

## Farmacología clínica de la teofilina en el tratamiento del asma

R.Cuena Boy\*/J.M. Honorato Pérez\*/J.R. Azanza Perea\*

### Introducción

La potente acción broncodilatadora de la teofilina se conoce desde hace mucho tiempo y su aplicación en el tratamiento del asma bronquial se realiza a partir de los años 30. Durante mucho tiempo los regímenes de dosificación de este fármaco fueron empíricos, con las consiguientes intoxicaciones en algún caso e ineficacia en muchos otros. A partir de 1949 ha sido posible medir las concentraciones plasmáticas (Cp) de teofilina, proliferando desde entonces los estudios sobre su farmacocinética. En la década de los 70 se ha establecido el rango terapéutico de sus Cp y se han desarrollado una serie de pautas de dosificación que han convertido en mucho más seguro y eficaz el uso de este fármaco.

El objetivo de este artículo es revisar las bases teóricas y los aspectos prácticos del uso de la teofilina en el tratamiento del asma bronquial.

### La teofilina en el tratamiento del asma bronquial

La indicación fundamental de la teofilina es el tratamiento del asma bronquial.

El efecto broncodilatador de la teofilina parece radicar en su acción inhibitoria de la fosfodiesterasa, aumentando el contenido intra-celular de AMPc en la musculatura lisa bronquial produciendo así su relajación. Su efecto beneficioso sobre los cuadros que cursan con dificultad respiratoria también puede deberse a una acción estimulante directa del centro respiratorio, con aumento de la respuesta a la hipoxia e hipercapnia y estímulo de la contractilidad diafragmática.

El cuadro del asma bronquial incluye: inflamación de la mucosa bronquial, aumento de secreciones y bronco-

constricción; la teofilina sólo actúa sobre este último factor, por lo que no siempre la mejoría obtenida con ella es total. Con frecuencia el tratamiento broncodilatador produce una mejoría más importante de la disnea que de los parámetros espirométricos que indican obstrucción. Además el uso de broncodilatadores (teofilina, beta-miméticos) no siempre eleva la PO<sub>2</sub> arterial, pudiendo producirse incluso un efecto paradójico sobre ella ya que estos fármacos parecen alterar las relaciones entre ventilación y perfusión. De hecho hay datos que indican que la teofilina y los beta-miméticos pueden disminuir la respuesta de los vasos pulmonares a la hipoxia.

Para muchos autores la teofilina es el fármaco de elección en la terapéutica de mantenimiento del asma bronquial, mientras que para otros lo son los beta-miméticos, lo cierto es que el uso racional de la teofilina mantiene libres de síntomas a una mayoría de enfermos asmáticos, es más eficaz que el cromoglicato, y al menos tanto como los adrenérgicos, con la ventaja sobre ellos de que no produce taquifilaxia y los pacientes pueden seguir respondiendo plenamente a la teofilina cuando ya han dejado de hacerlo a los beta-miméticos. Por otra parte, la teofilina carece de los importantes efectos secundarios de los corticoides.

Por último es indudable que la teofilina es un fármaco muy eficaz en el tratamiento de la crisis asmática.

### Farmacocinética clínica de la teofilina

La absorción oral es rápida y completa cuando se administra en forma de comprimidos sin cubierta entérica, o como solución (T<sub>max</sub> 1,4±0,4 h y 2±0,3 h respectivamente). Por vía intramuscular se obtienen Cp bajas, y por vía rectal la absorción es errática, salvo en el caso de soluciones.

La teofilina se distribuye siguiendo un modelo bicompartimental (fig. 1), y es en el compartimento periférico donde ejerce su acción terapéutica. Tras un tiempo que oscila entre 30 minutos y 1 hora, después de su admi-

\* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

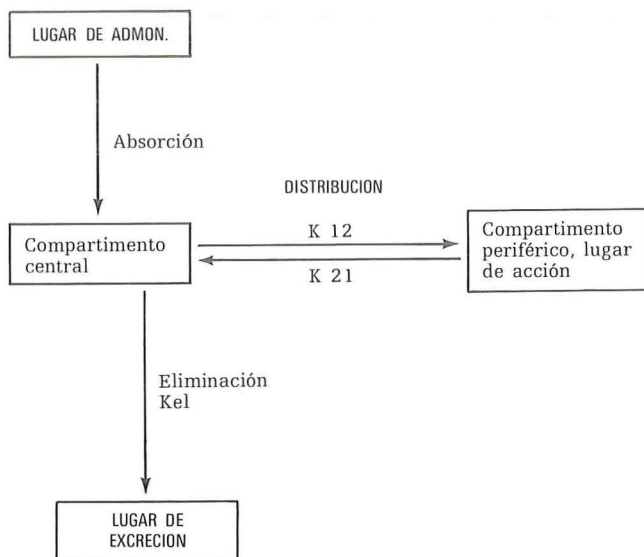


Fig. 1.—Distribución de la teofilina.

nistración intravenosa rápida, la Cp refleja la concentración periférica y se correlaciona con los efectos. La unión a proteínas plasmáticas oscila, dependiendo de los estudios y de los individuos, entre el 30 % y el 83 %, existiendo una pobre correlación entre la fracción fijada y la concentración de albúmina o proteínas totales. Esta unión no es dosis dependiente, disminuyendo en personas mayores de 55 años y prematuros. El volumen de distribución (Vd) de la teofilina es amplio, y por tanto no muy influenciado por la variabilidad de la unión a proteínas plasmáticas, oscila en torno a los 0,5-1/kg, siendo relativamente constante.

La eliminación se realiza fundamentalmente a través de metabolización en el hígado con un coeficiente de extracción hepática de un 10 %, por lo que la metabolización no parece depender del flujo sanguíneo hepático. El aclaramiento metabólico tiene una gran variabilidad individual, siendo ampliamente modificado por una serie de factores que luego se detallarán. En la figura 2 se muestran las vías de metabolización de la teofilina. La 3-metilxantina, aunque de 1 a 5 veces menos potente

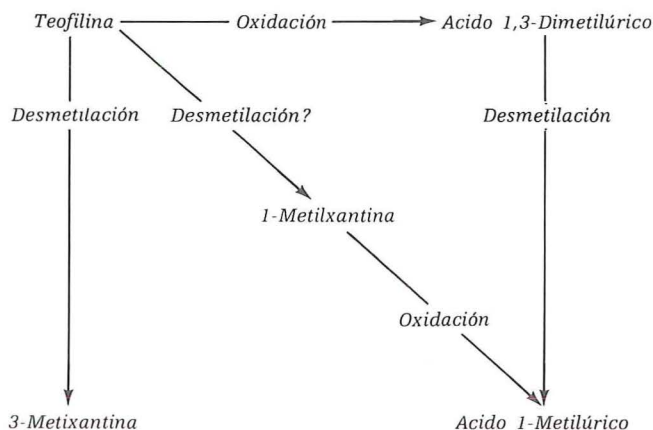


Fig. 2.—Metabolización de la teofilina.

que la teofilina, es activa; este hecho complica en cierto modo la relación nivel plasmático-efecto, sobre todo en caso de insuficiencia renal severa. El aclaramiento renal de la teofilina es pequeño y relativamente constante; únicamente el 7-13 % de la dosis total se elimina de forma inalterada por esta vía. Por la gran variación en la unión a proteínas plasmáticas, y sobre todo, en el aclaramiento hepático, la teofilina tiene una vida media que oscila ampliamente de un enfermo a otro. Por último conviene indicar la posibilidad de que, al menos en algunas personas, el metabolismo de la teofilina puede ser dosis dependiente.

## Factores que alteran la farmacocinética de la teofilina

La absorción por vía oral es más rápida, aunque no más completa, cuando se administra en ayunas, con abundante líquido, o con una comida rica en proteínas, aunque estos factores no parecen tener demasiada trascendencia clínica.

Las variaciones en el aclaramiento hepático de teofilina son las que mayor alteración producen en la relación dosis-Cp; en la tabla I se indican algunos de los factores que modifican la eliminación de teofilina.

Tabla I. FACTORES QUE ALTERAN LA ELIMINACION DE LA TEOFILINA

Factor	Eliminación de teofilina	
	Disminuida	Aumentada
Edad	Prematuro Neonato Mayor de 50 años	
Peso	Obesidad	
Dieta	Metilxantinas Aumento de carbohidratos Pobreza en proteínas	
Fármacos	Macrólidos ¿Teofilina?	¿Fenobarbital?
Enfermedades	Cirrosis, insuf. cardíaca cong., edema ag. pulmón, EPOC "cor pulmonale", neumonía, episodio febril, vacunas anti-virales	
Hábitos		Tabaco Marihuana

En primer lugar existe, entre individuos pertenecientes a grupos homogéneos respecto a los factores que pueden alterar el aclaramiento de teofilina, una amplia variabilidad, posiblemente debida a diferencias genéticamente determinadas, en la tasa de metabolización hepática. Sobre esta variabilidad se superponen una serie de circunstancias:

**Edad.** El aclaramiento de teofilina está disminuido en el prematuro, aumentando progresivamente durante el primer año de vida. Entre los 1 y 9 años es mayor que en el adulto, alcanzando su punto álgido a los 4 años, y disminuyendo después paulatinamente hasta los 12 años, a partir de los cuales el T 1/2 es semejante al de

los adultos. En el anciano, tanto el aclaramiento como el Vd están disminuidos, por tanto el T 1/2 no aumenta demasiado, pero la cantidad total de teofilina que hay en el organismo para una determinada Cp es menor. En la tabla II aparecen los valores medios de T 1/2 en función de la edad.

Tabla II. T 1/2 DE LA TEOFILINA

Edad	T 1/2 (h)
Prematuro.....	30
1 a 4 años.....	3,4
Adulto no fumador.....	8
Anciano.....	7,4

**Dieta.** La metabolización de teofilina disminuye en las personas que siguen una dieta rica en xantinas, mientras que las dietas con abundancia de asados a la brasa, o ricas en proteínas, reducen su T 1/2.

**Tabaco.** En el humo del tabaco existen una serie de sustancias que inducen la metabolización de teofilina; lo mismo sucede con la marihuana. No está claro cuánto tiempo después de dejar de fumar el aclaramiento vuelve a sus valores normales. Se ha visto que dos años después de dejar este hábito, los pacientes presentaban una tasa de metabolización intermedia entre fumadores y no fumadores. En los que consumían menos de 10 cigarrillos al día a las tres semanas de dejar de fumar el aclaramiento era normal. El consumo simultáneo de tabaco y marihuana tiene efectos aditivos.

**Circunstancias patológicas.** El aclaramiento de teofilina está disminuido en muchas enfermedades agudas, con la particularidad de que sus valores se relacionan estrechamente con la evolución clínica de la enfermedad, de forma que una mejoría puede ocasionar niveles infraterapéuticos y un empeoramiento, Cp tóxicas si no se modifican las dosis. Esto sucede en las infecciones virales febriles, neumonías, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva y, posiblemente en el propio asma bronquial. La evolución rápida de muchos de estos cuadros hace que la dosificación de teofilina sea un problema difícil si no se conocen los niveles plasmáticos. En el *cor pulmonale* y las EPOC, probablemente por hipoxia hepática, y en la cirrosis y hepatitis, el aclaramiento de teofilina también está disminuido. En la insuficiencia renal grave puede acumularse el metabolito activo 3-metilxantina.

**Otros fármacos.** Los antibióticos macrólidos, en especial la triacetiloleandomicina y la eritromicina, disminuyen la eliminación de teofilina. Lo mismo sucede, aunque con menor intensidad, con la cimetidina, el alopurinol a dosis altas, el propranolol y la vacuna antigripal. Algunos fármacos, como el fenobarbital, aceleran el metabolismo de la teofilina, sin embargo ello no tiene gran trascendencia clínica.

El problema que origina todas estas circunstancias es que alteran la eliminación de teofilina en una cuantía muy variable, y por lo tanto escasamente predecible, por eso, si bien es cierto que habrá que tener en cuenta todos estos factores a la hora de establecer las pautas de dosificación, también lo es que no se podrá hacer de una manera muy exacta si no se cuenta con la determinación de las Cp.

## Margen terapéutico de la teofilina

Se ha comprobado que existe una correlación directa entre la mejoría de los síntomas asmáticos, CV y FEV<sub>1</sub>, con el logaritmo de las Cp, cuando éstas oscilan entre 10 y 20 µg/ml, pudiendo haber efectos a partir de los 5 µg/ml. Por otra parte, es poco frecuente la aparición de toxicidad grave cuando las Cp están dentro de estos límites. Estos hechos, unidos a que la variabilidad de la relación Cp-efecto es mucho menor que la de la relación dosis-Cp, han hecho que el ideal del tratamiento con teofilina sea, precisamente, mantener la Cp dentro de este margen terapéutico.

No hay que olvidar que, debido al modelo bicompartimental al que se ajusta la cinética de la teofilina, y a que su lugar de acción está en el compartimento periférico, cuando se administra por vía i.v. en 15-20 minutos, la Cp sólo se correlacionará con los efectos a partir de la fase postdistributiva; es decir, los efectos no alcanzarán su mayor eficacia hasta pasados 15 minutos de la inyección. De esto se deduce también la relativa inutilidad de administrar la teofilina en forma más rápida con el fin de conseguir un efecto más precoz.

La mayoría de los estudios indican que la respuesta broncodilatadora sigue estrechamente a las Cp, de forma que es necesario mantener una Cp dentro del rango terapéutico en todo momento.

## Toxicidad de la teofilina

La teofilina puede producir reacciones adversas no relacionadas con la Cp y consistentes en: insomnio, irritabilidad, nerviosismo e intolerancia digestiva; este tipo de reacciones surge al comienzo del tratamiento, apareciendo pronto tolerancia, y se pueden evitar comenzando con dosis pequeñas, aumentándolas cada dos o tres días, hasta llegar a la dosis ideal, y también utilizando distintas sales y preparados comerciales a fin de encontrar el que mejor sea tolerado por el paciente. Estos fenómenos sólo persisten en el 5 % de los adultos y el 1 % de los niños, siendo necesaria en estos casos una terapéutica alternativa.

Hay otro grupo de efectos tóxicos que están en relación con los niveles elevados de teofilina, y que incluyen trastornos digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis), neurológicos (cefalea, irritabilidad, vómitos centrales, temblor, insomnio, convulsiones generalizadas, opistotonos, coma), cardíacos (taquicardia, arritmias, paro cardíaco). Las convulsiones suelen preceder a la muerte, y cuando aparecen, la mortalidad es de un 50 %. Los fenómenos tóxicos más frecuentes, sobre todo con Cp mayores de 20 µg/ml, y raros con Cp menores de 13 µg/ml, son irritabilidad, taquicardia, molestias digestivas e insomnio. Sin embargo, la terapéutica no puede guiarse por la aparición de signos menores de toxicidad, pues al menos en el 50 % de los casos las convulsiones no van precedidas por otras manifestaciones. También hay que indicar que los niños toleran mejor las Cp altas que los adultos.

Es importante tener en cuenta que muchos de los síntomas de toxicidad por teofilina también lo son de las propias enfermedades para las que ésta se utiliza. Así, la taquicardia y la ansiedad, por ejemplo, son manifestaciones frecuentes en los enfermos asmáticos y de las EPOC, en los niños las causas de un vómito pueden ser múltiples, etc. Por otra parte, los fármacos que se utilizan concomitantemente con la teofilina para tratamiento del asma bronquial, pueden producir fenómenos

adversos difícilmente distinguibles de los de la teofilina, por ejemplo: la taquicardia inducida por simpaticomiméticos, etc. En todos estos casos únicamente conociendo las Cp se podrá determinar si algún síntoma es un efecto tóxico, de intolerancia, o si se debe a la enfermedad o terapéutica asociada.

Un aspecto práctico muy importante es administrar siempre las dosis i.v. de choque a través de una vena periférica y en un tiempo no menor de 15-20 minutos; no hacerlo así, aparte de su inutilidad para obtener un resultado precoz, es correr el riesgo de que las Cp altas que se alcanzan antes de la distribución del fármaco puedan originar arritmias y convulsiones graves.

Por último, la inyección i.m. de teofilina es muy dolorosa y su administración rectal puede ocasionar proctitis.

## Dosificación de la teofilina

### Crisis asmática aguda

En este caso es necesario administrar una dosis inicial (Di) que produzca rápidamente Cp terapéuticas. La Di viene determinada por el volumen de distribución que como se ha dicho, es relativamente constante (unos 0,5 l/Kg) cada mg/Kg en la dosis de teofilina supondrá un aumento de 2 µg/ml en la Cp, y con una Di de 5 a 7,5 mg/Kg se obtendrán Cp mayores de 10 µg/ml en el 95 % de los pacientes. La vía de elección en este caso es la intravenosa en 20 minutos, pero también por vía oral con comprimidos no cubiertos, o con soluciones rectales u orales, se puede yugular una crisis asmática.

Antes de administrar la dosis inicial hay que asegurarse de que el paciente no esté tomando previamente teofilina y si no es así, reducir la Di a la mitad. En los obesos la Di se calculará utilizando el peso ideal, en los ancianos es prudente usar una Di baja (menor Vd), y en los niños pequeños suele ser necesaria una Di alta.

La Di se seguirá inmediatamente de una dosis de mantenimiento (Dm) que sustituya al fármaco que se vaya eliminando. Si a las 2 horas de administrar la Di y de comenzar con la Dm los efectos no son evidentes, se puede administrar en 20 minutos el 50 % de la Di, a la vez que se continúa con la Dm.

La cuantía de la Dm es variable pues depende de la eliminación de teofilina; en la tabla III se indican las Dm actualmente recomendadas; en algunos pacientes estas Dm pueden ser excesivas, por lo que no se recomienda mantenerlas más de 12-24 horas sin determi-

Tabla III. Dm DE TEOFILINA PARA CONSEGUIR UNAS Cp DE 10 µg/ml

	Tasa de infusión de teofilina mg/Kg/h
Neonato .....	0,5
Menor de 1 año (1).....	0,2 - 0,8
1 a 9 años.....	0,85
Mayor de 9 años y adulto fumador .....	0,65
Adulto no fumador .....	0,4
Descompensación cardíaca o patología hepática .....	0,2

(1) El aclaramiento de teofilina aumenta durante el primer año de vida.

nar la Cp. Si no se puede determinar la Cp no se debe pasar de 1000 mg/24 h. La pauta de elección para la Dm es la infusión endovenosa continua, aunque también se puede administrar en intervalos de 1 a 6 horas, con el inconveniente de una mayor oscilación en la Cp.

En el obeso la Dm se calculará en función del peso ideal, en el anciano se reducirá en un 25 %. La Dm no debe aumentarse antes de 24 horas de su inicio, pues hasta entonces no se alcanza el equilibrio estacionario, y por tanto el efecto máximo.

### Tratamiento crónico del asma

Fuera de la crisis asmática la vía de administración será oral y, como en el caso de la Dm intravenosa, la cantidad de teofilina que necesitará cada paciente vendrá determinada por su aclaramiento del fármaco. Existe por tanto una gran variabilidad en la dosis oral; en la tabla IV se indican las dosis recomendadas. Para evitar la aparición de reacciones adversas no Cp dependientes y efectos secundarios, es conveniente comenzar con la mitad de la dosis estándar e ir aumentándola en un 25 % cada tres días, hasta llegar a la dosis recomendada, o bien, hasta que aparezcan fenómenos tóxicos,

Tabla IV. DOSIS DE TEOFILINA EN EL TRATAMIENTO ORAL DE MANTENIMIENTO

	mg/Kg/Día de teofilina
Neonato.....	4
1 a 9 años.....	24
9 a 12 años.....	20
12 a 16 años .....	18
Mayor de 16 años.....	13
Adulto fumador .....	18
Adulto no fumador .....	10
Insuf. cardíaca cong. ....	2-8
Edema ag. de pulmón.....	2-8
"Cor pulmonale" .....	2-8
Hepatitis, cirrosis.....	2-5

en cuyo caso no se administrará la dosis siguiente y se volverá a la dosis máxima que previamente ha sido bien tolerada.

Las dosis recomendadas en la tabla IV pueden originar Cp mayores de 20 µg/ml en un 20 % de los pacientes, y sólo el 50 % de ellos tendrá Cp entre 10 y 20 µg/ml, por ello se debe determinar la Cp en el equilibrio estacionario (tras 2-3 días con la dosis final), para hacer un último ajuste.

El intervalo ideal de dosificación es de 4-6 horas, sobre todo en los niños y adultos fumadores, y en algunos ancianos. En los obesos se utilizará el peso ideal para calcular la dosis; y por presentar mayor T 1/2, la teofilina se puede administrar cada 8 horas.

### Control de la dosificación de teofilina

La única manera de obtener de la teofilina el máximo de eficacia y seguridad es la determinación de los Cp con el fin de controlar la dosificación.

Las razones para ello son: la mala relación dosis-Cp, lo que impide establecer pautas estándar de dosificación suficientemente seguras y eficaces; el estrecho

margen terapéutico, unido a la necesidad de utilizar con frecuencia  $C_p$  cercanas al límite superior del rango terapéutico; el uso profiláctico que se hace en ocasiones de este fármaco, con lo que puede ser difícil determinar si el buen estado clínico de un paciente se debe a él o no, pudiendo en este caso prescindir del tratamiento; la inespecificidad de sus síntomas de toxicidad, y la dificultad de determinar si un fracaso terapéutico se debe a una dosis insuficiente, teniendo en cuenta que es peligroso en estos casos elevar a ciegas la dosificación de teofilina.

## Asociaciones

No hay justificación racional para la asociación de teofilina con otros fármacos en el mismo preparado. Este tipo de presentación impide individualizar la dosis de teofilina, por lo que si está indicado algún otro fármaco éste debe administrarse por separado. La asociación con sedantes, además de ser inútil, puede deprimir el centro respiratorio; en ello se incluyen los antihistamínicos. El tratamiento simultáneo con efedrina provoca un sinergismo tóxico, sin aumentar el efecto terapéutico. Tampoco se obtienen ventajas asociando cromoglicato.

Únicamente la terapia concomitante con teofilina y beta-2-miméticos parece aportar ventajas, en el sentido de producirse una potenciación broncodilatadora sin aumentar los efectos secundarios, pudiendo utilizarse los simpaticomiméticos por vía oral o inhalatoria y la teofilina por vía oral, con menores dosis de ambos fármacos y, por tanto, menor toxicidad.

## Sales y derivados de la teofilina

El estrecho margen terapéutico de la teofilina y la dificultad que existe para su uso por algunas vías de administración, ha originado la búsqueda de otras sustancias que careciesen de estos problemas. Así han surgido dos grupos claramente distintos: las sales de teofilina y los derivados de la misma (tabla V).

Tabla V. SALES Y DERIVADOS DE LA TEOFILINA

Sal de teofilina	% de teofilina anhidra
Aminofilina (Etilendiaminoteofilina) .....	75-85 %
Teofilina monoetanolamina .....	75 %
Oxitrifilina (Teofilinato de colina).....	65 %
Glicinato sódico de teofilina .....	50 %
Salicilato cálcico de teofilina.....	48 %

Derivados de la teofilina: difilina, proxifilina, etamifilina (solufilina)

Las sales de teofilina son, desde todos los puntos de vista, idénticas a la teofilina; su principio activo es ésta, y su biodisponibilidad en términos de teofilina anhidra es la misma. Las posibles ventajas que aportan son: la posibilidad de uso intra-venoso, ya que la teofilina es demasiado insoluble en agua para ser administrada por esta vía, y la mejor tolerancia digestiva que algunos pacientes presentan a estas sales. Sin embargo, existen varios problemas asociados con la utilización de estas

sustancias: así, por ejemplo, la etilendiamina puede provocar reacciones alérgicas, pero lo más importante es quizás la confusión que se produce por la superabundancia de productos, añadido al hecho de que no se suele indicar en los preparados comerciales el contenido en teofilina anhidra de estas sales, lo que puede originar

Tabla VI. PREPARADOS COMERCIALES

Nombre comercial	Presentación	Dosis/Unidad	Composición
Corfilamín	Comprimidos	100 mg	Aminofilina
	Inyectables	260 mg	Aminofilina
	Supositorios	360 mg	Aminofilina
Cholecyl	Grageas	100 mg	Teofilinato de colina
Eufilina	Comprimidos	100 mg	Aminofilina
	Supositorios	360 mg	Aminofilina
	Ampollas I.M.	360 mg	Aminofilina
	Ampollas I.V.	240 mg	Aminofilina
Godafilin	Supositorios	300 mg	Aminofilina
	Tabletas	100 mg	Aminofilina
	Solución	26,6 mg/5 ml	Teofilina
Teolixir	Solución	80 mg/15 ml	Teofilina (Alcohol)

serios problemas a la hora de su dosificación. En definitiva, estas sustancias sólo deberán utilizarse para el tratamiento por vía intravenosa, y en los pacientes que no toleran la teofilina oral.

En cuanto a los derivados de la teofilina hay que tener en cuenta que por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, son fármacos distintos a la teofilina, actuando como tales en el organismo, sin liberar teofilina. Su uso no ofrece ventajas y sí alguna desventaja: su potencia broncodilatadora es de 10 a 15 veces menor que la de la teofilina y no tienen rango terapéutico definido ni pautas de administración establecidas, con lo que su uso y eficacia no son controlables. Se han introducido en el mercado alegando una mejor tolerancia digestiva, pero muy probablemente, comparados con dosis equipotentes de teofilina, tampoco ofrezcan mejoras en este sentido.

## Preparados comerciales

Como ya se ha dicho, los datos actuales no justifican la asociación, en un mismo preparado, de teofilina con otros fármacos, ni el uso de sus derivados. En la tabla VI se indican los preparados de teofilina y sus sales.

La absorción de las soluciones orales es buena, siendo el  $T_{max}$  de una hora y treinta minutos aproximadamente: el alcohol que hay en alguna de ellas no es necesario, pudiendo incluso contribuir a su intolerancia digestiva. La  $C_{max}$  de los comprimidos sin cubierta se alcanza hacia las dos horas y su absorción es completa. En el caso de las tabletas con cubierta entérica la  $T_{max}$  es de tres a seis horas. La fracción de absorción varía con el preparado. En España sólo hay un preparado de liberación retardada, pero desgraciadamente es una asociación con fenobarbital y efedrina. La existencia de preparados de liberación retardada es interesante, dado que el  $T_{1/2}$  corto de la teofilina en los niños obliga a administrarla cada 4-6 horas y en muchos casos el

intervalo se acorta durante el día y se alarga por la noche, apareciendo toxicidad al anochecer y síntomas asmáticos por la mañana; por otra parte, la docilidad terapéutica puede mejorar al disminuir el número de administraciones diarias.

El uso de supositorios de teofilina no es recomendable. Si se desea utilizar esta vía (vómitos, etc.) pueden usarse ampollas de aminofilina diluidas en 5-10 ml de agua, siendo la absorción de un 85 %.

## Bibliografía

1. Armijo Simón JA. *El papel de la teofilina en la terapéutica moderna del niño asmático*. Ponencia presentada en la V Reunión de la Sección de Inmunología y Alergia Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría, 9 Sept. 1981.
2. Hendeles L y Weinberger M. *Poisoning Patients with intravenous Theophylline*. American Journal of Hospital Pharmacy 37, 49, 1982.
3. Hendeles L, Weinberger M y Wyatt R. *Guide to Oral Theophylline Therapy for the Treatment of Chronic Asthma*. American Journal of Diseases of Children 132, 876, 1978.
4. Mitenko PA y Ogilvie RI. *Rational Intravenous Doses of Theophylline*. The New England Journal of Medicine 289, 600, 1973.
5. Ogilvie RI. *Clinical Pharmacokinetics of theophylline*. Clinical Pharmacokinetics 3, 267, 1982.
6. Ogilvie RI. *Monitoring Plasma Theophylline concentrations*. Therapeutic Drug Monitoring 2, 111, 1980.
7. Svedmyr K. *Effects of Oral Theophylline Combined with Oral and Inhaled B2-Adrenostimulants in Asthmatics*. Allergy 37, 119, 1982.
8. Svedmyr K, Mellstrand T y Svedmyr N. *A Comparison between effects of Aminophylline, Proxiphylline and Terbutaline in Asthmatics*. Scandinavian Journal of Respiratory Diseases (sup 1.) 101, 1977.
9. Svedmyr K, Mellstrand T y Svedmyr N. *Bioavailability of Theophylline from Three Different Tablets in Asthmatic Patients and Their Bronchodilating Effects in Combination with Terbutaline Inhalation*. Allergy 37, 111, 1982.
10. Wilson AF, McPhillips JJ. *Pharmacological Control of Asthma*. Ann Rev Pharmacol Toxicol 18, 541, 1978.

## COLECCION CIENCIAS MEDICAS

# LIBROS DE MEDICINA

### TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA TRANSPOSICION COMPLETA DE LAS GRANDES ARTERIAS

Jesús M.º Herreros y Ramón Arcas  
1982. ISBN 84-313-0731-5 264 págs. 1.900 ptas.

### FUNDAMENTOS DE MICROBIOLOGIA

Alice Lorraine Smith  
Versión española: Ramón Díaz  
1980. ISBN 84-313-0666-1 916 págs. 3.500 ptas.

### ATLAS DE HISTOPATOLOGIA

R. C. Curran  
1979. ISBN 84-313-0613-0 108 págs. 3.500 ptas.

### CARDIOLOGIA

Ayres & Gregory  
1978. ISBN 84-313-0501-0 704 págs. 3.000 ptas.

### FUNDAMENTOS DE QUIMICA ORGANICA

(Para médicos y biólogos)  
Esteban Santiago y Félix M. Goñi  
1977. ISBN 84-313-0238-0 312 págs. 1.000 ptas.

### LESIONES DEL CARTILAGO DE CRECIMIENTO

José Cañadell y cols.  
1976. 264 págs. 900 ptas.

### PROTOCOLOS TERAPEUTICOS DEL CANCER

Comisión de Oncología de la Clínica Universitaria de Navarra  
1981. ISBN 84-313-0724-2 360 págs. 1.750 ptas.

### ANTIINFECIOSOS EN LA PRACTICA MEDICA

R. Martí Massó, J. Honorato y J. R. Azanza  
1981. ISBN 84-313-0699-8 298 págs. 1.600 ptas.

### TECNICAS DE MICROCIROLOGIA

José M.º Serra Renom y José Cañadell  
1979. ISBN 84-313-0582-7 100 págs. 550 ptas.

### ATLAS DE PATOLOGIA MACROSCOPICA

R. C. Curran y E. L. Jones  
1978. ISBN 84-313-0511-8 148 págs. 3.500 ptas.

### QUIMICA FARMACEUTICA EN PROBLEMAS

Antonio Monge  
1977. ISBN 84-313-0481-2 336 págs. 1.500 ptas.

### EMBRIOLOGIA (Humana)

Luis María Gonzalo y José Ullán  
1976. ISBN 84-313-0061-2 220 págs. 1.800 ptas.

### FISIOLOGIA CLINICA CARDIO-RESPIRATORIA

Diego Martínez Caro  
1974. ISBN 84-313-0347-6 Rúst.: 600 ptas.  
107 gráficos 136 págs. Tela: 850 ptas.



**EUNSA**

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.  
Plaza de los Saucos, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850\*  
BARAÑAIN-PAMPLONA (ESPAÑA)