

Efecto analéptico de la naloxona

M.^a E. Carreira-Monteiro* / J. Jiménez-Vargas*

RESUMEN

En investigaciones experimentales en perros se estudia el efecto de la naloxona sobre la respiración espontánea, la respuesta al CO₂, y la respuesta apnéica a la excitación de la laringe.

Se demuestra que el fármaco aumenta el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y el volumen minuto, y aumenta también la respuesta al CO₂ en condiciones normales. La pausa apnéica provocada por estimulación de la laringe disminuye. Se incluye resumen del estudio estadístico en los distintos grupos de experiencias.

Introducción

Las investigaciones sobre neurotransmisores centrales han contribuido al conocimiento del control de la respiración, y han tenido aplicaciones prácticas diversas en el tratamiento farmacológico de casos de apnea o hipoventilación de origen central^{1, 2}. Uno de los fármacos más sugestivos en este sentido es la naloxona^{3, 4, 5, 6, 7}. Han sido numerosos los trabajos acerca de su influencia sobre el centro respiratorio^{8, 9, 10, 11, 12, 13}. Por su acción bloqueante de receptores opiáceos, la activación respiratoria que produce se atribuye a supresión de fenómenos de inhibición central.

Los analépticos pueden producir estimulación respiratoria, por acción directa sobre neuronas del centro respiratorio, por facilitación de la transmi-

sión sináptica en vías aferentes excitadoras, o por bloqueo de sinapsis inhibitoras, entre otras posibles acciones centrales². La naloxona probablemente actúa, en general, por inhibición de sinapsis endorfinicas inhibitoras.

Como introducción al estudio de un efecto analéptico es oportuno empezar con una breve referencia a los aspectos del control de la respiración que tienen aplicación al estudio de estimulantes centrales. La teoría más actual^{14, 15}

supone que la actividad básica se origina en neuronas que constituyen un generador central de impulsos inspiratorios, acoplado a un mecanismo interruptor que inhibe periódicamente la actividad de las neuronas inspiratorias. En la figura 1, modificada de von Euler¹⁵, se representa esquemáticamente el generador central. Así, la alternancia rítmica se sitúa en el mismo mecanismo de control de la inspiración, y se descarta la oscilación reci-

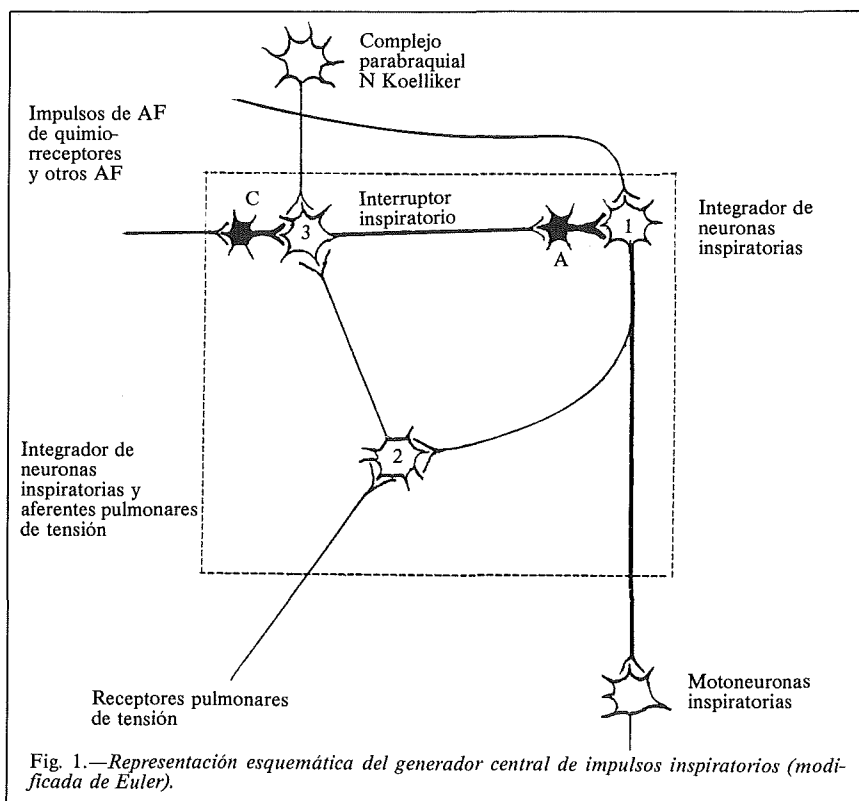


Fig. 1.—Representación esquemática del generador central de impulsos inspiratorios (modificada de Euler).

* Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

proca entre neuronas inspiratorias y espiratorias. Hay otros grupos neuronales, en muy diversas localizaciones, que participan en el control respiratorio, cuya función, según esta teoría, se ejerce sobre la actividad básica del generador inspiratorio bulbar. Es una hipótesis que contribuye a la interpretación de acciones farmacológicas centrales, aunque no resuelve todos los problemas, y el funcionalismo del centro respiratorio realmente carece todavía de una explicación que pueda aceptarse de modo general. Pero, admitido lo fundamental de la teoría del generador inspiratorio, es correcto diferenciar, aunque quizá con excesiva simplificación, por una parte, la descarga inspiratoria central dependiente de los factores, por decirlo así, estrictamente normales de la regulación; y, por otra parte, la ritmicidad, cuyos cambios obedecen a muy diversas influencias aferentes sobre el centro bulbar. La activación inspiratoria es el aspecto de más interés en relación con el estudio experimental de fármacos analépticos.

En este trabajo, que es parte de un trabajo más extenso, exponemos resultados de investigaciones experimentales sobre efectos de la naloxona en la respiración normal, y en la inhibición respiratoria por estimulación de la laringe.

Material y métodos

Las experiencias se han realizado en 50 perros anestesiados con tiobarbital, a la dosis de $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, en inyección intravenosa, no empezando los ensayos experimentales hasta la recuperación de esta primera dosis.

En polígrafo Beckman, se registraron las gráficas necesarias para el estudio de las respuestas respiratorias, por medio de los datos que se detallan en el capítulo siguiente. El neumotacograma, NTG, se registró por medio de neumotacógrafo de Fleisch, separando en la mayoría de las experiencias el NTG de la inspiración y de la espiración, por medio de un dispositivo de dos válvulas, lo cual facilita la obtención del volumen inspiratorio por integración de los valores de flujo de la inspiración, y tiene ventajas para la respiración de mezclas de CO_2 . El electromiograma abdominal, EMGA, se obtuvo con electrodos implantados en el músculo oblicuo externo del abdomen. Con el objeto de seguir el estado del animal en el curso de la experiencia, se registró presión arterial con cánula en la femoral y ECG.

En el estudio estadístico, los procedimientos de cálculo realizados se han adaptado a las características de las variables. En todos los casos se ha tenido en cuenta el error por distinta

reactividad de los animales componentes de la muestra. Se hizo análisis de la varianza de dos vías. Se calculó también la probabilidad de las diferencias como dato complementario, en ocasiones único, por exigirlo la distribución de los datos a estudiar. En algún caso, teniendo en cuenta la distribución bi o multimodal objetivada en el histograma —datos agrupados según la ley estadística que establece el número de clases en función del tamaño de la muestra—, se extrajeron en tal cálculo los valores basales extremos de las respuestas correspondientes, eliminando así el máximo error por peso excesivo de estos subgrupos. En los casos que lo exige la distribución, se trata la muestra como bimodal, separando las submuestras de acuerdo con la metodología estadística. No se han utilizado para el estudio estadístico aquellos datos de diversas gráficas que por el aspecto de los trazados, o por diversos imponderables de la experiencia, parecían afectados por diversas causas de error.

Resultados

Efecto de la naloxona sobre el centro respiratorio

En las experiencias orientadas al estudio de los efectos de la naloxona sobre la respiración espontánea en situación de reposo, y sobre la respiración en CO_2 , se determinaron los siguientes datos: volumen corriente, midiendo el volumen inspirado (Vi), frecuencia respiratoria, volumen minuto, tiempo de la inspiración (Ti), tiempo total del ciclo (Tt) y cocientes Vi/Ti y Ti/Tt.

El cociente Vi/Ti se influye principalmente por la actividad inspiratoria central. El cociente Ti/Tt representa la ritmicidad, por lo que sus variaciones —varíe o no la frecuencia— indican cambios en el mecanismo central del

ritmo respiratorio. Cambios en la frecuencia, sin modificación del cociente, indican que no se ha producido efecto cualitativo en el control de la alternancia rítmica. Según esto, todo desplazamiento de Vi/Ti sin variación de Ti/Tt —o cambio proporcionalmente menor— podría tomarse como índice de efecto predominante sobre la actividad inspiratoria central. Partiendo de este esquema, las diferencias relativas entre los parámetros estudiados las interpretamos como predominio de acción sobre uno u otro de los dos tipos fundamentales de actividad central.

En esta valoración de los efectos de la naloxona en respiración espontánea, se compararon los datos registrados a los 3 minutos de la inyección i.v. de naloxona, con los obtenidos inmediatamente antes de la inyección.

En situación de reposo, con dosis de naloxona de $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, los parámetros que representan un efecto global sobre la ventilación pulmonar experimentan cambios no significativos, aunque en algunos casos muy manifiestos (Fig. 2).

La inyección i.v. de naloxona a dosis de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ produce cambios estadísticamente muy significativos: aumento de frecuencia respiratoria, volumen inspirado, volumen minuto, y cociente Vi/Ti; y disminución de Ti.

El cociente Ti/Tt no presenta cambios significativos.

El efecto es inmediato a la inyección, alcanza un máximo en 3 ó 4 minutos, y empieza a disminuir entre 15 y 20 minutos. Con frecuencia, la inyección va seguida de una fase de excitación, registrándose descargas de movimientos respiratorios con fuertes contracciones espiratorias. A veces, en una hora ha vuelto a los valores anteriores a la inyección, y en la mayoría de los casos persiste más tiempo con una duración residual difícil de precisar. Los datos del estudio estadístico se resumen en la tabla I.

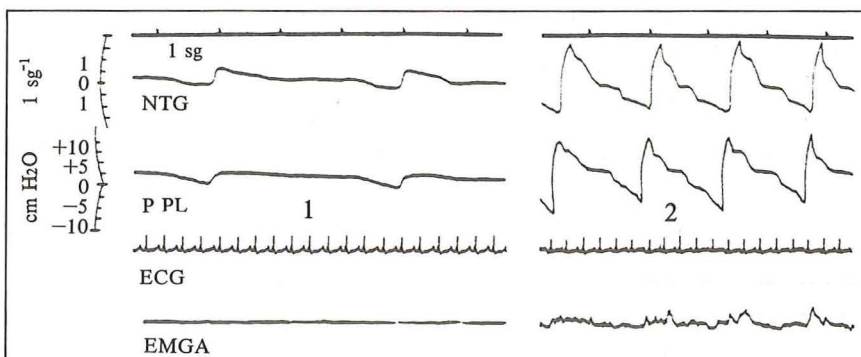


Fig. 2.—Efecto de la naloxona, a la dosis de $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. NTG, neumotacograma. P PL, presión pleural. ECG, electrocardiograma. EMGA, electromiograma abdominal. 1) Respiración tranquila de control antes de naloxona. 2) A los 3 minutos de la inyección i.v. de naloxona a la dosis de $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Se registra actividad espiratoria EMGA y presión pleural positiva en la espiración. Aumento claro de amplitud y frecuencia respiratoria.

Tabla I. NALOXONA EN RESPIRACION ESPONTANEA

	Valores medios	
	Control	Naloxona
Frec. resp. (por min)	63	74
Vi (ml)	104,5	140
V min ($l \cdot \text{min}^{-1}$)	6,4	10,36
Ti (s)	0,62	0,47
Vi/Ti	217	394
Ti/Tt	0,56	0,53

Resumen estadístico					
	Número perros	F	p	t_d	p
Frecuencia respiratoria	46	12,56	<0,01**	3,6	<0,01** ↑
Volumen corriente (Vi)	30	15,71	<0,01**	3,98	<0,01** ↑
Volumen minuto	30	18,87	<0,01**	4,36	<0,001***↑
Tiempo inspiratorio (Ti)	30	12	<0,01**	3,55	<0,01** ↓
Cociente Vi/Ti	19	18,65	<0,01**	4,32	<0,001***↑
Cociente Ti/Tt	30	1,08	>0,05	1,37	>0,05 no cb

cuencia. Como no hay cambio de volumen corriente y Ti se acorta, aumenta el cociente Vi/Ti. Así, la inspiración se hace más rápida, sin cambio en el cociente Ti/Tt, es decir, sin cambio en la ritmicidad.

La diferencia en la respuesta al CO₂ en las dos condiciones que se comparan, sugiere que la naloxona actúa principalmente acelerando el mecanismo interruptor de la inspiración. Sin embargo, hay un efecto espiratorio que sugiere una interpretación en relación con la función del generador inspiratorio, que más adelante se comenta.

Efecto de la naloxona sobre la respuesta apneica al estímulo de la laringe

La respuesta al estímulo de las cuerdas vocales comprende tres componentes: apnea, constricción de la glotis y bradicardia. El efecto apneico se produjo aplicando sobre las cuerdas vocales un breve estímulo mecánico con una escobilla de cerdas de pincel, de igual duración en todos los ensayos de una misma experiencia ¹⁶.

Los tres componentes se modifican por la naloxona aunque no en la misma proporción: se acorta la fase apneica, disminuye la intensidad de la constric-

Efectos de la naloxona sobre la respuesta al CO₂ en respiración espontánea de reposo

En estas experiencias, el animal recuperado de la anestesia respira una mezcla de CO₂ al 5 % en O₂, en circuito abierto, con un sistema de dos válvulas, durante 7 minutos. Transcurrido un intervalo de 15 minutos respirando aire, lo suficiente para la recuperación total, se inyecta naloxona i.v. en 30 segundos. A los 5 minutos de la inyección, se repite la respiración con CO₂ del mismo modo que en el primer ensayo. Los datos utilizados en el análisis de los resultados corresponden a los trazados obtenidos inmediatamente antes de la respiración en CO₂ en cada una de las dos pruebas, y a los 5 minutos de estar respirando CO₂.

El resultado básico de esta serie de experiencias es que la inyección i.v. de naloxona a la dosis de 200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ aumenta la respuesta al CO₂. Los datos del estudio estadístico se resumen en la tabla II.

Como se puede ver en esta tabla, el cambio producido por la respiración en CO₂ después de naloxona, comparativamente con la respiración en CO₂ de control, se caracteriza por aumento de volumen minuto, estadísticamente significativo, debido a aumento de fre-

Tabla II. NALOXONA MAS CO₂ COMPARATIVAMENTE CON CO₂

	Valores medios	
	CO ₂	Nx-CO ₂
Frec. resp. (por min)	50	60
Vi (ml)	196	207
V min ($l \cdot \text{min}^{-1}$)	9	12
Ti (s)	0,71	0,58
Vi/Ti	286	395
Ti/Tt	0,48	0,47

Resumen estadístico					
	Número perros	F	p	t_d	p
Frecuencia respiratoria	20	11,62	<0,01**	3,41	<0,01** ↑
Volumen corriente (Vi)	20	0,4	>0,05	0,67	>0,05 no cb
Volumen minuto	20	7,24	<0,05*	2,68	<0,05* ↑
Tiempo inspiratorio (Ti)	20	13,78	<0,01**	3,68	<0,01** ↓
Cociente Vi/Ti	20	27,35	<0,01**	2,97	<0,01** ↑
Cociente Ti/Tt	20	0,01	>0,05	0,12	>0,05 no cb

Tabla III. EFECTO DE LA NALOXONA SOBRE LA INHIBICIÓN INSPIRATORIA POR ESTIMULO DE LA LARINGE

	Valores medios	
	Antes de naloxona	Después de naloxona
Pausa apneica	5,91 s	4,6 s

Resumen estadístico					
	Número perros	F	p	t _d	p
Tiempo de pausa apneica	41	17,5	<0,01**	4,96	<0,001**

ción de la glotis, y se hace menor el retardo de frecuencia cardíaca.

En la valoración del efecto de la naloxona, se midió la pausa apneica. Para cuantificar la respuesta, se tomó como fase apneica la disminución o supresión de la actividad inspiratoria inmediata a la acción mecánica sobre las cuerdas, midiendo el tiempo en segundos, entre el momento de iniciar la acción mecánica sobre la laringe y la primera inspiración normal después de la estimulación. El acortamiento es muy significativo (Tabla III).

Discusión

Los efectos respiratorios que produce la naloxona en respiración espontánea representan una activación de los diversos componentes del centro respiratorio. De las características de estos efectos se infiere que la acción predominante se ejerce sobre el control de la inspiración; y es como una activación de las neuronas centrales determinantes del volumen inspiratorio y la rapidez de la inspiración. Estos efectos demuestran que la naloxona se comporta como fármaco analéptico.

Atendiendo a lo que predomina en los resultados se podría pensar —siguiendo la teoría del generador inspiratorio— que la naloxona desciende el umbral del interruptor de la inspiración, lo cual, podría explicarse por facilitación neuronal, dependiente a su vez de la supresión de una inhibición. Partiendo del esquema de la figura 1, es posible hacer una sugerencia hipotética para situar las neuronas inhibitoras (Fig. 3). En esta figura se representa una neurona, A, intercalada en la vía específica de la inhibición periódica de las neuronas del generador inspiratorio, suponiendo que es de transmisor no endorfinico, por lo que quedaría excluida de la acción bloqueante de la naloxona. Se supone la

existencia de otras neuronas inhibitoras —B, C, D, E, F— endorfinicas. La neurona C, en la vía aferente de los quimiorreceptores, modularía, con una inhibición tónica, la descarga de la neurona 3 del interruptor. La neurona B constituiría un feed-back corto, amortiguador de la excitación del interruptor por las descargas convergentes en la neurona 2. La neurona D formaría también un feed-back corto, amortiguador de la neurona 1, base de la descarga inspiratoria.

En condiciones normales, el estímulo de quimiorreceptores por el CO₂ provocaría dos descargas en paralelo, produciendo dos efectos que se sumarían: estímulo de la neurona 1 del integrador inspiratorio; y, además, inhibición de la neurona 3 del interruptor inspiratorio. Así se explicaría que todo

aumento de concentración de CO₂ aumentase el volumen inspirado sin cambio en la frecuencia.

El efecto de la naloxona, produciendo inspiraciones de más volumen y más rápidas, se explicaría suponiendo un bloqueo de la neurona C por la naloxona, que suprimiría un factor de inhibición del interruptor; y suponiendo, también, un bloqueo de la neurona B, que eliminaría un factor amortiguador de las descargas excitadoras del interruptor. La resultante sería facilitación de la acción del interruptor, que alcanzaría el nivel de descarga necesario para terminar la inspiración en un tiempo más breve. Para explicar el aumento de volumen inspiratorio, en el esquema se representa arbitrariamente otra neurona endorfinica, D, amortiguadora de la descarga aferente de quimiorreceptores sobre la neurona 1 del marcador inspiratorio. El bloqueo de la neurona D permitiría, sin cambio en el estímulo de quimiorreceptores, un aumento del volumen inspiratorio.

La activación espiratoria producida por la naloxona sugiere la existencia de conexiones entre neuronas del generador inspiratorio y neuronas espiratorias, 4, incluyendo en esta conexión una neurona endorfinica E. Se podría suponer que en respiración espontánea normal, por colaterales de las fibras del interruptor inspiratorio, se estimularía la neurona espiratoria central. Sin embargo, la neurona endorfinica E neutralizaría la descarga en condiciones de reposo o en hiperpnea y no habría actividad espiratoria,

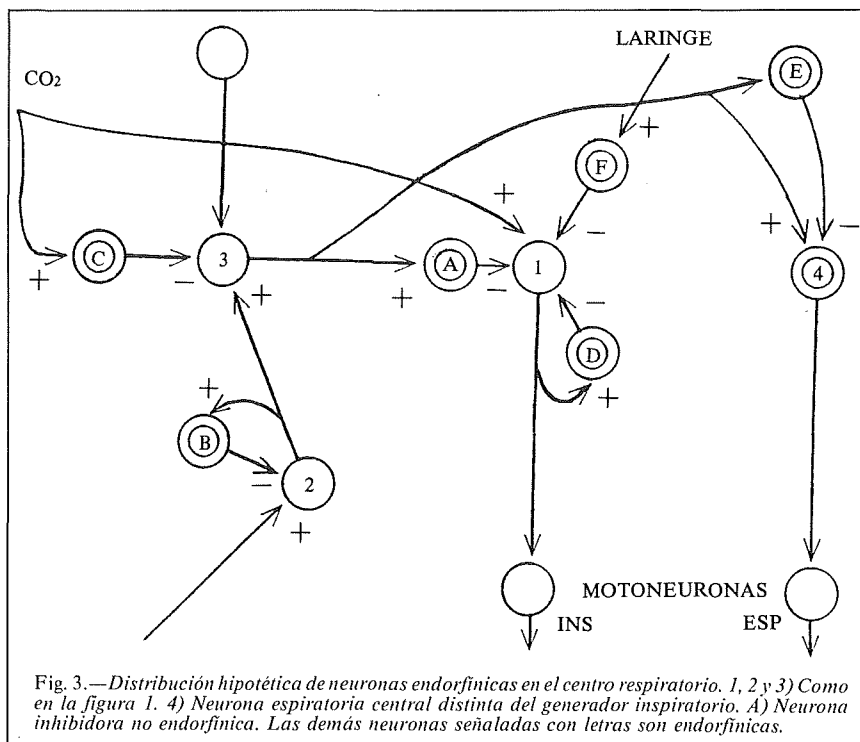


Fig. 3.—Distribución hipotética de neuronas endorfinicas en el centro respiratorio. 1, 2 y 3) Como en la figura 1. 4) Neurona espiratoria central distinta del generador inspiratorio. A) Neurona inhibidora no endorfinica. Las demás neuronas señaladas con letras son endorfinicas.

o sería mínima. Sin embargo, el bloqueo de las neuronas endorfinicas desencadenaría actividad espiratoria de cierto grado al anularse la función amortiguadora de la neurona E.

Los efectos del estímulo mecánico de la glotis indican que en las localizaciones respiratorias centrales debe de haber otras neuronas endorfinicas, intercaladas en vías aferentes laríngeo inspiratorias, F. La estimulación de la laringe, por intermedio de estas neuronas endorfinicas, F, inhibiría la inspiración.

Bibliografía

- Eldridge FL y Millhorn DE. *Central regulation of respiratory by endogenous neurotransmitters and neuromodulators*. Ann Rev Physiol 43: 121-135, 1981.
- Mueller RA, Lundberg DBA, Breese GR, Hedner J, Hedner T y Jonason J. *The Neuropharmacology of respiratory control*. Pharmacol Rev 34: 255-285, 1982.
- Gillman MA y Lichtigfeld FJ. *Naloxone and its analeptic effect*. Anesthesiology 58: 287, 1983.
- Guerin JM y Friedberg G. *Naloxone and ethanol intoxication*. Ann Intern Med 97: 932-934, 1982.
- Kraynack BJ y Gintautas JG. *Naloxone-analeptic action unrelated to opiate receptor antagonism*. Anesthesiology 56: 251-253, 1982.
- McGilliard KL y Takemori AE. *Antagonism by naloxone of narcotic-induced respiratory depression and analgesia*. J Pharmacol Exp Ther 207: 494-503, 1978.
- Williams AJ y col. *Naloxone in acute respiratory failure*. Lancet II: 1470-1471, 1982.
- Beubler E. *Naloxone increases carbon dioxide stimulated respiration in the rabbit*. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 311: 199-203, 1980.
- Chernick V, Madansky DL y Lawson EE. *Naloxone decreases the duration of primary apnea with neonatal asphyxia*. Pediatr Res 14: 357-359, 1980.
- Flórez J, Pazos A, Hurle MA y Mediavilla A. *Focusing on the respiratory action of opioids*. Trends Pharmacol Sci 4: 470-472, 1983.
- Hazinski TA, Grunstein MM, Schlueter MA y Tooley WH. *Effects of naloxone on ventilation in newborn rabbits*. J Appl Physiol 50: 713-718, 1981.
- Lawson EE, Waldrop TG y Eldridge FL. *Naloxone enhances respiratory output in cats*. J Appl Physiol 47: 1105-1111, 1979.
- Pokorski M y Lahiri S. *Effects of naloxone on carotid body chemoreception and ventilation in the cat*. J Appl Physiol 51: 1533-1538, 1981.
- Cohen MI. *Central determinants of respiratory rhythm*. Ann Rev Physiol 43: 91-104, 1981.
- Euler C von. *On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity*. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 55: 1647-1659, 1983.
- Jiménez-Vargas J, González-Barón S y Asirón M. *Resistencia de la laringe en la tos*. Rev esp Fisiol 29: 181-188, 1973.

ANALEPTIC EFFECT OF NALOXONE

Summary

To study the effects of naloxone on spontaneous breath, CO₂ response, and apneic response to larynx stimulation, a research is made on dogs. Naloxone increases tidal volume, respiratory rate and minute volumen; in normal conditions it also increases the response to CO₂. The apneic pause elicited by larynx stimulation decreases. A summary of the statistical study on the different groups is also included.

LIBRO HOMENAJE AL PROF. ORTIZ DE LANDAZURI

Con ocasión de los 25 años de la incorporación de D. Eduardo Ortiz de Landázuri a la Universidad de Navarra, se ha editado un libro-homenaje que recoge trabajos científicos de amigos y colaboradores. En Secretaría quedan ejemplares, por lo que, quien tenga interés en su adquisición, lo puede solicitar mediante el impreso adjunto.



LIBRO HOMENAJE AL PROF. ORTIZ DE LANDAZURI

Enviar _____ ejemplar(es)

a _____

Calle _____

Ciudad _____

(El importe de 3.000 pesetas se enviará contra reembolso a Facultad de Medicina-Secretaría, Apdo. 273 - PAMPLONA)

12 horas sin disnea

THEO-DUR[®]

300

teofilina de liberación prolongada

igual biodisponibilidad:

- de día o de noche
- con o sin alimentos
- comprimido entero o fraccionado

Composición

cuantitativa: Teofilina anhidra* en comprimidos fraccionables de liberación gradual, conteniendo 100, 200 y 300 mg.

Propiedades: La teofilina es un agente broncodilatador relajante de los músculos lisos bronquiales. La teofilina debe alcanzar en la sangre concentraciones comprendidas entre 10 y 20 microgramos por ml., tanto para mantener su actividad broncodilatadora como para evitar efectos indeseables. La administración de Theo-Dur cada 12 horas permite obtener concentraciones hemáticas de teofilina adecuadas, regulares y sostenidas, evitando fluctuaciones farmacocinéticas. **Indicaciones:** Theo-Dur está indicado en el tratamiento y prevención de procesos obstructivos difusos del sistema bronquial, asma bronquial y broncoespasmos asociados a bronconeopatías crónicas. **Posología:** Dado el variable índice de eliminación del medicamento, es conveniente individualizar la posología con arreglo a los niveles séricos de teofilina. Dosis inicial: En niños de 15 a 20 kg., un comprimido de 100 mg. cada 12 horas; en niños de 20-25 kg., medio comprimido de 300 mg. cada 12 horas; en adultos y niños con más de 25 kg., un comprimido de 200 mg. cada 12 horas. Si transcurridos tres días estas dosis iniciales han sido bien toleradas pero no han proporcionado la respuesta adecuada, puede elevarse la dosis (véase prospecto). Si tras el aumento tampoco se obtiene respuesta adecuada y no aparecen reacciones adversas, puede efectuarse aumento de la dosis, determinando la teofilinemia. Esta deberá controlarse cada 6-12 horas. Las dosificaciones basadas en concentraciones séricas de teofilina que no se ajustan a lo recomendado pueden determinar riesgo de toxicidad. **Advertencias:** El único indicativo fiable de sobre-dosificación es la medida de los niveles plasmáticos de teofilina. Las dosificaciones señaladas anteriormente aconsejan la determinación de los niveles séricos de teofilina (véase el prospecto). Debe tenerse en cuenta que los pacientes con

insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y los mayores de 65 años, especialmente varones, eliminan la teofilina a velocidad inferior a la normal. En estos pacientes se empleará el medicamento con precaución, empezando a dosis inferiores. **Contraindicaciones:** Theo-Dur está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a bases xantínicas y en los cuadros avanzados de insuficiencia hepática o renal. **Precauciones:** Se administrará con precaución a mayores de 55 años, casos de insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva, y también en glaucoma, úlcera gástrica, hipertensión severa, hipertiroidismo, lesión miocárdica grave, hipoxemia intensa o corazón pulmonar. La administración durante el embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde el beneficio a obtener justifique el posible riesgo. Debe evitarse la administración de otros compuestos xantínicos durante el tratamiento. **Interacciones:** La teofilina puede aumentar la excreción del carbonato de litio o antagonizar la acción del propranolol, aumentar el

efecto diurético de la furosemina.

Con reserpina puede producir taquicardia y con hexametonio puede reducir el efecto cronotrópico de éste. La asociación con eritromicina, lincomicina, clindamicina o cimetidina da lugar a una disminución de la velocidad de eliminación de la teofilina. Esto ocurre también en los alcohólicos. El hábito de fumar aumenta la eliminación hepática de la teofilina. **Efectos secundarios:** Se manifiestan sobre todo con niveles plasmáticos de teofilina superiores a 20 microgramos por ml. **Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, hematemesis o hemorragia intestinal. **Sistema nervioso:** Irritabilidad, reflejos, contracciones musculares. **Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.** **Sistema cardiovascular:** Palpitaciones, taquicardia sinusal, o ventricular, extrasístoles o arritmia ventricular, vasodilatación periférica, hipotensión.

Otros efectos secundarios: Fiebre hiperglucémica, erupciones cutáneas, reducción del tiempo de protrombina, aumento de GOT sérica. **Intoxicación y su tratamiento:** En caso de ingestión masiva accidental se inducirá inmediatamente al vómito. Administrar un purgante y carbón activado. Si aparecen convulsiones, debe mantenerse la permeabilidad de las vías respiratorias, administrar oxígeno y diazepam por vía intravenosa (ver prospecto). Se debe mantener la presión arterial y otras constantes vitales, y proporcionar una hidratación adecuada. **Presentaciones:** Theo-Dur 300: 40 comprimidos de 300 mg. P.V.P.: 873 Ptas. Theo-Dur 200: 40 comprimidos de 200 mg. P.V.P.: 592 Ptas. Theo-Dur 100: 40 comprimidos de 100 mg. P.V.P.: 381 Ptas.

*Licencia de Key Pharmaceutical, Inc.



THEO-DUR 300



un comprimido original