



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MONITOREO DE TEOFILINA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON PROBLEMAS
PULMONARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:
SILVIA GABRIELA RUIZ GONZALEZ



TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



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.

JURADO ASIGNADO.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

PRESIDENTE: M. en C. INES FUENTES NORIEGA.
VOCAL: Q.F.B. MARIA TERESA BUENTELLO RODRIGUEZ.
SECRETARIO: DRA. ELIA BROSLA NARANJO RODRIGUEZ.
1er. SUPLENTE: Q.F.B. GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ.
2do. SUPLENTE: M. en C. BENJAMIN EFREN SANDOVAL GUZMAN.

SITIO DONDE SE DESAROLLO EL TEMA.

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA, DIVISION DE BIOQUIMICA Y
FARMACIA.FACULTAD DE QUIMICA UNAM.**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

ASESOR. M. en C. INES FUENTES NORIEGA.

SUPERVISOR TECNICO. Dr. ROGELIO PEREZ PADILLA.

SUSTENTANTE. SILVIA GABRIELA RUIZ GONZALEZ.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Rogelio Pérez Padilla por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

A la M en C. Inés Fuentes Noriega, por su ayuda, paciencia y dirección en la realización de este trabajo.

Al M en C. Benjamín Sandoval Guzmán, por su colaboración en la supervisión y revisión de este trabajo, gracias.

Al Dr. Jorge Salas por su colaboración en la selección de pacientes.

Al Dr. Alberto Ódor y a la Q.F.B. Rosa María López Medrano del Instituto Nacional de Nutrición por su colaboración en las determinaciones de Teofilina.

A Justino Regalado Pineda y Abelina Sotres Vega por su colaboración en la realización de este trabajo.

DEDICATORIAS.

A mis padres:

Porque en los momentos difíciles están conmigo y me dan su apoyo y comprensión en todo momento y me estimulan a ser mejor, gracias.

A mis Hermanos:

Mónica y Rafael esperando que sea un aliciente para su superación.

A la memoria de mis cuatro Abuelos.

A mis amigos:

Por su valiosa amistad y los momentos que compartimos juntos en todo momento.

A mi asesora: M. en C. Inés Fuentes Noriega por su invaluable ayuda, motivación y su gran calidad humana.

INDICE.

	PAG
LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE TABLAS	II
LISTA DE GRAFICAS	III
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
CAPITULO I GENERALIDADES	4
1.1 Farmacocinética Clínica	4
1.2 Farmacocinética en la Insuficiencia Renal	5
Alteración de los Parámetros Farmacocinéticos en la Insuficiencia Renal	6
Distribución	6
Metabolismo	6
1.3 Farmacocinética en la Insuficiencia Hepática	7
1.4 Método Analítico TDx	10
Sistema TDx	10
Equipo. Inmunoensayo de Polarización Fluorescente (FPIA)	12
Fundamento	13
CAPITULO II	
2.1 Monografía de Teofilina	14

2.2 Métodos de Análisis	17
Espectroscopía Ultravioleta (UV)	17
Espectroscopía Infrarrojo (IR)	17
2.3 Farmacología	18
Mecanismo de Acción	18
Uso Terapéutico	19
Niveles Terapéuticos y Dosis	19
Reacciones Adversas	20
Precauciones	20
Toxicidad	20
Contraindicaciones	21
Interacciones	21
2.4 Aspectos Farmacocinéticos	22
Vías de Administración	22
Absorción	23
Metabolitos	23
Unión a Proteínas	25
Distribución	25
Eliminación	25
2.5 Factores que afectan el Metabolismo de la Teofilina	25
CAPITULO III PARTE EXPERIMENTAL	27
Material, Equipo y Reactivos	27
Material de Laboratorio	27
Equipo de Laboratorio	27
Reactivos	27
Estudio 1	28

Diagrama de Flujo	28
Metodología	29
Curva patrón	30
Estudio 2	30
CAPITULO IV RESULTADOS	31
CAPITULO V DISCUSION	59
CAPITULO VI CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA	66

LISTA DE FIGURAS

	PAG
Figura 2.1 Estructura de Teofilina	14
Figura 2.2 Sintesis de Teofilina	16
Figura 2.3 Principales Metabolitos	24

LISTA DE TABLAS

	PAG
Tabla 1.1. Selección de fármacos con una alta (> 0.5) y baja (< 0.3) velocidad de extracción.	9
Tabla 3.1. Parámetros de Pacientes	29
Tabla 4.1 Concentración Observada vs Tiempo de muestreo en los 11 pacientes	33
Tabla 4.2 Parámetros Farmacocinéticos de los pacientes hospitalizados que se ajustaron al modelo de un compartimento	34
Tabla 4.3 Parámetros Farmacocinéticos de los pacientes hospitalizados que se ajustaron a un modelo de dos compartimentos	35
Tabla 4.4 Concentración Calculada vs Tiempo de muestreo de los 11 pacientes hospitalizados	36
Tabla 5.1 Tiempo aproximado en el cual se mantiene el régimen de dosificación propuesta de 0.5 mg/Kg cada 6 h	62
Tabla 5.2 Tiempo aproximado en el cual se mantiene el régimen de dosificación propuesta de 0.7 mg/Kg cada 6 h	63

LISTA DE GRAFICAS

	PAG
Gráficas Concentración vs Tiempo (observadas y calculadas) para cada uno de los 11 pacientes	38
Gráficas Comportamiento en los niveles plásmaticos predichos que se observan, utilizando las dos dosis propuestas para cada paciente (0.5 - 0.7 mg/Kg) cada 6 h.	50

INTRODUCCION.

En 1973, Mitenko y Ogilvie intentaron desarrollar un régimen de dosificación de teofilina adecuado basado en la estabilidad farmacocinética y farmacodinámica del fármaco. Aunque se aceptó temporalmente la recomendación por la comunidad de médicos, fue un gran paso de la aceptación como ciencia de la farmacocinética clínica.

El problema fue que el régimen de dosificación recomendado sólo era apropiado para los voluntarios sanos y no para los pacientes con asma. Poco después se encontró gran variabilidad entre cada paciente y se presentaron casos con sobredosis y subdosis.

Con el tiempo los pacientes que alteraban la farmacocinética de la teofilina se identificaron y se consideraron en el nuevo régimen de dosificación que actualmente existe para los pacientes con asma.(12)

La Teofilina es un fármaco muy antiguo que ha experimentado recientes transformaciones en su uso. Por décadas ha sido reconocida como un potente broncodilatador, estimula el sistema nervioso central, actúa sobre el riñón para producir diuresis, estimula el músculo cardíaco y relaja el músculo liso especialmente el bronquial (8,13, 22).

Los factores predominantes que pueden alterar claramente a la Teofilina son: edad, peso, dieta, tabaquismo y enfermedades cardiorrespiratorias y hepáticas así como algunos fármacos entre los que están: Alopurinol, Barbitúricos, Cimetidina, Xantinas orales, Broncodilatadores adrenérgicos, Eritromicina, etc. Así también, se sabe que en las concentraciones de Teofilina en plasma por debajo de 20 mg/l es poco común que se observen efectos adversos(22, 28)

Entre los efectos adversos que se llegan a presentar abarcan el sistema gastrointestinal en donde se presenta anorexia, náusea, vómitos y molestias abdominales. En el Sistema Nervioso se presentan dolores de cabeza, angustia y nervios, los cuales se presentan en concentraciones de 15 mg/l. Entre 15 y 20 mg/l los signos de taquicardia y arritmias

ventriculares ocurren con frecuencia creciente. A concentraciones mayores de 20 mg/l se puede presentar un ataque generalizado o puede ocurrir un paro cardiorrespiratorio.(20,22) Existen muchos factores fisiológicos como edad, sexo, peso etc. y ambientales como tabaquismo,dieta, algunos fármacos etc. que influyen significativamente en la depuración plasmática de la teofilina y pueden originar respuestas impredecibles entre la dosis de mantenimiento y las concentraciones séricas. (22, 20)

Recientemente, se ha observado que la cinética de eliminación de teofilina es dosis dependiente (no lineal) en algunos pacientes, esto complica aún mas la predicción de concentraciones plasmáticas de teofilina. (6,22)

Debido a lo expuesto anteriormente se pretenden los siguientes objetivos:

OBJETIVOS.

- Determinar si la dosis de 5 a 6 mg/Kg en 20 min por vía intravenosa de aminofilina, es apropiada al administrarla a una muestra de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Determinar si la concentración plasmática se mantiene por más tiempo utilizando las dosis de 0.5 - 0.7 mg /Kg cada 6 h recomendadas en el hospital.
- Determinar los niveles plasmáticos de Teofilina con el método de inmunofluorescencia polarizada
- Evaluar el modelo farmacocinético de los voluntarios.
- Determinar si la concentración plasmática se mantiene por más tiempo dentro del intervalo terapéutico aceptable.

GENERALIDADES

CAPITULO I

1.1 Farmacocinética Clínica.

Es una disciplina práctica que utiliza las concentraciones de fármacos, los principios farmacocinéticos y criterios farmacodinámicos para alcanzar objetivos terapéuticos específicos en pacientes concretos.

Ha centrado su actividad en una serie de fármacos para los que se ha demostrado la utilidad del control de los niveles, como un instrumento que facilita la toma de decisiones terapéuticas. Estos fármacos poseen márgenes terapéuticos estrechos, consecuencias importantes asociadas a ineficiencia terapéutica o toxicidad y una amplia variabilidad farmacocinética interindividual.

Una cualidad de la farmacocinética clínica, aparte del beneficio clínico que puede producir en el paciente, es que se mueve en unas condiciones que favorecen el desarrollo y la aceptación de otras actividades de la farmacia clínica. Algunos de los beneficios que aporta la farmacocinética clínica son: (14)-

- Una mejor respuesta al tratamiento en un tiempo inferior al obtenido con las pautas convencionales de dosificación.
- Una reducción en la duración del tratamiento.
- Una disminución de la frecuencia y severidad de los efectos adversos.
- Identificación de los pacientes resistentes al tratamiento.
- Reducción de la estancia hospitalaria.
- Reducción en el número de rehospitalizaciones.

Dentro de la farmacocinética clínica debe existir un sistema que garantice el máximo aprovechamiento de cualquier nivel de fármaco. Algunos errores que pueden evitarse con su aplicación son:

Errores en la administración (dosis no administradas o no registradas, cambios en la velocidad de infusión intravenosa).

Errores en la extracción (niveles obtenidos a tiempos distintos de los estipulados, tiempos de extracción desconocidos).

Muestras en malas condiciones (hemolizadas, condiciones de almacenamiento incorrecto).

Mala precisión y exactitud del método analítico en los análisis clínicos.

Para evitar la aparición de estos errores y tener previstos controles que los identifiquen en caso de producirse, deben existir procedimientos preestablecidos sobre las siguientes actividades:

- Determinación analítica.
- Extracción de muestras.
- Interpretación de los niveles plasmáticos.
- Diseño de pautas de dosificación.
- Comunicación al médico responsable de cualquier decisión en relación al tratamiento y
- Preparación del personal implicado en el control de los niveles de medicamentos. (14)

Pero no se insiste demasiado sobre el hecho de que existen variables que no es posible conocer o controlar, como las diferencias individuales en las respuesta a un determinado fármaco y que sin duda tiene una influencia en la respuesta terapéutica, por lo que los niveles del fármaco son solamente objetivos terapéuticos intermedios y no deben sustituir la respuesta clínica como último indicador del éxito de la terapia.(14)

1.2.Farmacocinética en la Insuficiencia Renal.

Para la selección de un régimen de dosificación para tratar una determinada patología existen 3 variables importantes. (25)

- Selección del principio activo.

- Selección de dosis.
- Selección del intervalo de dosificación

Estos 2 últimos están definidos según la actividad intrínseca del fármaco y su mecanismo de eliminación corporal.

Cuando el mecanismo de eliminación se deteriora es necesario modificar la dosis o bien el intervalo de dosificación, existiendo otra posibilidad de elección de otro principio activo para la patología a tratar menos influenciado en su eliminación. (25)

Alteración de los parámetros Farmacocinéticos en la Insuficiencia Renal.

En los pacientes urémicos son frecuentes los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas) que pueden afectar la absorción de fármacos administrados oralmente.

Además la conversión de urea en amonio por la ureasa gástrica, puede conducir a un aumento del pH gástrico que altera la biodisponibilidad de fármacos con absorción dependiente de pH. (25)

Distribución.

La insuficiencia renal puede alterar parámetros como la unión a proteínas plasmáticas, la unión a tejidos o la composición en agua total, los cuales conducen a una alteración del volumen de distribución.

En algunos casos puede existir un aumento en la unión a proteínas, pero normalmente la unión disminuye lo que conduciría a un aumento en el volumen de distribución.

Metabolismo.

En algunos fármacos se puede ver afectado tanto el metabolito renal como el no renal, lo cual luego afectaría su eliminación.

Es importante conocer cuándo la biotransformación de un fármaco puede conducir a un metabolito del cual dependa el fármaco original. En estos casos la acumulación del

metabolito puede conducir a problemas de toxicidad e incluso la insuficiencia renal severa. Se puede disminuir la razón de metabolización adoptando el fármaco original una vida media condicionada a la eliminación del metabolito.

Puede ocurrir que los metabolitos sean también activos con lo que su acumulación nos llevaría a la necesidad de ajustar el régimen de dosificación o bien administrarlo directamente en el caso que se disponga de él (25).

1.3. Farmacocinética en la Insuficiencia Hepática.

El volumen de distribución es un parámetro útil para conocer la cantidad de fármaco presente en el organismo. Sin embargo este volumen no sólo se encuentra alterado en la insuficiencia hepática, sino que lo afecta también la edad, el peso, el sexo o cambios en la unión a proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad es la fracción de dosis del fármaco que llega inalterada a circulación sistémica tras la administración extrabasal. Cuando se administra un fármaco vía oral éste pasa por el hígado después de ser absorbido y antes de alcanzar la circulación sistémica, experimentando en algunos casos el efecto del primer paso. Si la función hepática está alterada, la biodisponibilidad de los fármacos administrados vía oral se verá incrementada.(19)

Si se considera un fármaco que es extraído de la sangre eficientemente por un proceso hepático, en este ejemplo la concentración del fármaco en la sangre al dejar el hígado será baja y la velocidad de extracción se aproximará a la unidad y la depuración de la sangre estará limitada por el flujo sanguíneo hepático.

Los fármacos que tienen una velocidad de extracción alta se muestran en la tabla 1.1; son pocos y su velocidad de eliminación no está influenciada por procesos intrahepáticos sino por la velocidad de eliminación a la cual pueden ser transportados en la sangre a sitios hepáticos de eliminación.

Los pacientes con Insuficiencia Hepática presentan una gran variabilidad inter e intraindividual en la disposición de los fármacos. Además estos pacientes padecen frecuentemente enfermedades concurrentes, así como función renal alterada o estado nutricional deficiente.(12)

Es difícil prever qué alteraciones experimentará un fármaco en el organismo cuando se presenta una patología hepática, ya que a diferencia de la insuficiencia renal, no existe una correlación clara entre la modificación del metabolismo del fármaco y los análisis de determinación de la función hepática más comunmente utilizados.

Cuando se administran fármacos en pacientes con insuficiencia hepática grave hay que tener en cuenta 3 principios generales. (19)

a) Algunos fármacos pueden modificar la funcionalidad del hígado, ya que la hepatotoxicidad de ciertos fármacos puede estar relacionado con la dosis o ser de origen idiosincrático. La sensibilidad a fármacos hepatotóxicos es mayor en pacientes con insuficiencia hepática que en pacientes con función hepática normal. Por otra parte los fármacos que dan reacciones de idiosincrasia, su toxicidad también es más frecuente en pacientes con insuficiencia hepática.

b) La farmacocinética del medicamento puede verse modificada como son la depuración, el volumen distribución, la vida media de eliminación y la biodisponibilidad.

En la Insuficiencia hepática la depuración puede verse disminuida por factores como el flujo hepático, la unión a proteínas y la depuración hepático intrínseco.

El volumen de distribución puede verse incrementado esto puede ser debido a dos factores: por una disminución de la síntesis de albúmina y otras macromoléculas a las que se une el fármaco, y por otra parte a que se encuentran aumentadas sustancias como la bilirrubina que son inhibidores endógenos de la unión fármaco-proteína.

El tiempo de vida media puede verse incrementado si la función hepática está alterada, la biodisponibilidad de los fármacos administrados via oral se verá incrementada, especialmente para aquéllos con tasa de extracción elevada.

c) La farmacodinamia del medicamento puede verse modificada en gran medida ya que en muchos casos los cambios farmacodinámicos tienen mayor trascendencia clínica que los cambios en la cinética del fármaco. Por ejemplo, se sabe que la sensibilidad del cerebro a los analgésicos mayores y a los ansiolíticos y los sedantes hipnóticos aumenta y esto puede originar encefalopatía hepática en estos pacientes.(19)

TABLA 1.1

Selección de fármacos con una alta (> 0.5) y baja (< 0.3) velocidad de extracción

ALTA	BAJA
Acetaminofen	Aldosterona
Amobarbital	Alprenolol
Antipirina	Arabinosilcitosina
Azopropazona	Bromosulfotaleina
Clorafenicol	Clorometiazol
Clordiazepoxidó	Desipramina
Clorpromazina	Hidrocortizona
Clindamicina	Imipramina
Dapsona	Verde de indocianina
Diazepan	Isoproterenol
Digoxina	Labetanolol
Etilclorovinol	Lidocaina
Griseofulvina	Lorcainida
Hexobarbital	Meperidina
Isoniacida	Metoprolol
Lincomicina	Metirapona

Loracepan	Morfina
Minociclina	Nitroglicerina
Oxazepan	Nortriífilina
Fenobarbital	Pentazocina
Fenitoina	Fenacetina
Fenilbutazona	Fenilefrina
Prednisona	Propanolol
Probenecid	Propoxifeno
Quinidina	Salicilamida
Salicil salicilico	Verapamil
Sulfadimetoxina	
Teofilina	
Tiopental	
Tolbutamida	
Warfarina	

1.4. METODO ANALITICO TDX

Sistema TDX.

Es un sistema automatizado diseado para la realizaci3n de una gran variedad de ensayos de laboratorio. Este sistema puede llevar acabo ensayos con fármacos terapéuticos, hormonas, compuestos de química clínica, proteínas, drogas o productos tóxicos.

En el pasado la Inmunofluorescencia polarizada tenía una extensa variabilidad de experimentos que tenían el siguiente objetivo: Una reacción de fluorescencia marcando el antígeno con el anticuerpo.

Este método es un ensayo competitivo comprometedor, ya que utiliza mecanismos simples, los cuales consisten en un trazador, la preparación de la fluorescencia ligada a la teofilina y un antisuero específico.

Cuando el trazador está estrechamente relacionado con el anticuerpo, este exhibe una polarización fluorescente elevada, debido a la rotación restringida del complejo.

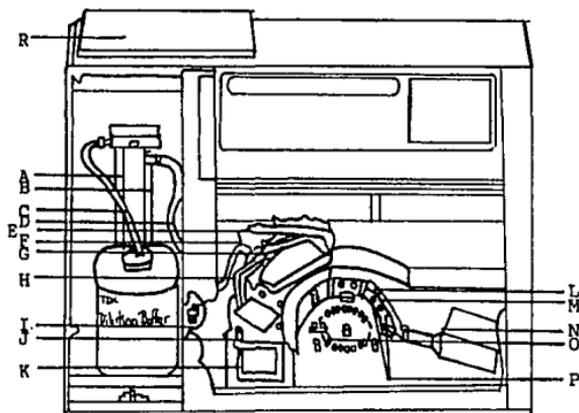
La teofilina es un fármaco que compete por anticuerpos específicos, y desplaza al trazador, lo cual, produce una polarización fluorescente mucho menor, un cuanto ilimitado.

El método de Inmunofluorescencia polarizada es un método rápido y confiable en la cuantificación de teofilina en suero o en plasma ; ya que no necesitan las muestras de algún tratamiento especial o de alguna enzima.

Es un método estándar para el monitoreo del nivel de fármacos terapéuticos y hormonas, en base a la tecnología de inmunoensayos de polarización fluorescente y el método de inmunoensayos de enlace competitivos.

Además, este sistema emplea tecnología de atenuación de energía de radiación para la realización de ensayos de química clínica. (3,9)

Equipo Inmunoensayo de Polarización Fluorescente. (FPIA).



- | | |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| A).-Jeringa diluyente. | J).-Posición del envase de reactivos. |
| B).-Jeringa de muestra. | K).-Recipiente para desechos |
| C).-Tubo de succión. | L).-Sensor de celda/carrusel enclavado |
| D).-Tubo de conexión. | M).-Detector térmico. |
| E).-Brazo. | N).-Lámpara y casquillo. |
| F).-Sonda/sensor nivel de líquido. | O).-Sensor del carrusel. |
| G).-Detector código de barras. | P).-Dos lentes ópticos. |
| H).-Bloque de calentamiento del líquido | R).-Detector del final del papel. |
| I).-Sensor de la puerta. | |

Fundamento.

La lámpara de halógeno -tungsteno del sistema emite luz en diferentes longitudes de onda o colores, con una orientación espacial repartida al azar. Un filtro de interferencia colocado delante de la fuente de luz permite el paso exclusivamente a la radiación de una longitud de onda correspondiente a 485 nm (luz azul monocromática). Esta luz se pasa a través de un polarizador cristal-líquido para producir un rayo de excitación azul polarizado. Esta radiación azul polarizada excita al trazador (o fluoróforo), elevándolo a un estado de excitación. El fluoróforo pasa a continuación de nuevo al estado de reposo, emitiendo una radiación (verde) de energía y longitud de onda diferente (525-550 nm) a la radiación de excitación.

Si el fluoróforo está ligado a una molécula de anticuerpo de gran tamaño, y no puede girar libremente, la luz verde emitida se encontrará en el mismo plano que la radiación azul de excitación, manteniéndose la polarización de la luz. Por el contrario, si el fluoróforo es libre, por no estar ligada a la molécula relativamente pequeña del trazador, la luz verde emitida se encontrará por lo general en un plano diferente a de la radiación azul de excitación, perdiéndose de ese modo la polarización de la luz.

Debido a las propiedades de la rotación de las moléculas en solución, resulta que el grado de polarización es directamente proporcional a la concentración de la molécula, esto es, la polarización aumenta en relación a la concentración de la molécula. La relación exacta entre la polarización y la concentración de la hormona o el fármaco no marcados en la muestra puede ser establecida realizando medidas de polarización con un calibrador para concentraciones conocidas de fármacos o de hormonas. (3,15)

CAPITULO II

2.1. Monografía de Teofilina.

Nombre genérico: Teofilina.

Nombres comerciales:

- Drafilynz. (monofármaco).
- Paliatil. (polifármaco).
- Aireans.(monofármaco).
- Elixofilina. (monofármaco)
- Tolotren. (monofármaco).
- Teolong. (monofármaco).
- Elixofilina K. (polifármaco).

Fórmula Condensada: $C_7H_8N_4O_2$.

Fórmula Desarrollada:

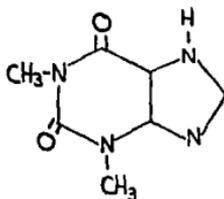


Fig 2.1 Teofilina

Peso molecular: 180.17

Descripción: Polvo blanquesino de olor ligeramente amoniacal y sabor amargo.(5,29)

Solubilidad:

- a) Agua 8.3 mg/ml.
- b) Etanol 12.5 mg/ml
- c) Cloroformo 11.6 mg/ml.
- e) Eter soluble

pKa: 8.6 (5,31)

Síntesis: La Teofilina es comercialmente obtenida por medio de síntesis, siendo un intermediario en la síntesis de la cafeína a partir de Urea. Fig 2.2. (5,24,30)

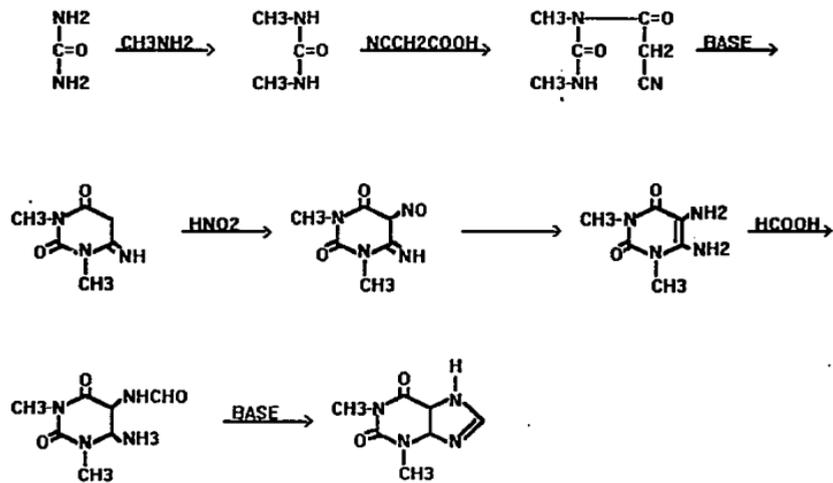


FIGURA 2.2 SINTESIS DE YEOFILINA.

Estabilidad.

La Teofilina es una base estable al aire, pero sufre una decoloración amarilla, a la exposición prolongada de la luz. En solución acuosa es estable con ácidos y bases débiles, pero sufre descomposición con ácidos y bases fuertes. Se debe conservar en contenedores cerrados. (10,33)

2.2. Métodos de Análisis.**Espectroscopia Ultravioleta (UV).**

Se presenta la absorción máxima a 243-245 nm ($E_{1cm}^{1\%} = 170$) y a 273-275 nm ($E_{1cm}^{1\%} = 500$) en solución amortiguadora de boratos a pH 9.5. En solución 0.1 N de HCl, su máximo se presenta a 272 nm ($E_{1cm}^{1\%} = 454$). (1,5,31)

Espectroscopia Infrarrojo (IR).

Los principales picos se presentan a 741, 1525, 1560, 1625, 1640 y 1667 cm^{-1} (1,5,31).

Otros métodos espectroscópicos utilizados en el análisis de teofilina son: resonancia magnética nuclear (RMN), ya sea protónica o de C13. (5)

Existen métodos cromatográficos que se utilizan en el análisis de teofilina como son: Cromatografía en capa fina, electroforesis de papel, cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) y cromatografía de gases. (1,5,30)

Existen otros métodos de análisis como son: inmunoensayos (EMIT, RIA), gravimétricos, de titulometría; como alcalimétricos, acidimétricos, argentométricos, complejométricos y titulaciones en medios no acuosos. (1,5)

2.3.Farmacología.

La aminofilina es una sal de la Teofilina que tiene un 80% de esta última, la cual es 1,3 dimetilxantina. Desde 1900 fue introducida al manejo terapéutico del asma bronquial y continúa utilizándose ampliamente.(34)

La teofilina es un fármaco muy antiguo que ha experimentado recientes transformaciones en su uso. Por décadas ha sido reconocida como un potente broncodilatador, estimula el sistema nervioso central, actúa sobre el riñón para producir diuresis, estimula el músculo cardíaco y relaja el músculo liso, especialmente el bronquial.(8,13)

Sistema Nervioso Central (SNC): La Teofilina produce una estimulación de SNC más profunda y potencialmente mas peligrosa que la Teobromina.(22)

Sistema Cardiovascular: La Teofilina tiene la capacidad para producir ligeras disminuciones de la resistencia vascular periférica y a veces gran estimulación cardíaca y mayor perfusión de casi todos los órganos.(1,6)

Corazón: En concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 mcg/ml) la Teofilina produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca en individuos normales. (1,6)

Músculo Liso: Relajan diversos músculos lisos entre ellos los vasculares.La acción mas importante en este sentido es su capacidad de relajar los músculos lisos de los bronquios, especialmente si estos últimos se han contraído experimentalmente por histamina o clínicamente por asma. La Teofilina es la más efectiva y produce un definido aumento de la capacidad vital. (1,6,22)

Mecanismo de Acción.

Tres acciones celulares básicas de las metilxantinas han sido objeto de gran atención de los estudios destinados a explicar sus diversos efectos:

a)La acción inhibitoria de la Teofilina en la enzima fosfodiesterasa que modula la concentración intracelular del AMPc.

b) La reducción en la concentración de calcio intracelular y

c) Las mediadas por el bloqueo de los receptores para la adenosina. Esta última se realiza según el tipo de célula participante. (4,19,21)

Estimulante Respiratorio.

El mecanismo de acción exacto no se ha establecido completamente. Sin embargo, se cree que la teofilina actúa principalmente por estimulación del centro respiratorio medular. Parece que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio a las acciones estimulantes del dióxido de carbono y aumenta la ventilación alveolar, reduciendo así la severidad y frecuencia de los episodios apnéicos.

Pero hasta el momento no se tiene el conocimiento exacto de su mecanismo de acción. (32)

Uso Terapéutico.

La Teofilina se usa tanto en niños como en adultos. Se usa como estimulante del SNC, en el tratamiento del asma y de enfermedades obstructivas crónicas en el relajamiento del músculo liso y en el tratamiento del estado asmático refractario. (13,23)

Niveles Terapéuticos y Dosis.

En general el efecto terapéutico se obtiene cuando las concentraciones plasmáticas se encuentran en 10 mcg/ml, aunque hay variaciones por la edad, sexo, tabaquismo etc.

El esquema posológico para el tratamiento del bronco espasmo severo y estado asmático se administra por vía intravenosa en una dosis de carga de 6mg/Kg que se infunde de 20 a 40 min. en ausencia de la respuesta terapéutica deseada y de signos o síntomas de toxicidad, se puede administrar 3mcg/Kg adicionales para difundirse lentamente.

La terapéutica en dosis múltiples contra los síntomas agudos puede mantenerse inicialmente con la infusión de 0.5 a 0.6 mg/kg.por hr. de Aminofilina a adultos por lo demás sanos y que no fumen, los niños de 12 años y adultos fumadores requieren

probablemente infusiones de unos 0.9 mg/kg por hora para mantener concentraciones terapéuticas, ya que los pacientes fumadores pueden necesitar dosis mayores porque el metabolismo de teofilina habitualmente está aumentado en estos pacientes.

Los pacientes con función hepática reducida deben recibir dosis menores de mantenimiento, las infusiones no deben pasar de 10 a 12 h. sin conocer las concentración del fármaco.(8,11,34)

Reacciones adversas.

Los efectos secundarios gastrointestinales posiblemente están mediados por un efecto central y un efecto irritante directo en la mucosa gástrica. Los síntomas adicionales de toxicidad son: Dolor de pecho, disminución de la presión arterial, mareos, respiración rápida, sofocos, dolor de cabeza, escalofríos, fiebre y dolor o hinchazón en el lugar de la inyección. (13,16)

Precauciones.

Son necesarios los análisis clínicos de pruebas de función hepática como proteínas séricas, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina etc. Pruebas de función renal como urea y creatinina.(13)

Toxicidad.

La rápida administración intravenosa de dosis terapéuticas de Aminofilina (500 mg) lleva a la muerte súbita probablemente de origen cardíaco. (34) Se debe inyectar lentamente para evitar severos síntomas que incluyen palpitaciones, mareos, náuseas, temblores, convulsiones, respiración rápida y latidos cardíacos rápidos.

Casi toda la toxicidad es el resultado de la administración repetida del fármaco por vía oral y parenteral.(1,7,8,22)

Contraindicaciones.

No se debe administrar a intervalos menores de 6 h. o conjuntamente con otros derivados xantínicos. Los pacientes que no toleran la etilendiamina puede ser que no toleren la Aminofilina, ni los pacientes que no toleran a las xantinas. Los niños generalmente no toleran las xantinas debido a la estimulación excesiva sobre el SNC. Se tiene que utilizar con precaución en presencia de enfermedad renal o hepática.(13)

Interacciones.

La adición de barbitúricos para contrarrestar los efectos sobre el SNC de la Teofilina corre el riesgo de aumentar la eliminación de esta así como la posible interferencia en la determinación de las concentraciones plasmáticas de la xantina.(8)

El uso combinado con Efedrina y Teofilina no parece presentar ventajas terapéuticas sobre la Teofilina sola.(22)

Alopurinol. El uso simultáneo de dosis altas (600 mg al día) de alopurinol con las xantinas puede disminuir la depuración de la teofilina, dando lugar a un aumento en las concentraciones séricas de teofilina; cuando la concentración de equilibrio de teofilina es de 13 mcg por ml o mayor y se necesitan 600 mg de alopurinol al día, deben controlarse las concentraciones séricas de teofilina y ajustar, si es necesario, la dosificación de esta última.(8,32)

Bloqueantes beta adrenérgicos. El uso simultáneo con las xantinas puede originar una mutua inhibición de los efectos terapéuticos; además, el uso simultáneo con las xantinas puede disminuir la depuración de teofilina, especialmente en pacientes con aumento de la depuración de teofilina inducido por el hábito de fumar, el uso simultáneo requiere un control cuidadoso.(4,8,32)

Cimetidina, Eritromicina o Troleandomicina. El uso simultáneo con las xantinas puede disminuir la depuración hepática de teofilina, originando un aumento de las concentraciones séricas de teofilina y/o toxicidad; la eritromicina en dosis de 1 gramo al

día enlenteció la depuración un 25% por término medio con variaciones entre los pacientes; la magnitud de la reducción de la depuración de teofilina es proporcional a las concentraciones séricas máximas de eritromicina; la troleandomicina en dosis de 1 gramo al día enlenteció la depuración un 50% por término medio; el ajuste en la dosificación de las xantinas puede ser necesario durante y después de la terapia con estos medicamentos.(4,8,32)

Dejar de fumar tabaco puede aumentar los efectos terapéuticos de las xantinas por disminución del metabolismo, aumentando de este modo la concentración sérica; sin embargo, después de dejar de fumar, puede que la farmacocinética de la teofilina no se normalice durante un periodo que varía de 3 meses a 2 años; puede ser necesario ajustar la dosificación.

Dieta rica en proteínas y baja en hidratos de carbono. El uso simultáneo puede potenciar el metabolismo de las xantinas, originando un aumento en la depuración de la teofilina (alrededor del 25% como promedio) y disminuyendo las concentraciones séricas de teofilina.(8,32)

Se prohíbe el uso de bebidas y medicamentos comerciales con cafeína durante la terapéutica con Teofilina. Así se evitan los efectos aditivos sobre el SNC, cardiovascular y gastrointestinal de la cafeína, los efectos de ésta última sobre la eliminación de la Teofilina por competición con enzimas metabólicas comunes y su interferencia en la determinación de Teofilina por métodos analíticos.(32)

2.4. Aspectos Farmacocinéticos.

Vías de Administración.

Las Xantinas son alcaloides débilmente básicos para su administración oral puede usarse la base libre o una de las sales dobles, para la administración parenteral es necesario emplear una de las sales.

Absorción.

Se absorben fácilmente después de su administración. La administración parenteral no evita los problemas gastrointestinales, náuseas y vómitos. Estos síntomas son claramente función de la concentración de la Teofilina en el plasma.

Los alimentos pueden disminuir la velocidad, pero no el grado de la absorción; los grandes volúmenes de líquido, y las comidas ricas en proteínas pueden aumentar la velocidad de absorción. También puede afectarse la velocidad de absorción por la cantidad de la dosis, dosis mayores tienen una velocidad de absorción más lenta. (6,32)

Metabolitos.

Aunque el principal metabolito urinario de la Teofilina es el Ac. 1,3-dimetilúrico también se excretan cantidades considerables de Ac. 1-metilúrico y 3-metilxantina. Este último se acumula hasta concentraciones aproximadas del 25% de Teofilina. Como la 3-metilxantina tiene aproximadamente la mitad de la potencia que la Teofilina para relajar el músculo liso de las vías aéreas invitro, puede contribuir en cierto grado a los efectos terapéuticos de la Teofilina. FIG 2.3. (8, 19, 20, 22)

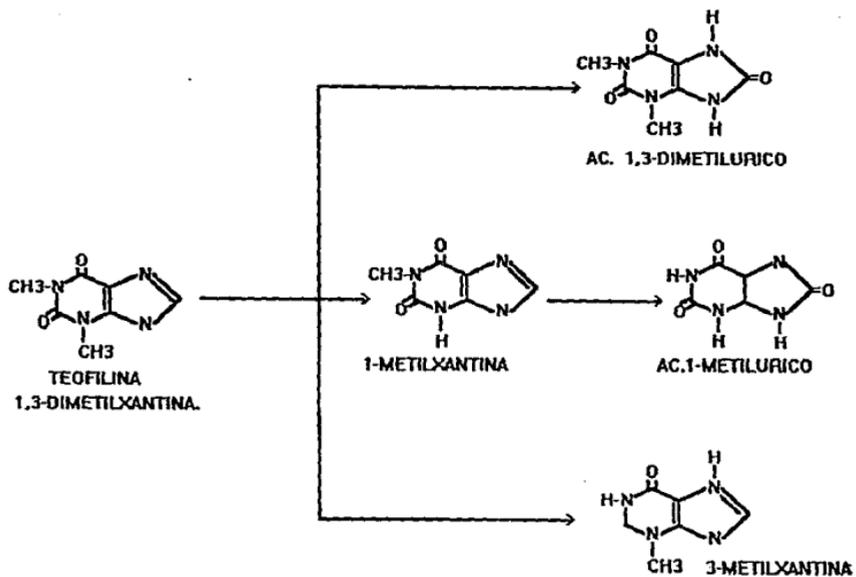


FIGURA 2.3 PRINCIPALES METABOLITOS DE TEOFILINA EN HUMANOS.

Unión a Proteínas.

En adultos sanos se une alrededor del 60% y en neonatos alrededor del 36%. En pacientes con cirrosis hepática se une en un 35%.(8,20,29,31)

Distribución.

El volumen de distribución (Vd) varía desde 0.3 a 0.7 litros por kilogramo (30 a 70 % del peso corporal ideal) y por término medio es de 0.45 litros / Kg tanto en niños como en adultos.(8)

El volumen de distribución medio para neonatos prematuros, adultos con cirrosis hepática o acidemia no corregida y ancianos, es un poco mayor puesto que la unión a proteínas está reducida en estos pacientes.

La teofilina atraviesa la placenta y se excreta en leche materna basándose en el peso relativo, un lactante recibe del 10 al 15% de la dosis de la madre, y puede producir irritabilidad inquietud o insomnio en el niño.(4,8,20)

Eliminación.

Se elimina principalmente por vía metabólica hepática, en promedio el 10% de Teofilina administrada se recupera en la orina inalterada. La vida media de la Teofilina en niños pequeños es de 3.5 h mientras que en adultos es de 8 a 9 h.(6)

2.5. Factores que afectan el metabolismo de la Teofilina.

Sexo: Hay varios estudios reportados en donde el sexo no ha tenido ningún efecto a la administración de la Teofilina.

Edad: La depuración de Teofilina varía con la edad, es reducido en infantes y pacientes ancianos en niños mayores y adolescentes tienen una depuración rápida, y en adultos no fumadores se encuentran entre estos dos extremos.(20)

Peso: Aparentemente el volúmen de distribución de la Teofilina es reducido en personas obesas.(26)

Dieta: Se ha observado que al tener una dieta diaria de metilxantinas como es el caso del café esta interfiere en la eliminación de Teofilina ya que se han observado concentraciones por arriba de 170 ng/ml.(20)

Tabaquismo: El humo del cigarrillo contiene entre otros, 3-metilcolantreno, 3,4-benzopieno y nicotina, los cuales se ha demostrado que estimulan el metabolismo de los fármacos en animales por induccion de las vias mediadas por el citocromo p450. La duración de la inducción enzimática después de cesar de fumar no ha sido bien establecida, pero se ha descrito que la depuración de la Teofilina no cambia después de tres meses de que los pacientes han dejado de fumar y algunos han descrito que aún después de 2 años se encuentran depuraciones mayores que en los no fumadores.(20)

CAPITULO III

3.0. Parte Experimental.

Material, Equipo y reactivos

Material Biológico.

Plasma Humano donado por pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.(Pabellón 1).

Material de Laboratorio.

Pipetas Pasteur.

Micropipetas.

Tubos de ensaye de plástico de 13 x 100.

Equipo de Laboratorio

Centrífuga, Vortex.

Autoanalizador TDx (Abbot Modelo No. 9520-04).

Reactivos.

Plasma esterilizado.

Controles TDx.	Baja -	6.3 - 7.7 (mcg/ml)
	Media -	10.8 - 13.2 (mcg/ml)
	Alta -	23.4 - 28.6 (mcg/ml)

La parte experimental se dividió en dos estudios:

ESTUDIO 1.

Correspondió a la toma de muestras de sangre a 11 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a los que se les administró una dosis de 6 mg / Kg de aminofilina en 20 min. El horario de muestreo fue de 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480 y 960 min. Las muestras se analizaron en un auto analizador TDx (Abbot modelo No.9520-04)

El método utilizado se muestra en el siguiente diagrama de flujo:

Diagrama de Flujo:

Muestra de sangre de pacientes.



Centrifugar 3000rpm / 10 min.



Tomar alicuota fase superior



Leer en el autoanalizador

Los parámetros de los pacientes se observan en la tabla 3.1.

TABLA 3.1.
PARAMETROS DE PACIENTES

Paciente	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)	Dosis (mg)
1	M	38	1.78	82	492
2	F	47	1.59	125	750
3	F	61	1.47	57	342
4	M	68	1.45	60	360
5	M	45	1.64	58.5	351
6	F	50	1.47	52	312
7	F	39	1.58	58	348
8	M	26	1.71	64.6	387.6
9	M	44	1.50	52	312
10	F	55	1.55	55	330
11	F	39	1.52	50	150

Metodología.

Después de obtener la muestra se agita por 10 seg y se toma con una micropipeta una muestra de 50 mcl, se coloca en las celdas del carrusel del autoanalizador TDx, y se dejan tres celdas para los controles correspondientes de alta, media y baja concentración y posteriormente se coloca el carrusel en el autoanalizador y se leen.

Curva patrón.

En cada corrida se colocan los tres controles de alta, media y baja concentración de teofilina, y al final de cada corrida se observan que los valores de los controles estén dentro de los intervalos de concentración aceptables.

ESTUDIO 2.

Obtención de un régimen de dosificación utilizando dos propuestas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; una dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h. y la otra dosis utilizada fue de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

CAPITULO IV

RESULTADOS.

Para el estudio I

En la Tabla 4.1. se presentan los datos de Concentración Plasmática observada con respecto al tiempo para los 11 pacientes.

Estos datos fueron ajustados con el paquete PCNONLIN, los modelos que se utilizaron fueron:

- a) Modelo Abierto de un Compartimento.
- b) Modelo Abierto de dos Compartimentos.

Los criterios que se utilizaron para aceptar uno u otro modelo fueron:

- a) Límites de confianza de los parámetros que resultan del ajuste.
- b) Criterio de Scharts y de Akike.

Nos permite evaluar si el modelo escogido para interpretar los datos es el adecuado al compararlo con otro u otros modelos que tentativamente esperamos que describan de igual o mejor manera los datos.

El modelo ajustado que presente el menor valor de ambos criterios será el que mejor describa los datos.

En la Tabla 4.2. se presentan los Parámetros Farmacocinéticos de los pacientes en los cuales el Modelo de un Compartimento resulta ser el más apropiado.

En la Tabla 4.3. se presentan los Parámetros Farmacocinéticos de los pacientes en los cuales el modelo de dos compartimentos se ajustó mejor.

En la tabla 4.4. se presentan los datos de concentración calculada contra el tiempo para los once pacientes.

TABLA 4.1

Concentración observada vs tiempo de muestreo en los 11 pacientes hospitalizados.

1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
t	Conc.	t	Conc.																		
30	22.8	20	23.6	30	21.6	30	21.8	20	20.4	10	20.9	30	28.5	20	22.3	20	18.1	20	22.2	5	7.9
60	17.72	30	19.8	60	13.1	60	16.5	30	11.2	20	19.4	60	11.45	30	21.8	30	16.8	30	19.4	10	6.8
90	10.87	60	10.77	90	12.3	90	15.2	60	9.6	30	20.2	90	11.66	60	11.7	60	8.7	60	14.4	20	6.5
120	9.54	90	9.25	120	12.1	120	13.0	90	8.4	60	10.39	120	10.09	90	12.2	90	8.6	90	13.7	30	5.9
240	6.72	120	9.58	240	11.9	240	11.3	120	7.8	90	9.99	240	8.83	120	10.1	120	8.3	120	12.9	60	5.6
360	4.78	240	8.26	360	9.5	360	6.3	240	7.4	120	9.56	360	7.46	240	8.3	240	6.7	240	10.6	120	4.4
480	2.62	360	6.49	480	8.6	480	4.8	360	8.8	240	7.82	-	-	360	6.5	360	5.0	360	9.6	240	4.0
960	1.91	480	5.69	960	5.4	960	3.6	480	7.7	360	6.34	-	-	480	5.3	480	5.1	480	7.4	480	3.8
-	-	960	3.65	-	-	-	-	960	2.7	480	5.28	-	-	960	2.9	960	2.7	960	4.4	720	3.6
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	960	2.79	-	-	-	-	-	-	-	-	1440	2.1

Tiempo (min)

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)

Tabla 4.2.

Parámetros Farmacocinéticos de los pacientes hospitalizados que se ajustaron al modelo de un compartimento.

Paciente	Dosis (mg)	K_{10} (h)	Vd (l/Kg)	ABC	Cl _r (l/h)	t _{1/2} (h)
1	492	0.265	0.3090	4387.9261	6.6	4.5
3	342	0.072	0.3917	12686.4239	1.61	10.5
4	360	0.162	0.3094	7164.5190	3.014	6.07
5	351	0.084	0.5203	8237.3760	2.55	8.25
7	348	0.356	0.2498	4046.6629	5.15	4.27
8	387.6	0.156	0.3579	6431.1805	3.61	6.06
9	312	0.237	0.3576	4238.5136	4.41	6.79
10	330	0.104	0.3424	10052.8032	1.969	7.7
11	150	0.100	0.3582	4997.2245	0.18	14.8
Promedio	341.4	0.170	0.3551	6915.8477	3.2325	7.66
D:S	88.68	0.096	0.0726	2971.84	1.95	3.29

TABLA 4.3.

Parámetros farmacocinéticos de los pacientes hospitalizados que se ajustaron a un modelo de dos compartimentos.

Paciente	Dosis	$K_{10} \text{ hr}^{-1}$	Vd l/Kg	ABC ₀	$\alpha \text{ hrs}^{-1}$	$K_{12} \text{ hr}^{-1}$	$K_{21} \text{ hr}^{-1}$	$\beta \text{ hrs}^{-1}$	Cl τ lt/hr	$t_{1/2}$
2	750	0.1963	23.7149	9663.4823	0.0011	0.0281	0.0147	0.0639	4.65	2.70
6	312	1.0943	10.5692	1618.4972	0.0014	0.0797	0.0210	0.0541	11.56	1.26
Promedio	531	0.6453	17.1420	5640.9897	0.0012	0.0539	0.0178	0.059	8.10	1.98
D:S	309.7	0.6349	9.2954	5688.66	2.12×10^{-4}	0.0364	4.45×10^{-3}	6.92×10^{-3}	4.88	1.018

TABLA 4.4.

Concentración calculada vs tiempo de muestreo de los 11 pacientes hospitalizados.

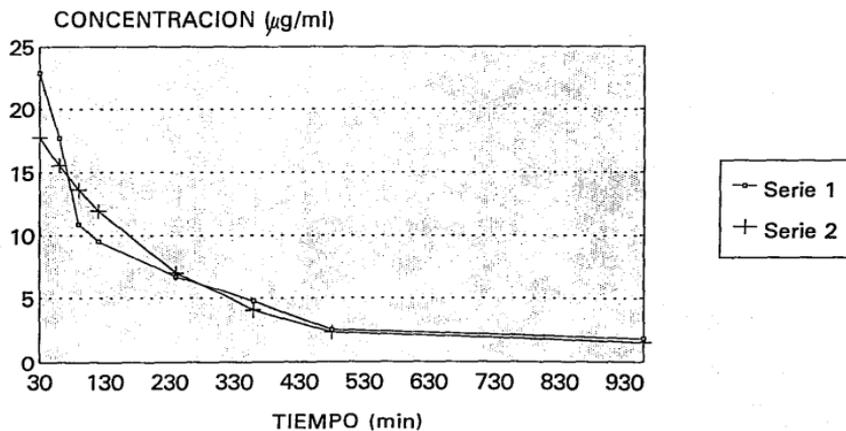
1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		
t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	t	Conc	
30	17.77	20	24.09	30	14.95	30	18.37	20	11.37	10	13.49	30	21.34	20	16.33	20	16.13	20	17.22	5	2.16	
60	15.57	30	18.77	60	14.42	60	16.94	30	11.21	20	24.74	60	17.86	30	15.91	30	15.50	30	16.92	10	4.30	
90	13.63	60	11.69	90	13.91	90	15.62	60	10.75	30	20.61	90	14.95	60	14.72	60	13.77	60	16.06	20	8.50	
120	11.94	90	9.64	120	13.41	120	14.40	90	10.31	60	11.93	120	12.51	90	13.61	90	12.23	90	15.24	30	8.30	
240	7.02	120	8.91	240	11.60	240	10.41	120	9.88	90	6.90	240	6.13	120	12.59	120	10.86	120	14.47	60	7.72	
360	4.12	240	7.69	360	10.04	360	7.52	240	8.35	120	5.56	360	3.01	240	9.20	240	6.75	240	11.74	120	6.69	
480	2.42	360	6.76	480	8.68	480	5.43	360	7.06	240	7.37	-	-	360	6.73	360	4.19	360	9.52	240	5.02	
960	1.62	480	5.94	960	4.86	960	1.48	480	5.97	360	6.29	-	-	480	4.92	480	2.61	480	7.72	480	2.82	
-	-	-960	3.55	-	-	-	-	960	3.05	480	5.27	-	-	960	1.40	960	2.30	960	3.34	720	1.59	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	960	2.79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1440	0.28

Tiempo (min)
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)

En las siguientes graficas están representados los datos de C_p contra el tiempo para los 11 pacientes. donde la serie 1 representa los datos de la concentracion observada contra el tiempo y la serie 2 representa los datos de la concentracion calculada contra el tiempo.

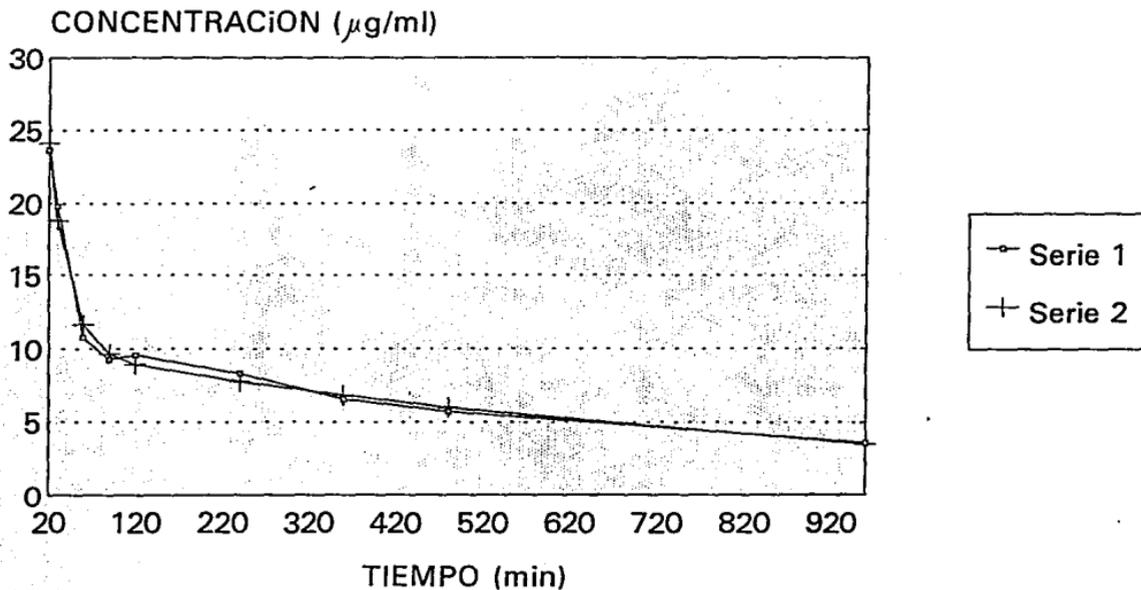
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 1



CONCENTRACION vs TIEMPO

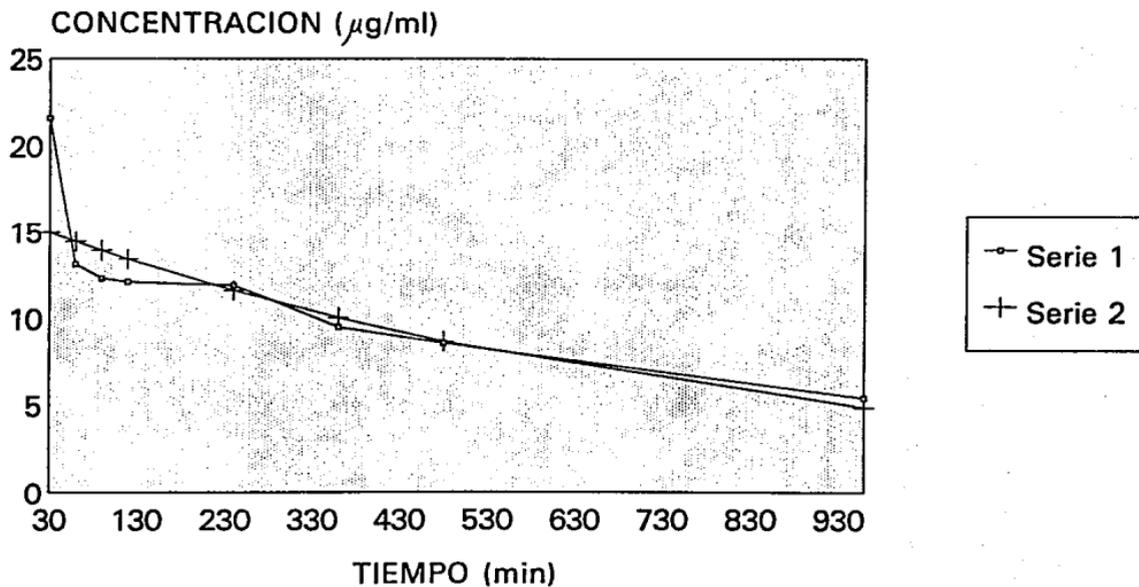
PACIENTE 2



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

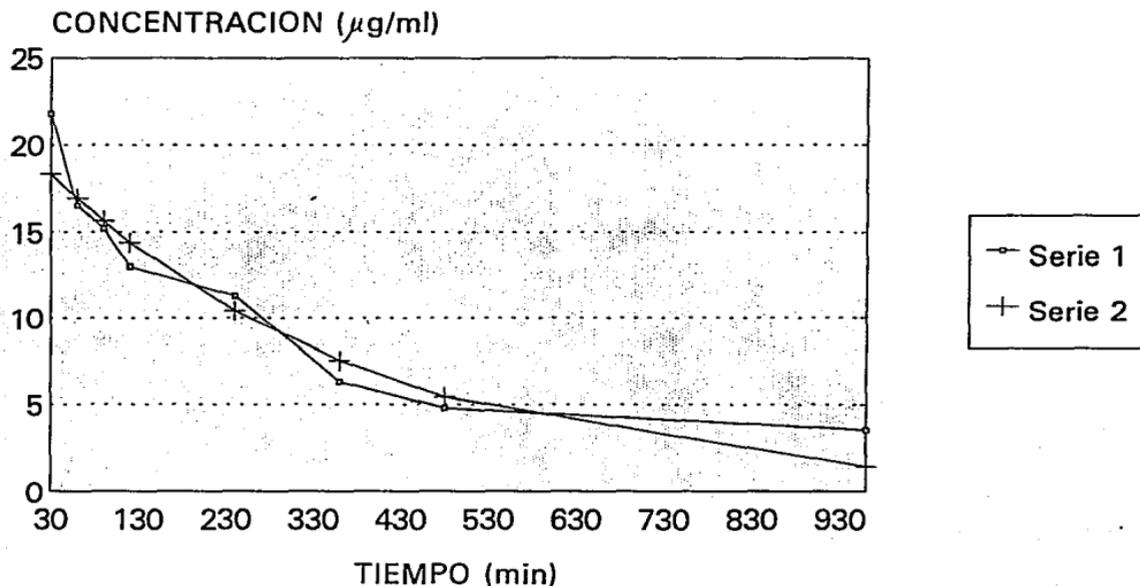
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 3



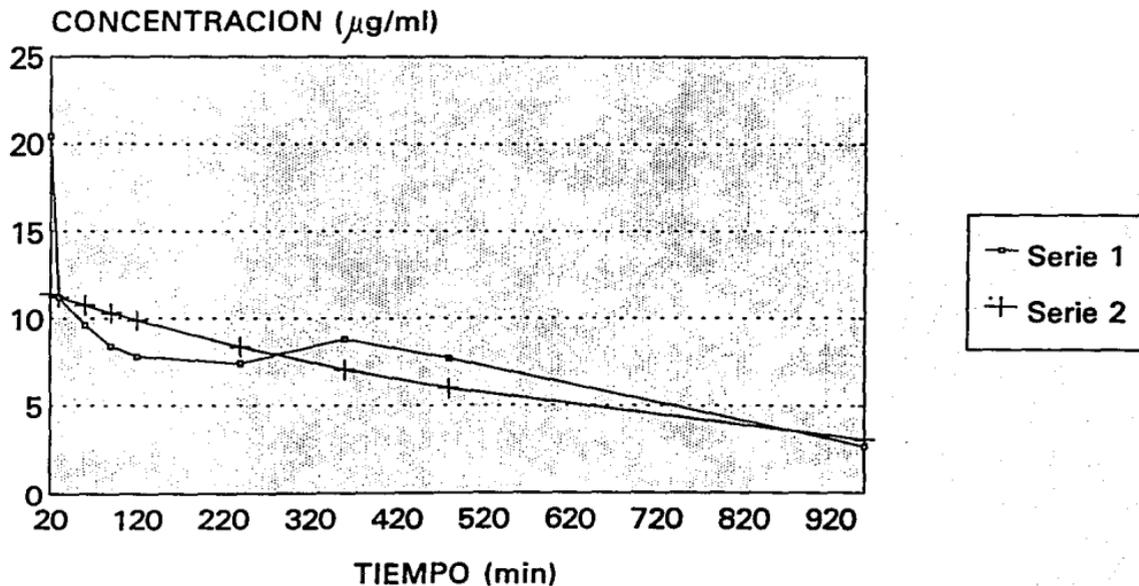
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 4



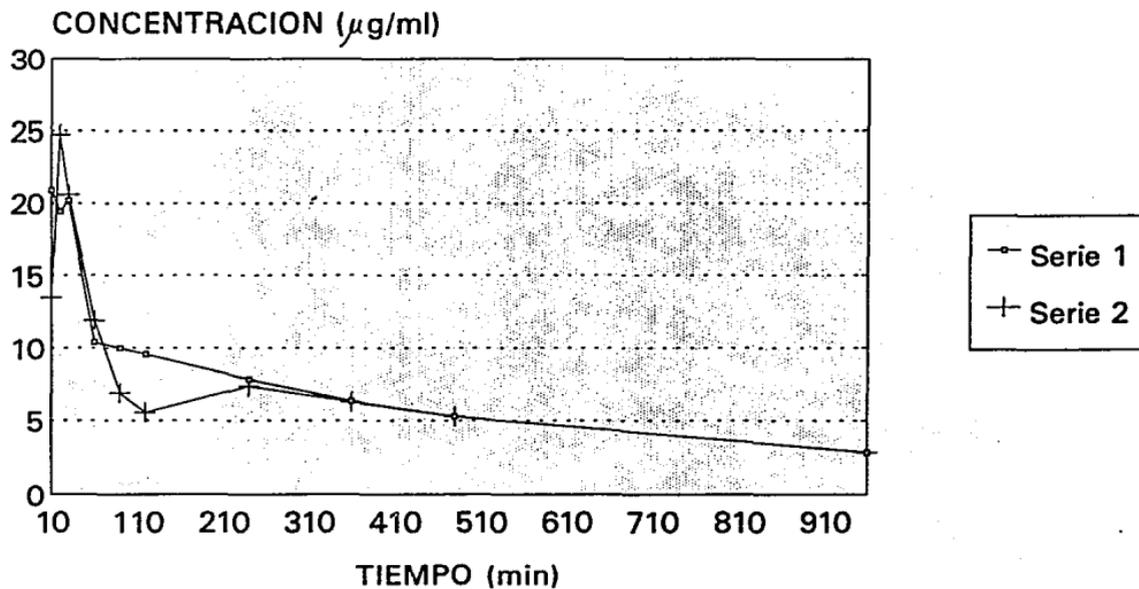
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 5



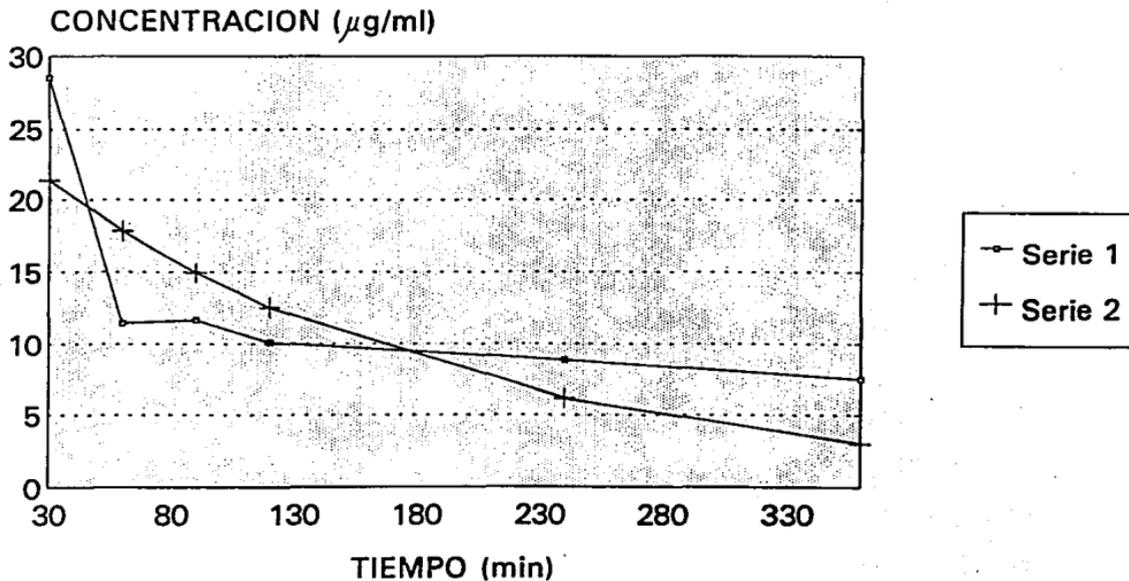
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 6



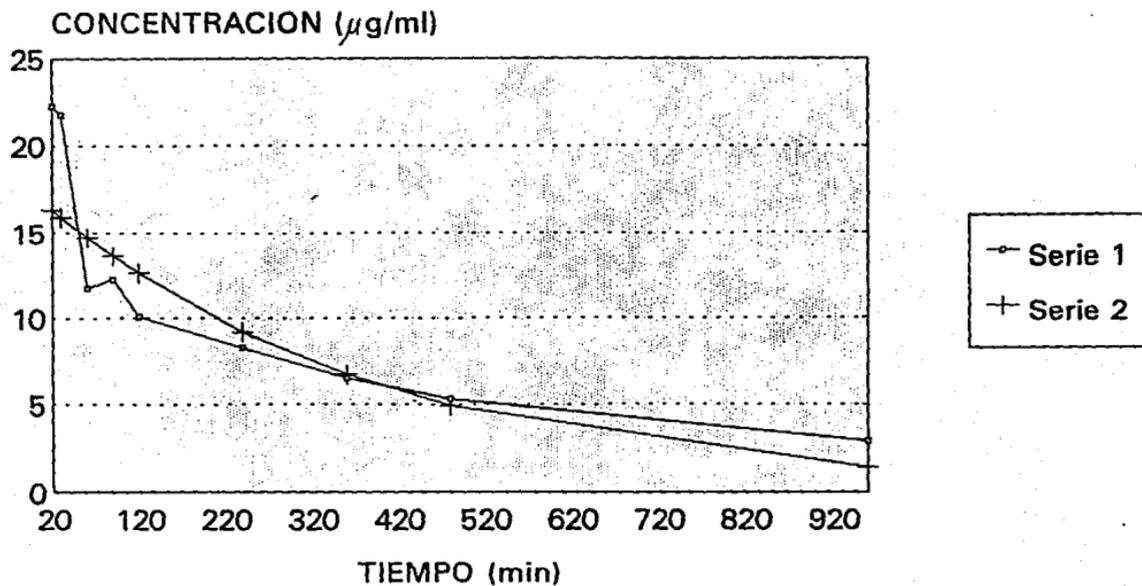
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 7



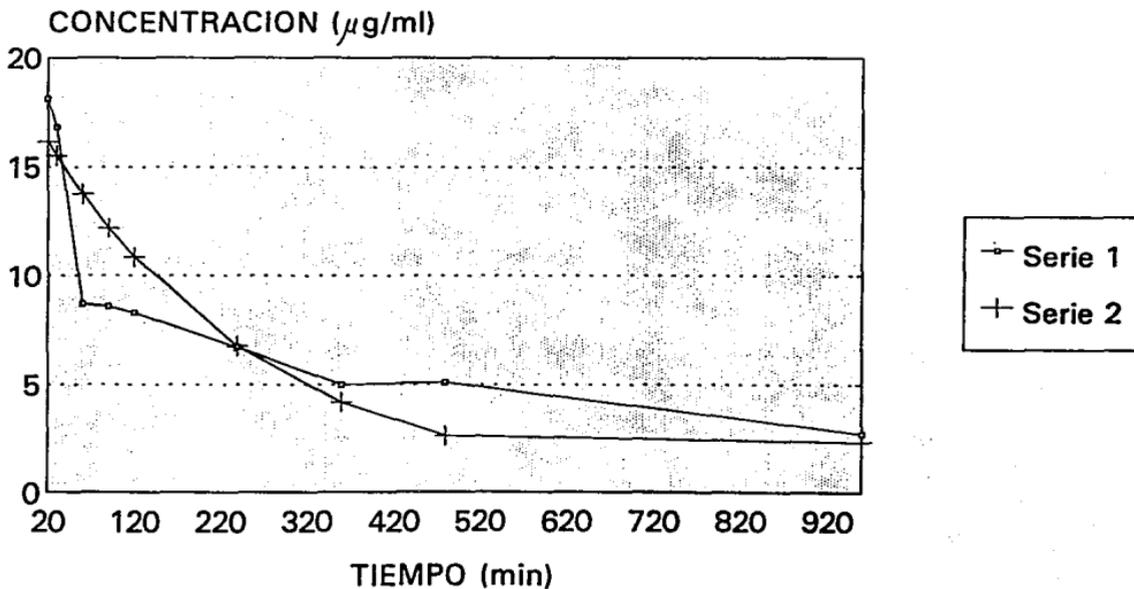
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 8



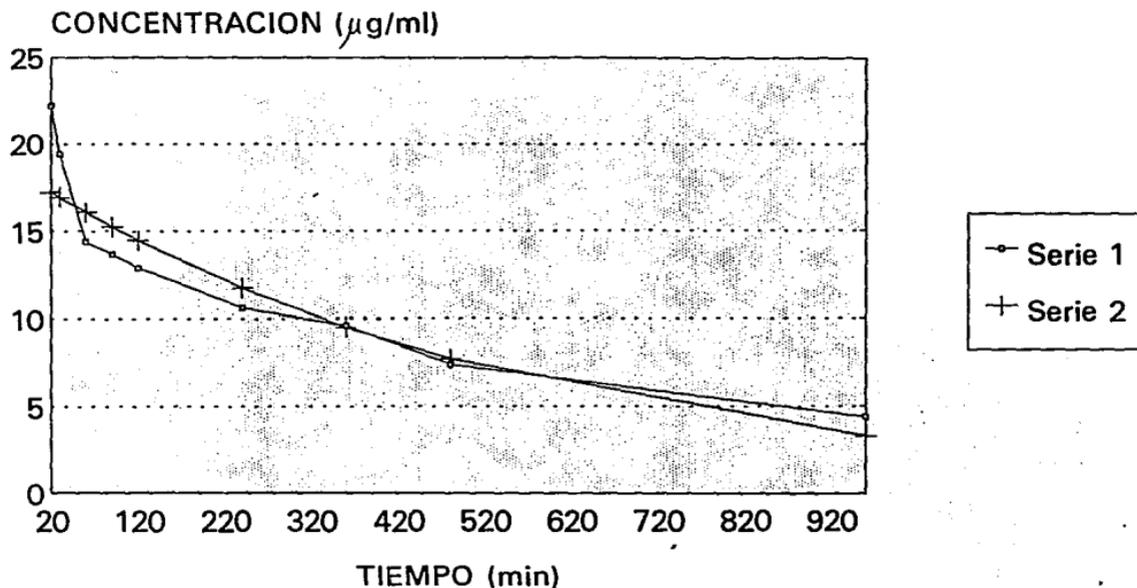
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 9



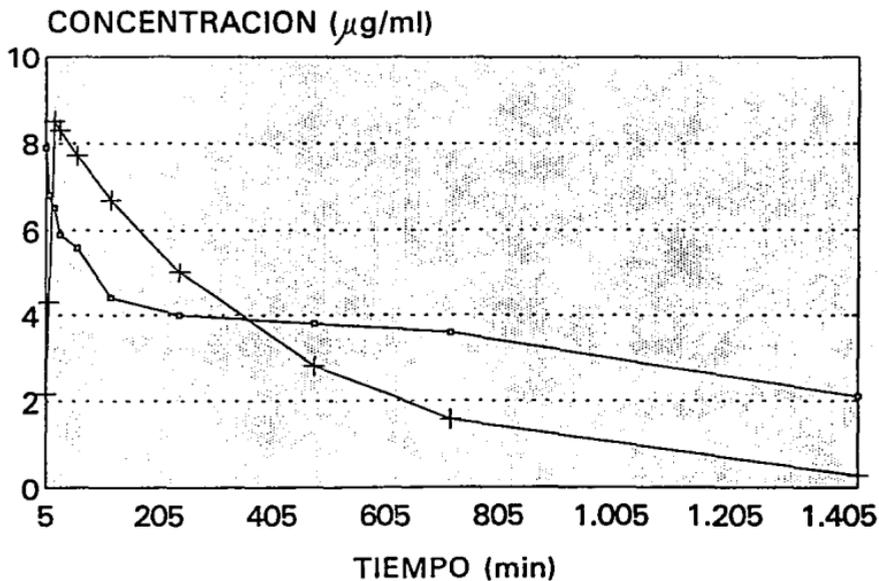
CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 10



CONCENTRACION vs TIEMPO

PACIENTE 11



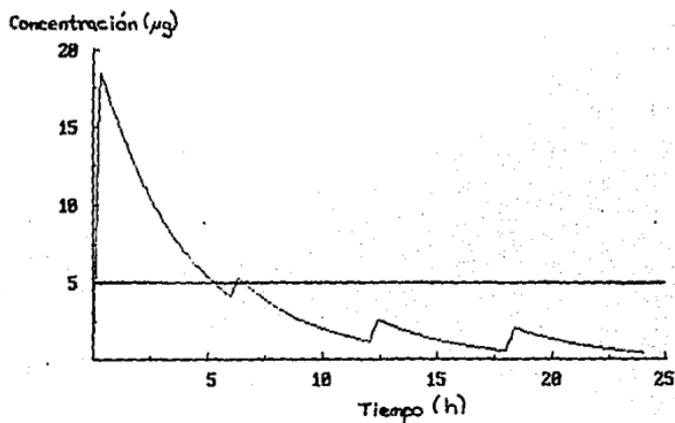
○ Serie 1
+ Serie 2

Para el estudio 2.

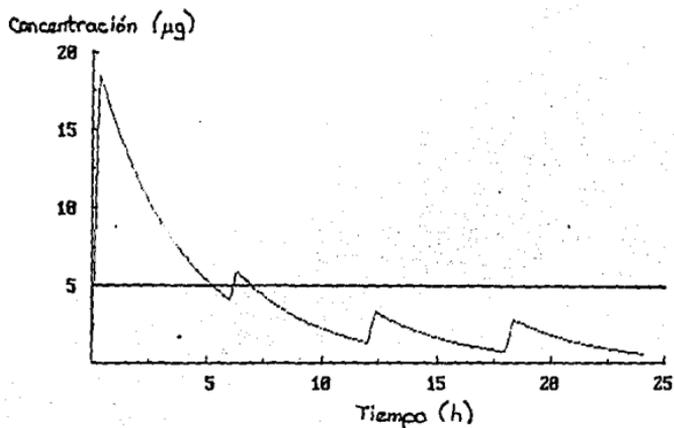
Con el objeto de predecir el comportamiento de los pacientes con respecto a los esquemas de dosificación se utilizaron los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del ajuste no lineal y se manejaron las dos dosis propuestas en el hospital una de 0.5 mg/Kg cada 6 h. y la otra de 0.7 mg/kg cada 6 h, utilizando el programa de PCNONLIN.

En las siguientes gráficas se presentan el comportamiento en los niveles plasmáticos predichos que se observan utilizando los dos esquemas de dosificación para cada uno de los pacientes.

Paciente 1

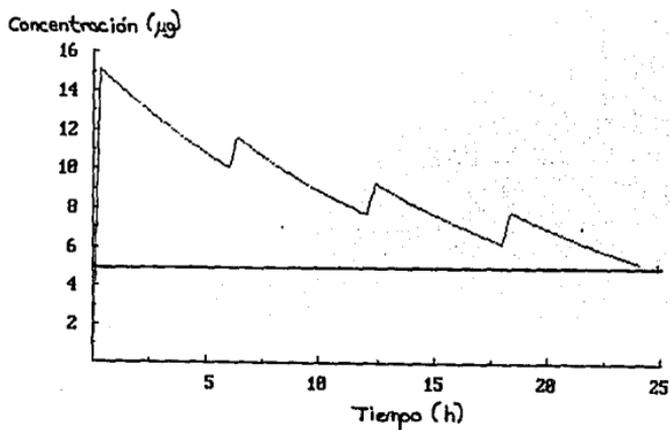


Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.

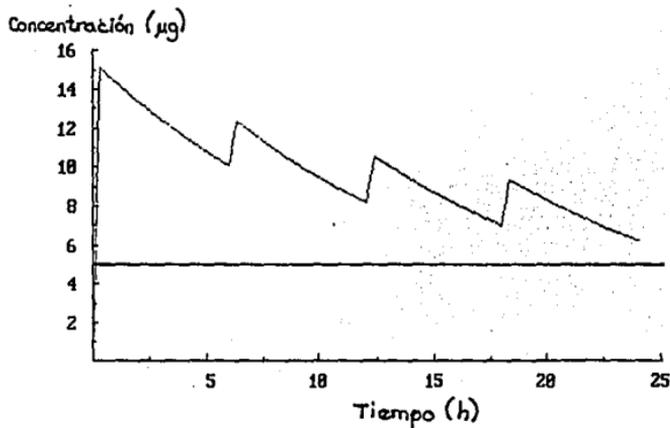


Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

Paciente 3

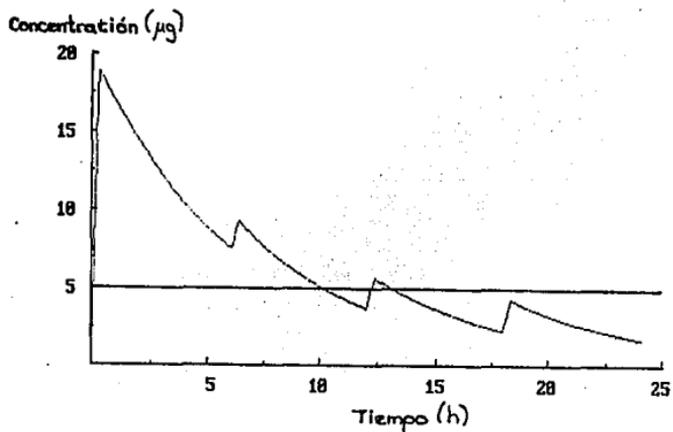


Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.

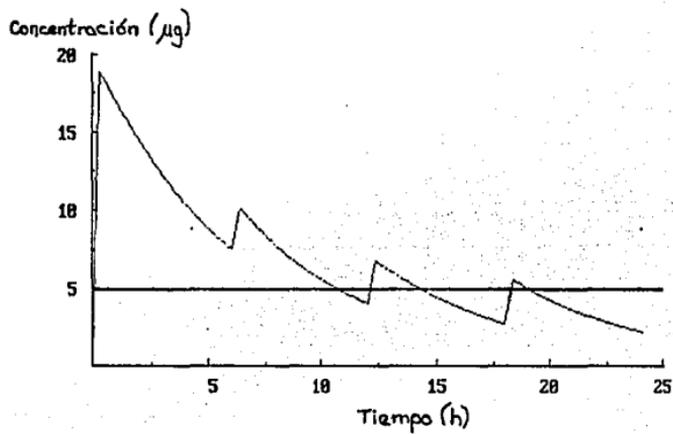


Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

Paciente 4

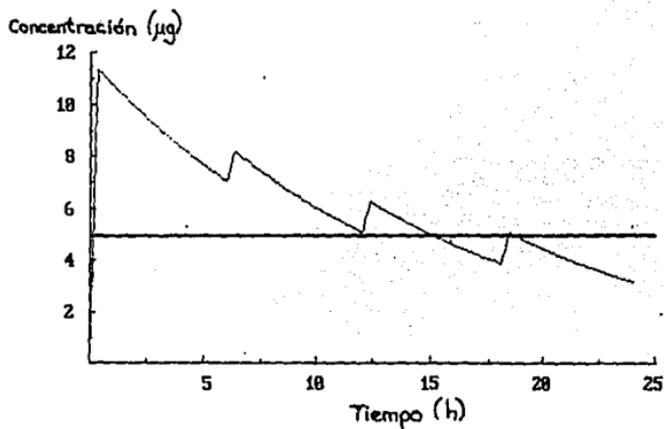


Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.

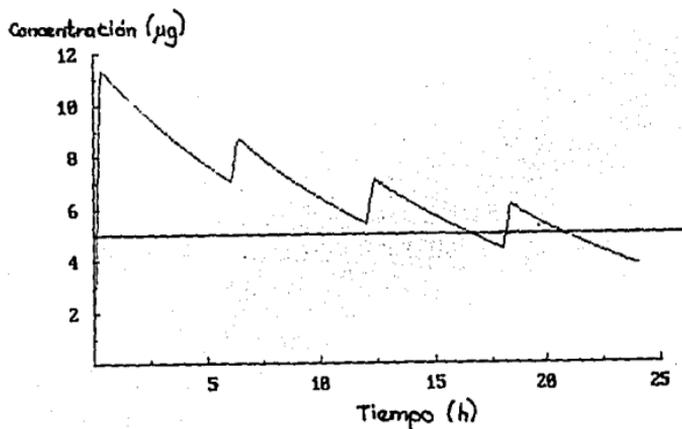


Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

Paciente 5

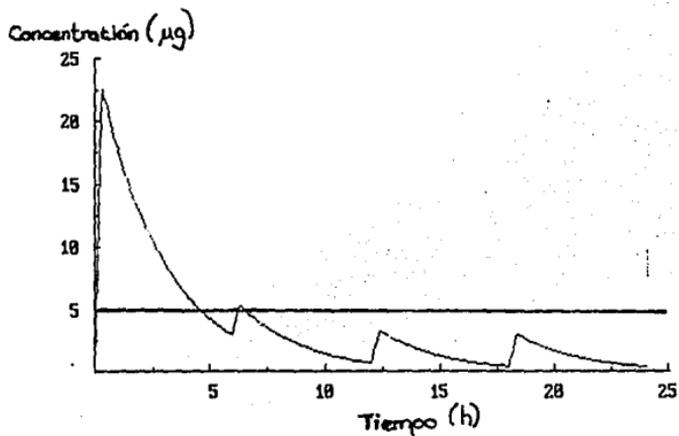


Dosis de 0,5 mg/Kg cada 6 h.

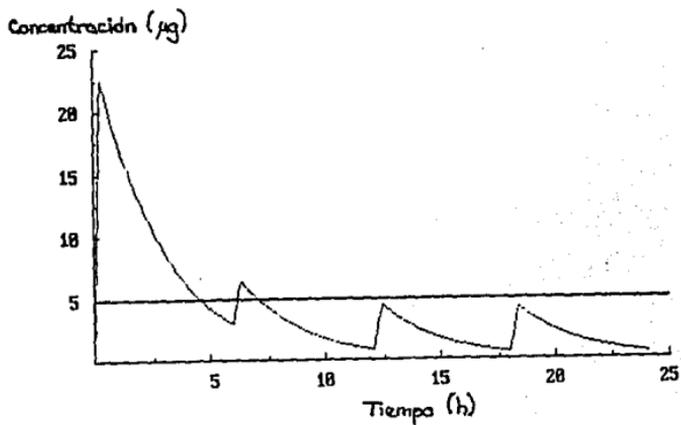


Dosis de 0,7 mg/Kg cada 6 h.

Paciente 7

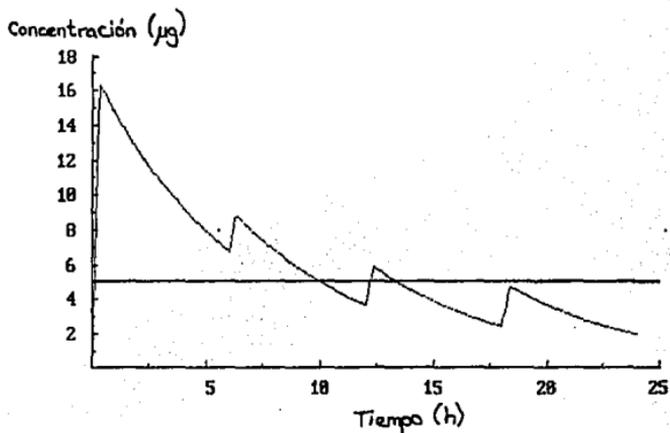
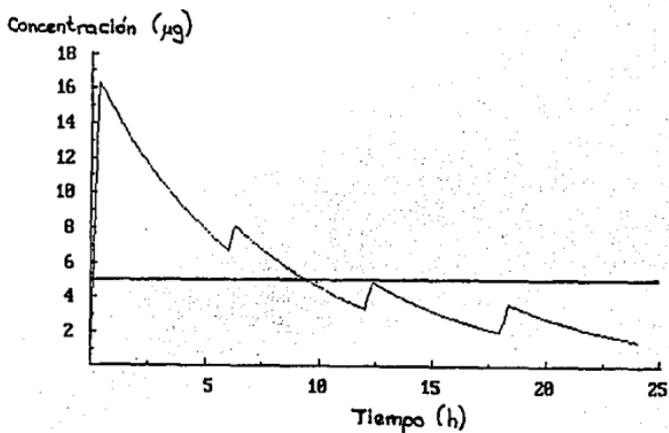


Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.

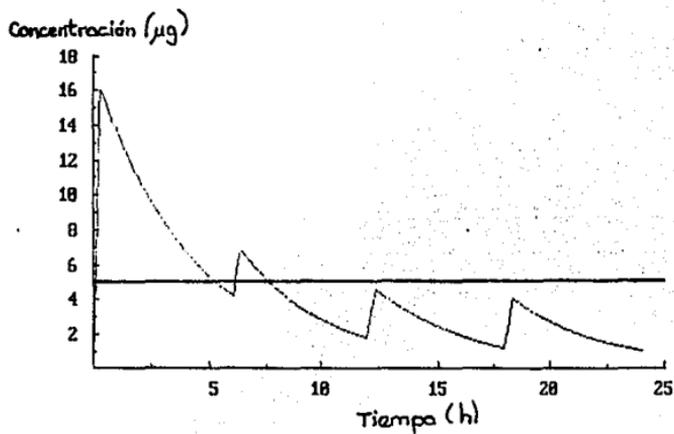
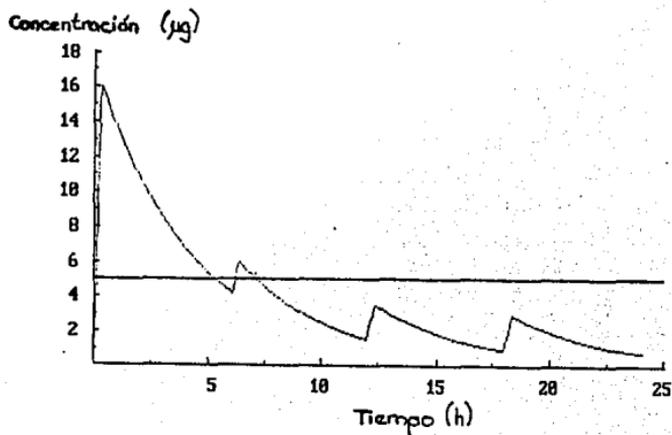


Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

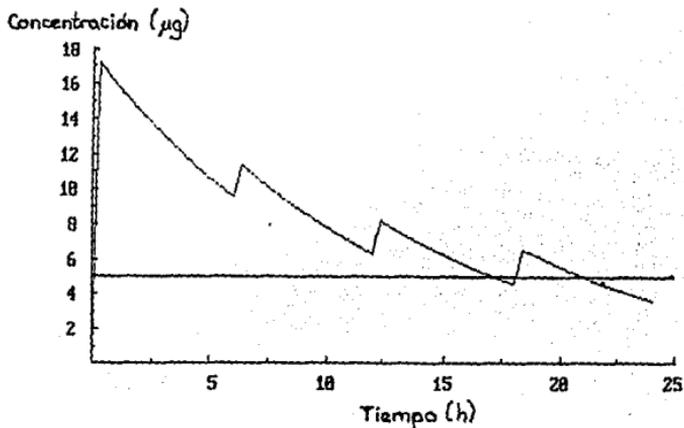
Paciente 8



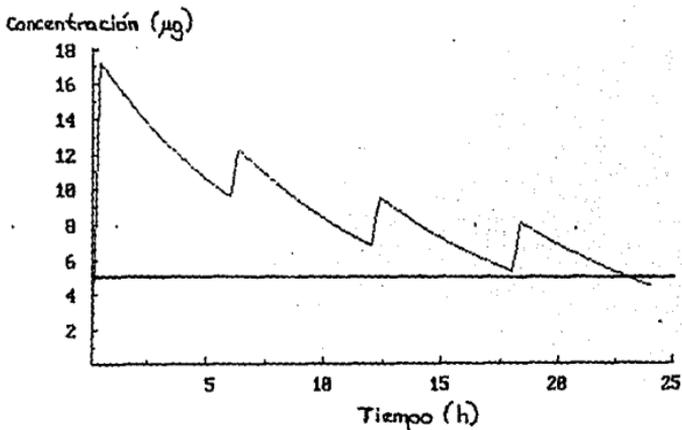
Paciente 9



Paciente 10

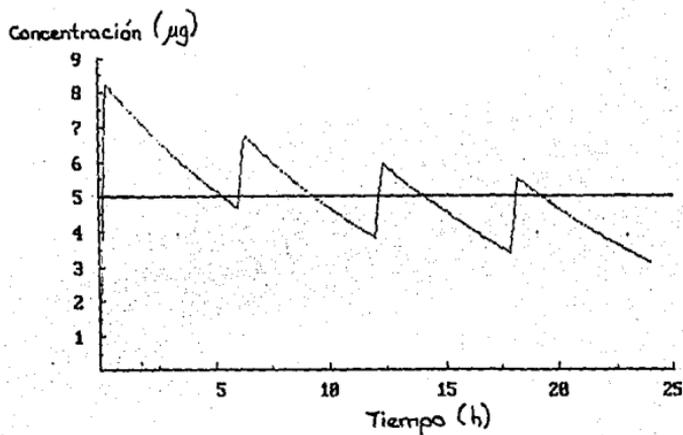


Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.

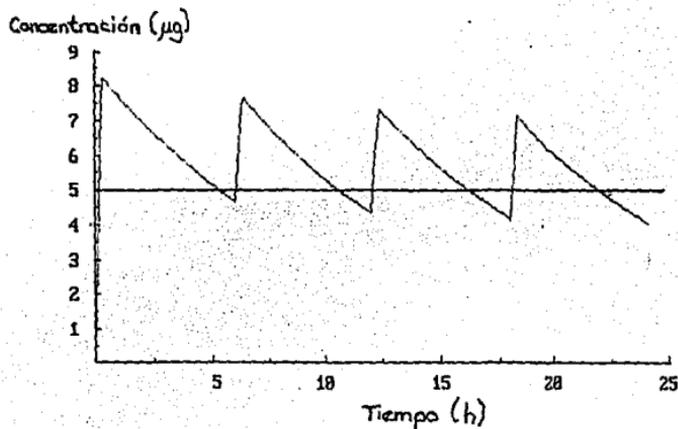


Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

Paciente 11



Dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h.



Dosis de 0.7 mg/Kg cada 6 h.

CAPITULO V

DISCUSION.

Para el estudio 1

Como se puede observar en los resultados que se obtuvieron después del ajuste no lineal, se observa que en la mayoría de los pacientes la farmacocinética que se ajusta mejor es la del modelo abierto de un compartimento. Aunque se observa que en algunos pacientes la farmacocinética fue la del modelo abierto de dos compartimentos, esto se debe a los diversos factores interindividuales e intraindividuales de cada paciente.

Los datos reportados en la literatura son los siguientes: (6, 8)

Eliminación renal:	aproximadamente el 10%.
Depuración renal:	se excreta inalterada.
Vida media (promedio) de eliminación:	variable según la edad adultos 8.7 ± 2.2 h
Volumen de distribución:	$0.3 - 0.7$ l/Kg

Los datos promedio que se obtuvieron en el estudio 1 y que se ajustaron al modelo de un compartimento son los siguientes

$$t_{1/2} = 7.66 \text{ h}$$

$$V_d = 0.3551 \text{ l/Kg}$$

$$Cl_r = 3.2325 \text{ l/h}$$

Al comparar los resultados, los parámetros farmacocinéticos obtenidos por el modelo abierto de un compartimento no presentan gran variación al compararlos con los

reportados en la literatura a excepción, del valor de depuración que resulta ser más bajo (3.23 l/h).

En 1973 Mitenko y Ogilve demostraron que después de la administración intravenosa de aminofilina (una sal de teofilina), esta se describe como un modelo de 2 compartimentos, los valores encontrados son los siguientes:(18,27)

$$\begin{array}{ll} \alpha = 2.23 \pm 3.465 \text{ hrs}^{-1} & \beta = 0.149 \pm 0.572 \text{ hrs}^{-1} \\ K_{12} = 2.55 \pm 2.54 \text{ hrs}^{-1} & K_{21} = 3.17 \pm 1.95 \text{ hrs}^{-1} \\ K_{21} = 0.31 \pm 0.20 \text{ hrs}^{-1} & V_d = 0.30 \pm 0.14 \text{ hrs}^{-1} \end{array}$$

Los datos promedio que se obtuvieron en el estudio 1 y que se ajustaron al modelo de 2 compartimentos fueron:

$$\begin{array}{ll} \alpha = 0.0012 \text{ hrs}^{-1} & \beta = 0.059 \text{ hrs}^{-1} \\ K_{12} = 0.0539 \text{ hrs}^{-1} & K_{21} = 0.0178 \text{ hrs}^{-1} \\ K_{21} = 0.0178 \text{ hrs}^{-1} & V_d = 17.1420 \text{ l/Kg} \end{array}$$

Al comparar los resultados obtenidos en el estudio 1 que se ajustaron al modelo abierto de dos compartimentos se observa que son valores mas bajos que los reportados en la literatura.

Se tiene que considerar en ambos casos que los pacientes tienen problema respiratorio.

Estudio 2.

Si consideramos el intervalo terapéutico propuesto para Teofilina en base a la relación del volumen expirado forzado en un segundo (VEF₁ seg) con respecto a la concentración plasmática propuesto por Mitenko and Ogilvie (20) es de 10 a 20 mcg/ml y el de Masselli (17) de 5 a 15 mcg/ml.

En los resultados se observa que si se utiliza el criterio de intervalo terapéutico de 10 a 20 mcg/ml algunos de los pacientes se encuentra dentro de este intervalo terapéutico. Si consideramos el intervalo terapéutico de 5 a 15 mcg /ml, podemos observar que la mayoría de los pacientes se mantienen dentro de este intervalo terapéutico.

Comparando los dos regímenes de dosificación utilizados, se observa que utilizando el régimen de dosificación de 0.5 mg/Kg cada 6 h el tiempo de mantenimiento del intervalo terapéutico es menor que cuando se utiliza el régimen de dosificación de 0.7 mg/Kg cada 6 h ya que se observa que en algunos pacientes el intervalo terapéutico se mantiene por más tiempo.

En las gráficas anteriores del estudio 2 se puede observar claramente que la dosis de 6 mg/Kg en 20 min de aminofilina alcanza niveles terapéuticos por arriba de los 10 mcg /ml pero el régimen de dosificación de 0.5 - 0.7 mg/Kg cada 6 h utilizado, para algunos casos es adecuado pero para los otros es insuficiente, para mantener concentraciones en el intervalo terapéutico aceptable.

En la tabla 5.1 y 5.2 se muestra el tiempo aproximado en el cual se mantiene el régimen de dosificación para cada una de las dosis propuestas.

TABLA 5.1**TIEMPO APROXIMADO EN EL CUAL SE MANTIENE EL REGIMEN
DE DOSIFICACION****DOSIS PROPUESTA 0.5 mg/kg cada 6 h.**

NUM DE PACIENTE	TIEMPO (h)
1	7
3	24
4	13
5	16
7	7
8	10
9	6.4
10	22
11	20

TABLA 5.2

**TIEMPO APROXIMADO EN EL CUAL SE MANTIENE EL REGIMEN
DE DOSIFICACION.**

DOSIS PROPUESTA DE 0.7 mg/kg cada 6 h.

NUM. DE PACIENTE	TIEMPO (h)
1	7.5
3	24
4	20
5	21
7	7.5
8	13
9	7.6
11	22.5

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.

Utilizando el método Analítico de Inmunofluorescencia polarizada una de las grandes ventajas de este método en un hospital, es que permite conocer inmediatamente las concentraciones plásmaticas de Teofilina, lo cual nos permitirá modificar el régimen de dosificación en caso de ser necesario.

El programa de PCNONLIN es rápido y confiable ya que da la estimación de los parámetros de cada uno de los modelos empleados así como la estimación en la simulación de un régimen de dosificación.

Tanto por los resultados observados en el perfil de concentración plasmática contra tiempo, así como en los obtenidos a través del proceso de simulación Farmacocinética podemos concluir lo siguiente:

- 1) El régimen de dosificación de 6 mg/Kg de teofilina en 20 min es adecuada, ya que permite en general alcanzar niveles terapéuticos por arriba de los 10 mcg/ml en plasma.
- 2) El régimen de dosificación propuesto de (0.5 - 0.7 mg/Kg/h) parece no ser adecuado para la gran mayoría de la población como se observa en las gráficas presentadas, se puede observar que aproximadamente el 30% de los pacientes se encuentra dentro del intervalo terapéutico y el 70% se encuentra por debajo de este.

Esta situación requiere que se rediseñe y evalúe un nuevo régimen de dosificación con el objeto de que al menos el 80% de los pacientes se encuentren dentro del intervalo terapéutico.

De acuerdo con los resultados obtenidos se recomienda que la dosis empleada de 6 mg/Kg de teofilina fuera una dosis más pequeña y las dosis de 0.5 mg/Kg cada 6 h - 0.7 mg/Kg cada 6 h. fueran más altas para que de esta manera, el intervalo terapéutico se mantuviera dentro de los intervalos recomendados por más tiempo.

Así mismo es recomendable efectuar un seguimiento más sistemático en los pacientes que son dosificados con Teofilina. Se recomienda la utilización del programa de PCNONLIN para predecir si las dosis utilizadas se encuentran dentro del intervalo terapéutico, junto con la utilización del método analítico de Inmunofluorescencia polarizada; ya que permitirá tomar decisiones sobre la dosificación de los pacientes mucho más rápido.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Chalmers. L.G. Pharmacology in Medicine. 2da Edition; p.299-305,Mc. Graw Hill Book Company Inc New York, 1958
- 2.-Clarke; E:G:C: Isolation and Identification of Drugs. p.567-568,The Pharmaceutical Press, London 1974.
- 3.-Dandliker SB, Kelly RJ, Dandliker J, et.alli. Fluorence Polarization Immunoassay. Theory and Experimental Method. Immunochemistry 10:219-27;1973.
- 4.-Drug Information T. AHFS. American Hospital Fomulary Service, Authority of the Board of directors of the American Society of Hospital Pharmacist; p.2202-2209;1992.
- 5.-Florey K; Analytical Profiles of Drug Substances, Tomo IV, p.468-487; Academic Press Inc.1982.
- 6.-Goodman I. and Gilman; Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Sexta Edicion; p.587-598, Ed. Med. Panamericana, México, 1982.
- 7.-Hendeles, Leslie. et.alli. Monitoring Serum Theopylline Levels. Clin. Pharmacokinetics 3; 294-312 (1978).
- 8.-Hendeles, Leslie. et.alli. Theophylline. Pharmacotherapy 3; 2-44 (1983).
- 9.-Hill HD, Jolley ME, Wang CJ, et. alli. Fluorence Polarization Inmmunoassay (FPIA)for Theophylline:Clinical Correlation and Reagent Stability. Clin Chem. ;27:1086;1981
- 10.-Hoover, John. E. Dispensing of Medication. Mack Publishing Company, Eight Edition; p.617, U.S.A,1976.
- 11.-Leslie H, Miles W, Poisoning Patients with Intravenous Theophylline. Amer. J. Pharm.37;49-50 (1980).
- 12.-Leslie Z, Benet, Neil Massaud. et. alli. Pharmacokinetic Basic for Drug Treatmet.Second Edition, p.v, 6, Ed Raven Press,New York,1985.
- 13.-Loebl, Suzanne. et.alli. Manual de Farmacología. Vol 3, p.514-516. Ed. Limusa; México 1990.

- 14.-Mangues, Antonia. La Farmacocinética en la Practica Clínica. El Farmacéutico Hospitales 33; 10-13 (1992).
- 15.-Manual para la operación del autoanalizador TDx (modelo No 9520-04) Laboratorios Abbot.
- 16.-Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-Seventh.Ed; p.1526-1535, London The Pharm. Press; 1989.
- 17.-Mitenko, Paul. A. et.alii. Rational Intravenous Doses of Theophylline. The New Engl. J.Med. 289-12. 600-603 (1978).
- 18.-Mitenko, P.A and Ogilvie, R.I: Pharmacokinetics of intravenous theophylline, Clin. Pharmacol Ther. 14,509,(1973)
- 19.-Moral, P.A. La Farmacocinética en la Insuficiencia Hepatica. El Farmacéutico Hospitales 33; 27-29. (1992).
- 20.-Ogilvie. R. I. Clinical Pharmacokinetics of Theophylline. Clin. Pharmacokinetics 3; 267-293 (1978).
- 21.-Orizaga Pers. et.alii. Guia Profesional de Medicamentos; 3a Ed; p.665-666; Ed. Manual Moderno; México, 1989.
- 22.-Paterson. W.James. et.alii. Bronchodilator Drugs. American Review of Respiratory Disease 120; 1149-1188 (1979).
- 23.-Remington, Farmacia, p.991 Ed. Hispano America; México. 1953.
- 24.-Remington's; Pharmaceutical Sciences; 17a Ed.; p.873-875; Marc Publishing Co. 1988.
- 25.-Rigueira.G:A: La Farmacocinética en la Insuficiencia Renal. El Farmacéutico Hospitales 33; 17,18,19,23,24 (1992).
- 26.-Rizo, A. et.alii. Effect of Body Weight on the Volume of Distribution of Theophylline. J. Lung. 166; 269-176 (1988).
- 27.-Sandoval ,B; Farmacocinética de Teofilina. Tesis de Maestria, UNAM.

- 28.-Stine, J. Robert. et.ali. Aminophylline Loading in Asthmatic Patients: A Protocol Trial
Annals of Emergency Medicine 186; 640-646 (1989).
- 29.-The British Pharmacopeia. Her Majesty's Stationery Office. University Printing House,
Cambridge, Vol II, p.564-565, 759. England 1980.
- 30.-The Merck Index; Eleventh Edition; Published Merck and Co. Inc. U:S:A; p.9212-
9213, 1989.
- 31.-The Pharmaceutical Codex ; Eleventh Edition; 928-931; The Pharm. Press. London
1979.
- 32.-USP DI, Información de Medicamentos. p.533-540, España, 1989.
- 33.-USP XXII; The National Formulary p.1348, 1990.
- 34.-Wing, David. Intravenous and Oral Theophylline dosing. *Drug Newsletter*. (1985).