.: 'History of the introduction of theophylline into the treatment of asthma'. *Clinical Allergy*, 4, 211-217, 1974.

34. MITENKO, P. A. y OGILVIE, R. I.: 'Rational intravenous doses of Theophylline'. *N. Engl. J. Med.* 289, 600-603, 1973.

35. MORELL, F.; DE GARCIA, J., y ORRIOLS, R. y cols.: 'Teofilina: niveles plasmáticos en asmáticos tratados con teofilinato de colina cada 8 horas'. *Med. Clin. (Barc.)* 81, 746-748, 1983.

36. MORRIS, J. F.; KASKI, A., y BREESE, J. D.: 'Normal values and evaluation of forced expiratory flow'. *Am. Rev. Resp. Dis.* 3, 755-762, 1975.

37. NICHOLSON, D. P. y CHICK, T. W.: 'A re-evaluation of parenteral aminophylline'. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108, 241-247, 1973.

38. OGILVIE, R. I.: 'Clinical pharmacokinetics of Theophylline'. *Clin. Pharmacokin.* 3, 267-293, 1978.

39. OTERO, M. J.; BARRUECO, M., y MARINO, E. L. et al.: 'Niveles séricos, dosis y respuesta en tratamiento prolongados con teofilinas'. *Med. Clin. (Barc.)* 93, 447-449, 1984.

40. PARKER, J. O. y ASHEKLAN, P. B. et al.: 'Hemodynamic effects of aminophylline in chronic obstructive Pulmonary disease'. *Circulación*, volume XXXV, 365-372, 1967.

41. PASTOR, M. C.; SABATE, I., y TORRES, J. M. et al.: 'Niveles séricos de teofilinas y cálculo del aclaramiento en pacientes asmáticos'. *Med. Clin. (Barc.)* 79, 126-128, 1982.

42. PATERSON, J. W.; WOOLCOCK, A. J., y SHENFIELD, G. M.: 'State of the art: Bronchodilator drugs'. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120, 1:149-1.188, 1979.

43. ROHRBAUGHT, T. M.; DANISH, M., y RAGNI, M. C. et al.: 'The effect of obesity on apparent volume of distribution of Theophylline'. *Pediatr. Pharmacol.* 2, 75-83, 1982.

44. RUFF, F.; SANTAIS, M.-C. y MENILLET, G. et al.: 'Interet de la détermination de la Theophyllinémie dans l'établissement d'un traitement efficace par voie orale dans l'asthme. Corrélation avec l'exploration fonctionnelle respiratoire'. *Rev. Fr. Mal. Resp.* 8, 21-24, 1980.

45. SCHRAA, J. C. y DIRKS, J. F.: 'The influence of corticosteroids and Theophylline on cerebral function'. *Chest*, 2, 181-185, 1982.

46. SHAN CHU, S.: 'Bronchodilators. Part II: Methylxanthines'. *Drugs of today*, 20, 509-527, 1984.

47. SMITH, J. A.; WEBER, R. W., y NELSON, H. S.: 'Theophylline and aerosolised Terbutaline in the treatment of bronchial asthma'. *Chest* 78, 816-818, 1980.

48. STEIN, M. R. et al.: 'The effect of Theophylline on the lower esophageal sphincter pressure'. *Am. Allergy*, 45, 238-241, 1980.

49. TONG, T. G.: 'Aminophylline'. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 7, 156-167, 1973.

50. VINEGAR, R.; TRUAX, J. F., y SELPH, J. L. et al.: 'Potentiation of the anti-inflammatory and analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat'. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151, 556-560, 1976. Citado en 'Estimulantes del Sistema Nervioso Central (continuación)'. RALL, T. W.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 587-600, 1983.

51. WAXLER, S. H. y SOLOCK, J. A.: 'Administration of Aminophylline (Theophylline ethylenediamine)'. *JAMA*, 143, 736-739, 1970.

52. WEINBERGER, M.; HENDELS, L., y AHRENS, R.: 'Farmacoterapia en la neumonía obstructiva crónica reversible'. *Clin. Med. de Norteamérica* (Ed. española), Interamericana, 581-615, 1981.

53. WEINBERGER, M.; MATTHAY, R. A., y GINCHANSKY, E. J. et al.: 'Intravenous aminophylline dosage: Use of serum Theophylline measurement for guidance'. *JAMA*, 235, 2.110-2.113, 1976.

54. YURCHAK, A. M. y JUSKO, W. J.: 'Theophylline secretion into breast milk'. *Pediatr.* 57, 518-520, 1976.