

FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA DE LAS XANTINAS

SERGI ERILL

Los mamíferos disponen de un sistema de respuesta del organismo particularmente eficaz para prepararlos para la lucha o la huida. Este sistema de respuesta tiene por base la liberación brusca de la principal hormona de la medula suprarrenal, la adrenalina, la cual produce una redistribución del aporte sanguíneo a los tejidos, favoreciendo la irrigación de la masa muscular, estimulando el corazón y haciendo llegar al torrente circulatorio el combustible necesario para este trabajo cardíaco y muscular, al promover la formación de ácidos grasos libres y de glucosa. Además, y ello tiene trascendencia especial en el terreno que nos ocupa en este momento, favorece la oxigenación al producir una notable broncodilatación.

Estas acciones de la adrenalina parecen ejercerse a través de la estimulación de la síntesis de un efector peculiar, el 3', 5' AMP cíclico, por acción sobre la enzima adenilato ciclasa. A su vez, otra enzima, la fosfodiesterasa, regula en sentido opuesto la dotación de AMP cíclico, al catalizar su transformación en el derivado inactivo 5' AMP. Fácilmente se comprende que cualquier producto capaz de inhibir la fosfodiesterasa ejercería acciones semejantes a las de la adrenalina, y es notable que una de las substancias más utilizadas para conseguir una broncodilatación en el asma sea la teofilina, de la que se sabe hoy día que es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa.

La teofilina pertenece al denominado grupo de las metilxantinas, en el que incluyen también la cafeína y la teobromina, presentes todas ellas en diversas fuentes naturales. Si bien desde un punto de vista cualitativo las acciones farmacológicas de estas tres substancias son similares, existen notables diferencias cuantitativas en cuanto a efectos sobre distintos órganos y sistemas. Así, por ejemplo, la cafeína es la más potente en cuanto a efectos sobre el sistema nervioso central, pero también son evidentes los efectos de la teofilina a este nivel, sobre todo en casos de sobredosificación. Las acciones de las metilxantinas a nivel del sistema nervioso central son de tipo excitatorio, manifestándose tanto a nivel de corteza (que constituye la estructura más sensible) como a nivel del bulbo (donde producen sensibilización del centro respiratorio al CO₂) o incluso a nivel de la medula espinal.

A nivel del músculo liso, la teofilina se comporta como el derivado más potente del grupo en cuanto a conseguir relajación de la musculatura bronquial, y esta broncodilatación es evidente tanto en condiciones experimentales, cuando se produce contracción del músculo liso bronquial mediante histamina, como en la clínica, en casos de asma. Es interesante citar que esta acción relajante de la musculatura lisa

producida por la teofilina se manifiesta también en el árbol biliar, y que la teofilina ha sido empleada a veces en el tratamiento del cólico biliar.

Otras acciones farmacológicas de la teofilina que pueden tener interés clínico se centran en el riñón, ya que produce diuresis, y en el sistema cardiocirculatorio, en el que es notoria la estimulación miocárdica, con aumento del trabajo cardíaco, y la combinación de acciones vasodilatadoras y vasoconstrictoras, dependiendo de los territorios que se estudien. Así, por ejemplo, puede producir dilatación coronaria, aunque no resulte efectiva en el tratamiento del angor, y constricción de los vasos cerebrales, que explica sus efectos beneficiosos en el tratamiento de ciertas cefaleas.

Las acciones farmacológicas de la teofilina, al igual que las de las demás metilxantinas, se explican en buena medida por su acción inhibidora de la fosfodiesterasa, lo que, al aumentar la dotación de AMP cíclico, remeda las acciones de la adrenalina. Con todo, los efectos de las metilxantinas a nivel de la fosfodiesterasa no explican por completo las múltiples y complejas acciones farmacológicas de estas sustancias, y en el momento actual se dispone de datos que sugieren que la teofilina y otras metilxantinas actúan también sobre otro nucleótido cíclico, el 3' 5' GMP, algunas de cuyas acciones son opuestas a las del 3' 5' AMP. Además, parece del todo indiscutible un efecto directo de las metilxantinas a nivel de los movimientos del calcio (que constituye el elemento clave en el acoplamiento de los fenómenos de excitación y contracción muscular) y a nivel de receptores específicos para la adenosina. No es de extrañar, pues, que las acciones de la teofilina sean múltiples y variadas.

Un aspecto de notable interés clínico viene dado por las características del cuadro de sobredosificación por metilxantinas. A este respecto, la teofilina es más peligrosa que los otros miembros del grupo y su inyección intravenosa rápida puede dar lugar a accidentes fatales. Por otra parte, teniendo en cuenta las acciones farmacológicas antes citadas no es de extrañar que en casos de sobredosificación dominen manifestaciones de excitación, tales como agitación maníaca y, en casos extremos, convulsiones a las que puede seguir la instauración de un cuadro de shock y muerte.

La teofilina es un producto de manejo relativamente difícil, por cuanto cuando se alcanzan niveles en plasma superiores a los 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ son frecuentes las manifestaciones de toxicidad y, por otra parte, parece del todo demostrado que no se consiguen efectos terapéuticos si los niveles plasmáticos de teofilina son inferiores a las 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Dado que la teofilina se emplea a menudo como tratamiento continuado, es importante tener en cuenta cuáles son los factores que influyen en la magnitud de estos niveles plasmáticos.

En primer lugar, hay que tener en cuenta la absorción del prepa-

rado empleado, si se recurre a la vía oral. Contrariamente a lo que se repite a menudo, la teofilina se absorbe bien por vía digestiva, pero pueden crearse problemas por intolerancia local, según el preparado que se emplee. Además existen notables diferencias en el contenido en teofilina según los diversos preparados y, así, mientras la aminofilina contiene un 85 % de teofilina, la cantidad de la xantina en el teofilinato de colina es de alrededor de un 65 % y no sobrepasa el 50 % en el salicilato de teofilina y calcio o en el glicinato de teofilina y calcio. Por otra parte, en la magnitud del pico de niveles influyen, además de la dosis, la capacidad del organismo para «librarse» del producto, es decir, el aclaramiento de la teofilina en el organismo. Este aclaramiento es función tanto del grado de biotransformación y excreción del producto (que se reflejan en lo que se denomina «vida media») como de su distribución en el organismo. A este respecto es importante señalar que la vida media de la teofilina en plasma puede llegar a ser de 30 horas en el prematuro, en tanto que es de 3 a 4 horas en el niño de edad media y en el adulto joven, y que el volumen de distribución oscila entre 0,69 l/kg en el prematuro y 0,24 ó 0,30 l/kg en el niño de edad media o en el adulto joven, respectivamente. Estas diferencias se traducen en variaciones notables en el aclaramiento de teofilina, lo que obliga, en última instancia, teniendo además en cuenta la existencia de notables diferencias interindividuales, a ajustar la dosis a partir de los niveles plasmáticos observados. Por supuesto, la determinación de niveles plasmáticos de teofilina supone un inconveniente para el niño, pero, por fortuna, parece del todo demostrado que los niveles de teofilina en saliva son un fiel reflejo de los niveles en sangre y pueden substituirlos. Por otra parte el médico acostumbrado a recurrir sin reserva a las más complejas técnicas diagnósticas de laboratorio debe quizás empezar a conocer, y hacer uso, de las técnicas de laboratorio destinadas a resolver problemas terapéuticos. Al fin y al cabo, diagnóstico y terapéutica no son, aunque algunos lo nieguen, sino elementos sin solución de continuidad del acto médico.

BIBLIOGRAFIA

- ELLIS, E. F., KOYSOOKO, R., LEVY, G.: Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics*, 58, 542-547, 1976.
- HENDELES, L., WEINBERGER, M., WYATT, R.: A guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Amer. J. Dis. Child.*, 132, 876-880, 1978.
- JACOBS, M. H., SENIOR, R. M., KESSLER, G.: Clinical experience with theophylline: relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. *JAMA*, 235, 1.983-1.986, 1976.
- WEINBERGER, M., HENDELES, L., BIGHLEY, L.: The relation of product formulation to absorption of oral theophylline. *New Engl. J. Med.*, 299, 852-857, 1978.
- WEINBERGER, M., BRONSKY, E. A.: Evaluation of oral broncodilator therapy in asthmatic children. *J. Pediatr.*, 84, 421-427, 1974.
- WYATT, R., WEINBERGER, M., HENDELES, L.: Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma. *J. Pediatr.*, 92, 125-130, 1978.

*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina
Universidad de Bilbao. Lejona (Vizcaya)*