

11231 290<sup>2</sup>



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
S. S. A.

## CONCENTRACION SERICA DE DIFERENTES FORMAS COMERCIALES DE METILXANTINAS PARENTERALES Y ORALES EN UNA POBLACION MEXICANA

*Zma*

### Tesis de Posgrado

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

Que para obtener el título de  
especialista en:  
N E U M O L O G I A  
P r e s e n t a :

**Dra. Martha Lucía Carral Guzmán**

ASESOR: Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez  
CO-ASESOR: Dra. Rocio Chapela Mendoza

México, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>3</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Hipotesis.....</b>	<b>6</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>7</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>8</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>9</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>10</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>11</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>15</b>
<b>Tablas y gráficas.....</b>	<b>16</b>

## RESUMEN.

Las xantinas son broncodilatadores ampliamente usados en el tratamiento del asma, para el control a largo plazo y en la agudización. Existen múltiples presentaciones comerciales. Las más usadas son las orales de acción prolongada (12 horas) y las de aplicación parenteral. En nuestro medio con frecuencia no contamos con todas ellas y no conocemos sus ventajas y desventajas, por lo que se decidió comparar algunas de estas presentaciones comerciales.

Se estudiaron los niveles plasmáticos de teofilina sérica, utilizando un método inmunocromatográfico enzimático (Acculevel, Syntex), en dos grupos de pacientes con diagnóstico de asma, un grupo, de 10 pacientes (edad 30-60 años), recibió alternativamente 250 mg de aminofilina o purofilina en bolo con intervalo de 72 horas. Otro grupo, de 12 pacientes (edad 19-59 años) recibió alternativamente, 300 mg con período de lavado de 72 horas entre cada una aireans, teolong y talotren, únicamente por la mañana.

El grupo con diagnóstico de asma moderada y severa que recibió aminofilina y purofilina, por vía endovenosa mostró, para aminofilina, a los 30 minutos una media y desviación estándar de la concentración en suero de  $21.5 \pm 4.2$  mg/dl, a las 4 horas  $20.0 \pm 3.6$  mg/dl y a las 24 horas  $19.0 \pm 3.3$  mg/dl. Para purofilina, a los 30 minutos de  $21.0 \pm 3$ , a las 4 horas  $19.5 \pm 2.5$  y las 24 horas de  $17.6 \pm 1.1$ . En el grupo que recibió tres diferentes tipos comerciales de teofilinas de acción de vía oral, las concentraciones séricas fueron: Para Aireans a las 6 horas  $8.5 \pm 2.9$ , a las 12 horas  $6.8 \pm 3.0$ , a las 18 horas  $5.3 \pm 3.0$  y a las 24 horas  $3.0 \pm 2.4$ . Para Teolong la concentración sérica fue de: a las 6 horas  $7.2 \pm 3.2$ , a las 12 horas  $6.9 \pm 4.5$ , a las 18 horas  $4.3 \pm 1.1$ , y a las 24 horas  $1.6 \pm 2.6$ . Para Talotren las concentraciones séricas fueron: a las 6 horas  $6.7 \pm 2.2$ , a las 12 horas  $6.1 \pm 1.9$ , a las 18 horas  $4.9 \pm 2.0$  y a las 24 horas  $1.5 \pm 2.3$ . El grupo tratado con xantinas orales tuvo una concentración y depuración similar, al igual que el grupo tratado en forma parenteral, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las presentaciones comerciales con las que se cuenta. Llama la atención que habiéndose utilizado dosis orales adecuadas, los niveles plasmáticos no alcanzaron niveles terapéuticos, no así en el caso de las xantinas intravenosas que los excedieron, manteniendo niveles por arriba de lo recomendable hasta por 24 hrs. Podemos concluir que las diferentes presentaciones comerciales pueden ser utilizadas indistintamente en el tratamiento del paciente neumópata, pero que se deberán hacer estudios posteriores para revalorar las dosis recomendadas tanto para la vía oral como intravenosa.

**PALABRAS CLAVES:** XANTINAS, ASMA,  
METILXANTINAS, METABOLISMO DE, DOSIFICACION DE.

## **HIPOTESIS**

**Las concentraciones séricas de las diferentes xantinas disponibles en nuestro medio, son equiparables a las reportadas en otros países.**

## **OBJETIVO**

**Comparar los niveles séricos conseguidos después de la administración oral o parenteral de diferentes presentaciones comerciales de metilxantinas en una población de pacientes asmáticos Mexicanos.**

## INTRODUCCION:

Desde hace varias décadas las metilxantinas han sido usadas en el manejo del paciente asmático. En forma parenteral u oral están indicadas en el manejo de las exacerbaciones o en las formas moderadas y severas del asma, así como en pacientes de difícil control o con asma nocturna (1,2). Su mecanismo de acción aún no es del todo claro, pero dentro de sus acciones antiasmáticas se han destacado la de relajar el músculo liso bronquial, inhibir la liberación de mediadores, inhibir o suprimir la permeabilidad vascular y disminuir el edema, aumentar el transporte mucociliar, disminuir la hipertensión pulmonar, aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho, mejorar la contractilidad y la fatiga muscular (diafragma) y estimular la ventilación en forma central (2,8). Sin embargo, uno de los problemas mayores del tratamiento con las metilxantinas es la gran variabilidad en la disposición metabólica. Alrededor del 90 % de la droga es eliminada metabólicamente por vía enzimática (familia de la citocromo P-450), la variabilidad es dominante y probablemente condicionada por un factor genético "invisible"; sobre esto, actuarán factores ambientales e individuales que modifican el metabolismo del medicamento (3,4,7). En nuestro medio contamos con diversos preparados comerciales con costo variable y en ocasiones disponibilidad difícil de alguno de ellos. Las formas comerciales actualmente disponibles son aminofilina y purofilina para uso parenteral y, en presentación oral, tres productos: Aireans Teolong y Talotren, en su fórmula, estos últimos contienen teofilina anhidra. Por diversas razones, principalmente de mercadotecnia, se elige una sobre

la otra. Por tal motivo el objetivo de este trabajo es comparar los niveles séricos conseguidos después de la administración oral o parenteral de diferentes presentaciones comerciales de metilxantinas en una población de pacientes asmáticos mexicanos.

#### MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes con asma moderada y severa, en crisis, que ingresaron al servicio de enfermedades crónico degenerativas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para control de una crisis de asma. Previamente a los pacientes se les había establecido el diagnóstico de asma de acuerdo a los criterios propuesto por la Sociedad Americana de Tórax (9). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Al primer grupo, de 10 pacientes con asma moderada o severa (5), se les administró en forma aleatoria un bolo de 250 mgs de aminofilina parenteral de una de las dos presentaciones comerciales. Después de un periodo de lavado de 72 hrs se les administró nuevamente un bolo de 250 mg de la aminofilina alterna. Los niveles séricos se midieron a los 30 minutos, a las 4 horas y a las 24 horas posteriores a la aplicación del bolo de las diferentes xantinas.

El segundo grupo de 12 pacientes con asma leve (6), se les administró en forma alternativa, tres formas comerciales de teofilina de acción prolongada para administración oral (Aireans, Teolong y Talotren), en dosis única de 300 mg por la mañana. Hubo un tiempo de lavado de 72 hrs entre la administración de cada presentación. Los niveles plasmáticos de cada una de las tres presentaciones de teofilinas se midieron a las 6, a las 12, 18 y 24 horas posteriores a la toma de la

teofilina. Los niveles plasmáticos de xantinas se midieron utilizando un método inmunocromatográfico enzimático (Acculevel, Syntex) El análisis estadístico se realizó en un paquete computarizado Systat, la comparación de las diferentes formas comerciales de las xantinas parenterales y orales se hizo por medio de un análisis de varianza de una vía y se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS:

Los diez pacientes con diagnóstico de asma moderada y severa que recibieron alternativamente aminofilina y purofilina, correspondieron tres al sexo masculino y siete al femenino, con promedio de edad de 43 años y límites de 30 a 60 años. Cuando se les administró aminofilina, la concentración sérica a los 30 minutos (promedio  $\pm$  desviación estándar) fué de  $21.5 \pm 4.2$  mg /dl, a las 4 horas de  $20.0 \pm 3.6$  mg/dl y a las 24 horas  $19.0 \pm 3.3$  mg/dl. Cuando se les aplicó purofilina, la otra forma comercial de xantina, las concentraciones obtenidas fueron: a los 30 minutos de  $21.0 \pm 3$ , a las 4 horas  $19.5 \pm 2.5$  y las 24 horas de  $17.6 \pm 1.1$ . La comparación entre las dos formas comerciales parenterales de xantinas no mostró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los tiempos de registro (tabla y gráfica 1). Cabe hacer notar que la concentración sérica de la teofilina en cada uno de los tiempos, inclusive a las 24 horas, se encontró dentro de los niveles considerados como adecuados terapéuticamente, pero en límites altos en relación al segundo grupo, tabla 2.

De los 12 pacientes del segundo grupo, con diagnóstico de asma moderada, siete fueron del sexo masculino y cinco del femenino con edad promedio de 40 años y límites de 19 a 59 años. Recibieron en forma aleatoria 300 mg de tres diferentes tipos comerciales de teofilinas (Aireans, Teolong y Talotren) con período de lavado de 72 hrs entre cada medicamento. Cuando los pacientes recibieron Aireans, las concentraciones séricas fueron: a las 6 horas  $8.5 \pm 2.9$ , a las 12 horas  $6.8 \pm 3.0$ , a las 18 horas  $5.3 \pm 3.0$  y a las 24 horas  $3.0 \pm 2.4$ . Para Teolong las concentraciones séricas fueron de: A las 6 horas  $7.2 \pm 3.2$ , a las 12 horas  $6.9 \pm 4.5$ , a las 18 horas  $4.3 \pm 1.1$ , y a las 24 horas  $1.6 \pm 2.6$ . Para Talotren las concentraciones séricas fueron: a las 6 horas de  $6.7 \pm 2.2$ , a las 12 horas  $6.1 \pm 1.9$ , a las 18 horas  $4.9 \pm 2.0$  y a las 24 horas  $1.5 \pm 2.3$  (tabla 2 y gráfica 3). Aunque los resultados sugieren que el Aireans presenta niveles séricos mayores a las otras dos formas comerciales, esta diferencia no fué estadísticamente significativa.

#### DISCUSION:

Las metilxantinas son medicamentos usados frecuentemente en el tratamiento del asma. Uno de sus principales efectos es de broncodilatación, sin embargo, también se ha visto que presenta efectos extrapulmonares como el aumento de la contractilidad muscular y reducción de la fatiga muscular. Otro efecto atribuido a las metilxantinas es de actividad anti-inflamatoria, mecanismo controvertido hasta la actualidad. Recientemente se ha visto que probablemente estos medicamentos participan en cierto grado en la regulación inmunológica (10), pero aún no es claro el mecanismo de acción de la teofilina.

Por otro lado, la eliminación metabólica de las metilxantinas es muy variable de individuo a individuo y probablemente la raza pudiera influir en este proceso, además se sabe que hay infinidad de factores externos, como la alimentación, la ingestión concomitante de medicamentos y otras condiciones, que pueden modificar su concentración sérica. Existe consenso sin embargo, de que tanto los efectos terapéuticos como secundarios indeseables se encuentran relacionados estrechamente con las concentraciones séricas del medicamento. En base a esto, nosotros quisimos investigar si las diferentes formas comerciales de xantinas parenterales proporcionan niveles séricos similares. Nuestros resultados mostraron que cualquiera de las dos formas comerciales de metilxantinas parenterales a los diferentes tiempos de medición, pueden ser usadas en el manejo de los pacientes con crisis asmática, ya que los niveles alcanzados son similares entre sí. Es interesante notar que los pacientes recibieron únicamente una dosis (bolo) de 250 mg de metilxantina y la eliminación de ésta fué muy lenta, de tal forma que a las 24 horas los pacientes aún presentaron niveles de 19 ug/ml de aminofilina y 17 ug/ml de purofilina, niveles que son considerados como terapéuticos en límites superiores. En nuestro país, la mayoría de los servicios de hospitalización y urgencias que atienden crisis de asma, no cuentan con las posibilidades de medir los niveles séricos de xantinas, por lo que es habitual que la rutina de tratamiento incluya la aplicación en adultos de 250 mg de aminofilina i.v. cada 4 o 6 horas, por lo que es probable que en el tratamiento de los pacientes en crisis asmática que requieren uso parenteral de metilxantinas, se estén empleando dosis excesivas, por la acumulación del medicamento, con la consecuente

sumación de efectos en ocasiones tóxicos. No obstante este trabajo no fué diseñado para responder esta cuestión.

Por otro lado los resultados obtenidos con las teofilinas de acción prolongada de administración oral, muestran que aunque el Aireans presentó una tendencia a alcanzar concentraciones mayores que el Teolong y Talotren a las 6, 18 y 24 horas del registro y que a las 12 horas el Teolong fue el que mostró niveles mayores, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. También se observó que una sola dosis de 300 mgs de teofilina de acción prolongada, no alcanza los niveles séricos terapéuticos adecuados. Por otra parte, para este segundo grupo las desviaciones estandar son muy amplias, sobre todo comparándolas con las del grupo de xantinas parenterales; aunque en ninguno de los dos grupos se corrigió la dosis de acuerdo al peso ideal, lo que sugiere que la disposición del medicamento, por vía oral es poco predecible.

En resúmen, los resultados de este trabajo mostraron que el uso de cualquiera de las presentaciones comerciales disponibles, tanto en administración oral como parenteral, se pueden usar indistintamente y en todos los casos se alcanzan niveles séricos similares de las xantinas. Nuestros hallazgos además sugieren que el metabolismo de las xantinas aplicadas por vía intravenosa es lento en nuestra población, por lo que habría que replantear, mediante estudios diseñados para este objetivo, la forma de dosificación útil y sin riesgos para nuestros servicios de urgencias. Por otro lado, este trabajo también hace evidente la necesidad de estudiar, en nuestra población, la forma adecuada de dosificación de las xantinas orales de acción prolongada,

en especial por no contarse comúnmente con la posibilidad de medición sérica de estos medicamentos.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Workshop. Pharmacological treatment of bronchial asthma II. Läkemedelsverket. Medical products agency. sep 1993.
- 2.-Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. JAMA 259:1678-84. 1988.
- 3.-Lam A, Newhouse T. Management of asthma and chronic airflow limitation. Are methylxanthines obsolete?. Chest 98:44-52. 1990.
- 4.-Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. N Engl J Med 289:600-3. 1973.
- 5.-Billin B, Dahlqvist R, Hörnblan Y. Theophylline in maintenance treatment of chronic asthma: concentration-dependent additional effect to beta-2 agonist therapy. Eur J Respir Dis 70:35-43. 1987
- 6.-Vozch S, Kewitz G, Perruchoud a. Theophylline serum concentration and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction: The optimal use of intravenously administered aminophylline. Am Rev Resp Dis 125:181-4. 1982.
- 7.-Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med 321:1517-27. 1989.
- 8.-Weinberger M. The Pharmacology and therapeutic use of theophylline. J Allergy Clin Immunol 73:525-540. 1984.
- 9.-American Thoracic Society: Definitions and classification of chronic bronchitis, asma and pulmonary emphysema. Am. Rev. Respir. Dis. 85:762-768, 1962.
- 10.-Ward AJ, McKdniff M, Evans JM, Page CP, Costello JF. Theophylline and immunomodulatory role in asthma?. Am. Rev. Respir. Dis. [JC:426] 147(3):518-23, 1993.

**GRAFICA 1.- Se muestran las concentraciones obtenidas a los 30 minutos, 4 y 24 horas con Aminofilina y Purofilina xantinas intravenosas. No presentaron diferencias estadísticamente significativas.**

**GRAFICA 2.- Comparación de los dos grupos estudiados, mostrando los diferentes niveles de concentración sérica de xantina.**

**GRAFICA 3.- Se muestran las concentraciones obtenidas a las 6, 12, 18 y 24 horas con Aireans, Teolong y Talotren, tres formas comerciales de xantinas orales. No presentaron deferencias estadisticamente significativas.**

TABLA 1

AMINOFILINA VS. PUROFILINA  
CONCENTRACION SERICA

	AMINOFILINA	PUROFILINA
30 MINUTOS	21.5±4.2	21.0±3.0
4 HORAS	20.0±3.6	19.5±2.5
24 HORAS	19.0±3.3	17.6±1.1

Tabla 1.-Concentración sérica de Aminofilina y Purofilina (Ug/ml).  
No mostraron diferencias estadísticamente significativas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

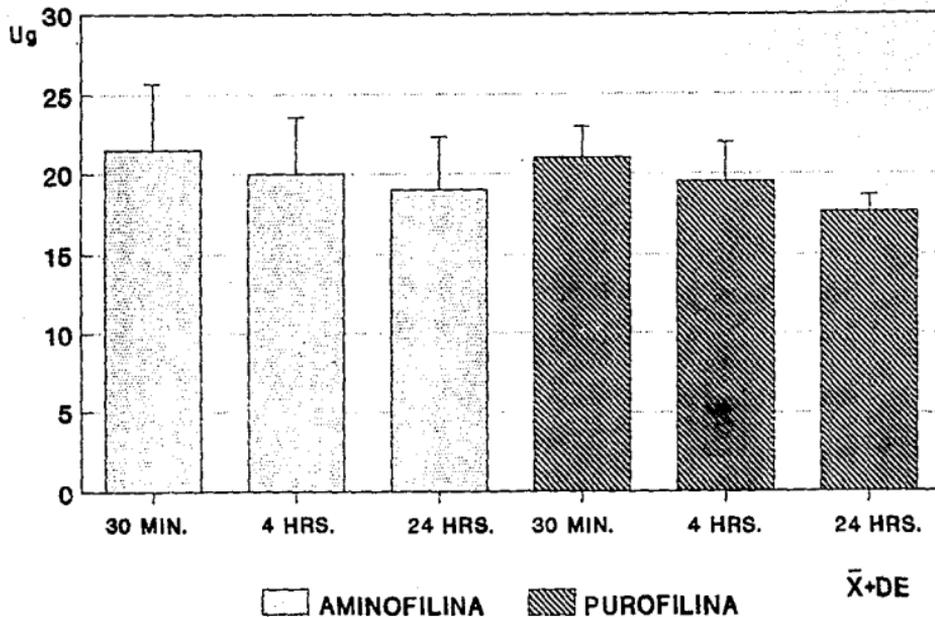
**TABLA 2**

**AIREANS-TEOLONG-TALOTREN  
CONCENTRACION SERICA**

	AIREANS	TEOLONG	TALOTREN
6 HORAS	8.5±2.9	7.2±3.2	6.7±2.2
12 HORAS	6.8±3.0	6.9±4.5	6.1±1.9
18 HORAS	5.3±3.0	4.3±1.1	4.9±2.0
24 HORAS	3.0±2.4	1.6±2.6	1.5±2.3

Tabla 2.- concentración sérica (Ug/ml) de tres formas comerciales de xantinas. No mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

# AMINOFILINA VS. PUROFILINA CONCENTRACION SERICA

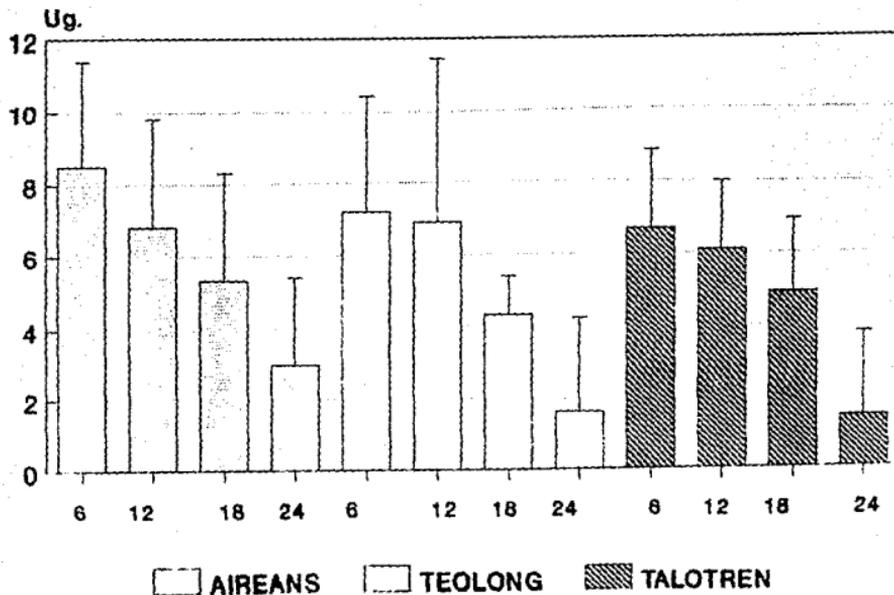


**GRAFICA 1**

$\bar{X} \pm DE$

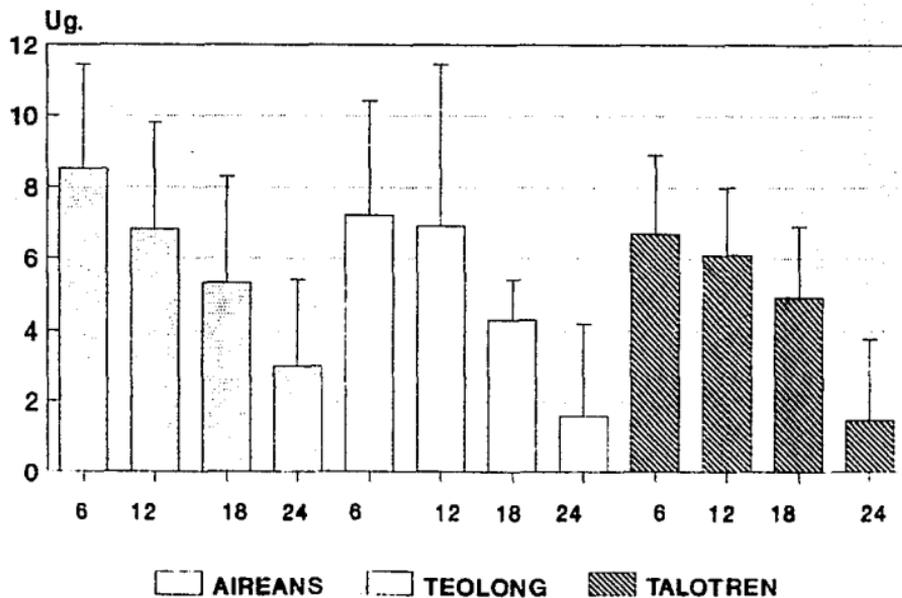
NS

# AIREANS-TEOLONG-TALOTREN CONCENTRACION SERICA



**GRAFICA 3**

# AIREANS-TEOLONG-TALOTREN CONCENTRACION SERICA

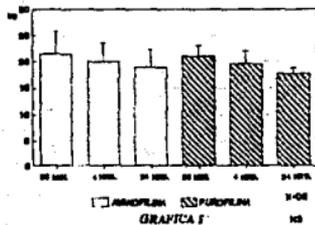


**GRAFICA 3**

## GRAFICA 2

### GRUPO 1

AMINOFLINA VS. PURICIFLINA  
CONCENTRACION SERICA



### GRUPO 2

AIREANS-TEOLONG-TALOTREN  
CONCENTRACION SERICA

