

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA DE LA TEOFILINA  
CON UN NUEVO ANTIHISTAMÍNICO H<sub>1</sub> EN VOLUNTARIOS SANOS**

Tesis presentada por Juan Antonio García Vicente  
para optar al título de Doctor en Medicina

Servei de Farmacologia Clínica  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Enero 1995

Pau Salvá Lacombe, Catedrático de Farmacología y Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que la presente tesis doctoral, presentada por Juan Antonio García Vicente con el título "*Estudio de la interacción farmacocinética de la teofilina con un nuevo antihistamínico H<sub>1</sub> en voluntarios sanos*", ha sido realizado bajo mi dirección.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Badalona, a 1 de Febrero de mil novecientos noventa y cinco



Prof. Pau Salvá Lacombe

A mis padres,  
a mi hermano y  
a Marta.

---

**AGRADECIMIENTOS**

Al **Dr. Pau Salvá** por su amistad y estímulo para hacer de mí un farmacólogo clínico de provecho.

Al **Dr. Joan Costa** por las muchas horas de trabajo y paciencia que ha invertido conmigo, por su amistad desinteresada y por la oportunidad que me ha brindado de trabajar a su lado.

Al **Dr. P.L. Morselli**, de Laboratorios Synthelabo S.A., por las facilidades y ayudas en la realización de la presente tesis.

A **Cristina Vèdia** por su buena disposición a colaborar en todo momento.

A **Paco** por una amistad de más de 12 años y por sus lecciones de pragmatismo, que sin duda me serán muy útiles en el futuro.

A **Esther** por su constante aliento y por saber escuchar en los malos tiempos.

A **Juani** por infundirme ánimos y optimismo.

A **Antonio** por su buen humor y su alegría.

A **Marta** por su paciencia y su cariño.

ÍNDICE

---

**ÍNDICE**

<b>1. <u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>1</b>
<b>1.1. <u>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA</u></b>	<b>2</b>
1.1.1. Etiopatogenia del asma	2
1.1.2. Fármacos broncodilatadores	4
1.1.2.1. Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos	4
1.1.2.2. Teofilina	6
1.1.2.3. Anticolinérgicos	6
1.1.3. Fármacos antiinflamatorios	7
1.1.3.1. Corticoides	7
1.1.3.2. Cromoglicato	10
1.1.4. Otros	11
1.1.5. Elección del tratamiento	11
<b>1.2. <u>TEOFILINA</u></b>	<b>14</b>
1.2.1. Acciones farmacológicas de la teofilina	14
1.2.2. Mecanismos de acción de la teofilina	15
1.2.2.1. Inhibición de la fosfodiesterasa	15
1.2.2.2. Antagonismo de la adenosina	16
1.2.2.3. Estímulo de la liberación de catecolaminas	16
1.2.2.4. Efectos antiinflamatorios	17
1.2.2.5. Alteraciones intracelulares del calcio	18
1.2.3. Farmacocinética de la teofilina	18
1.2.3.1. Absorción	18
1.2.3.2. Distribución	20
1.2.3.3. Eliminación	21
1.2.4. Interacciones farmacocinéticas de la teofilina	26
1.2.5. Interacciones farmacodinámicas de la teofilina	30
1.2.6. Reacciones adversas de la teofilina	30

---

1.2.6.1. Factores que contribuyen a la toxicidad por teofilina	30
1.2.6.2. Manifestaciones clínicas de toxicidad	31
1.2.6.3. Tratamiento del paciente intoxicado	36
1.2.7. Monitorización de la teofilina	36
1.2.7.1. Rango terapéutico	37
1.2.7.2. Normas básicas de determinación de niveles plasmáticos	39
1.2.7.3. Técnicas de determinación de niveles plasmáticos de teofilina	40
1.2.8. Determinaciones de teofilina en saliva	40
1.2.9. Ajuste de dosis de la teofilina	41
1.2.9.1. Dosis de choque	41
1.2.9.2. Dosis de mantenimiento por vía endovenosa	42
1.2.9.3. Dosis por vía oral	42
1.2.10. Tratamiento en grupos especiales	44
1.2.10.1. Geriatria	44
1.2.10.2. Embarazo	44
1.2.10.3. Lactancia	45
1.2.10.4. Recién nacidos	45
1.2.10.5. Infancia	45
1.2.11. Indicaciones de la teofilina	46
1.2.12. Contraindicaciones	48
1.2.13. Formas de presentación de la teofilina	49
1.2.13.1. Asociaciones medicamentosas	49
1.2.14. Relación de principios activos de teofilina y derivados	50
1.3. <u>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>1</sub> DE SEGUNDA GENERACIÓN</u>	51
1.3.1. Mecanismo de acción	51
1.3.1.1. Receptores de la histamina	52
1.3.2. Estructura química	53
1.3.3. Farmacocinética	53
1.3.4. Farmacodinamia	57

---

1.3.5. Acciones farmacológicas de los antihistamínicos H <sub>1</sub>	60
1.3.6. Falta de subsensibilidad	61
1.3.7. Efectos adversos de los antihistamínicos H <sub>1</sub> de segunda generación	63
1.3.8. Interacciones medicamentosas de los antihistamínicos H <sub>1</sub> de segunda generación	65
1.3.9. Antihistamínicos H <sub>1</sub> de segunda generación en ancianos	66
1.3.10. Antihistamínicos H <sub>1</sub> de segunda generación en embarazo y lactancia	66
1.3.11. Indicaciones terapéuticas	67
1.3.11.1. Rinoconjuntivitis alérgica	68
1.3.11.2. Urticaria crónica	69
1.3.11.3. Asma	70
1.3.11.4. Otras posibles indicaciones	70
1.3.12. Diferencias de los antihistamínicos H <sub>1</sub> de primera y segunda generación	71
1.3.13. Antihistamínicos H <sub>1</sub> de segunda generación y tratamiento del asma	72
1.3.13.1. Problemática actual	72
1.3.13.2. Papel de la histamina en la fisiopatología del asma	74
1.3.13.3. Mecanismos de acción de los antihistamínicos H <sub>1</sub> en el asma	76
1.3.13.4. Técnicas de valoración de la efectividad de los antihistamínicos H <sub>1</sub> en pacientes asmáticos	77
1.3.13.5. Efectos de los nuevos antihistamínicos H <sub>1</sub> en el enfermo asmático	78
1.3.13.6. Relación entre la respuesta terapéutica y dosis de antihistamínico H <sub>1</sub> y grado de severidad del asma	79
1.3.13.7. Indicaciones de los antihistamínicos H <sub>1</sub> en el asma	79
1.3.13.8. Terfenadina y asma	80
1.3.13.9. Loratadina y asma	83
1.3.13.10. Astemizol y asma	84
1.3.13.11. Cetiricina y asma	85



---

1.4. <u>MIZOLASTINA</u>	89
1.4.1. Introducción	89
1.4.2. Estructura química y propiedades fisicoquímicas	91
1.4.2.1. Estructura química	91
1.4.2.2. Nomenclatura química	91
1.4.2.3. Fórmula molecular	91
1.4.2.4. Peso molecular	91
1.4.2.5. Apariencia	91
1.4.2.6. Estabilidad	91
1.4.2.7. Punto de fusión	91
1.4.2.8. Solubilidad	93
1.4.2.9. pKa	93
1.4.3. Mecanismos de acción	93
1.4.4. Estudios en animales	94
1.4.4.1. Farmacocinética	94
1.4.4.2. Tolerancia	95
1.4.4.3. Eficacia	96
1.4.5. Estudios en humanos	98
1.4.5.1. Farmacocinética	98
1.4.5.2. Tolerancia	99
1.4.5.3. Eficacia	101
1.4.6. Métodos de determinación de mizolastina en plasma	103
1.5. <u>INTERACCIÓN ENTRE LA TEOFILINA Y LOS ANTIHISTAMÍNICOS H<sub>1</sub></u>	104
1.5.1. Mecanismos de producción de interacciones con los nuevos antihistamínicos H <sub>1</sub>	104
1.5.2. Interacción entre teofilina y terfenadina	105
1.5.3. Interacción entre teofilina y temelastina	106
1.5.4. Interacción entre teofilina y mequitacina	106
1.5.5. Interacción entre teofilina y azelastina	107
1.5.6. Interacción entre teofilina y ketotifeno	107
1.5.7. Interacción entre teofilina y Sm 857	108

---

1.5.8. Interacción entre teofilina y otros fármacos antialérgicos	108
1.5.8.1. Repirinast	108
1.5.8.2. Picumast	109
1.5.8.3. Pemirolast	109
<b>2. <u>OBJETIVOS</u></b>	<b>111</b>
2.1. Justificación del estudio	112
2.2. Objetivo	113
<b>3. <u>SUJETOS Y METODOLOGÍA</u></b>	<b>114</b>
3.1. Diseño del estudio	115
3.2. Descripción de los sujetos participantes	115
3.3. Examen preinclusión	116
3.4. Selección de los voluntarios	117
3.4.1. Criterios de inclusión	117
3.4.2. Criterios de exclusión	118
3.5. Restricciones	119
3.6. Criterios de valoración farmacocinéticos	119
3.6.1. Parámetros farmacocinéticos	119
3.6.2. Determinación de la teofilina y sus metabolitos en plasma humano	121
3.6.3. Determinación de la mizolastina en plasma humano	121
3.6.4. Análisis farmacocinético	122
3.7. Criterios de valoración de la tolerancia	123
3.8. Consideraciones prácticas	127
3.8.1. Presentación de los tratamientos	127
3.8.1.1. Mizolastina	127
3.8.1.2. Placebo de mizolastina	128
3.8.1.3. Teofilina	128
3.8.2. Método de administración de los tratamientos	129
3.8.3. Aleatorización	130
3.8.4. Obtención de las muestras	130

---

3.8.5. Evaluación final	131
3.8.6. Criterios de retirada del estudio	132
3.9. Consideraciones éticas	132
3.10. Análisis estadístico	133
3.10.1. Características de los sujetos	133
3.10.2. Parámetros farmacocinéticos	133
3.10.3. Tolerancia	134
<b>4. <u>RESULTADOS</u></b>	136
4.1. Farmacocinéticos	137
4.1.1. Concentraciones plasmáticas de teofilina y metabolitos	137
4.1.2. Parámetros farmacocinéticos de la teofilina	138
4.1.3. Parámetros farmacocinéticos de 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2)	140
4.1.4. Concentraciones plasmáticas de teofilina y metabolitos en condiciones de equilibrio estacionario ( $C_{\min}$ )	142
4.1.5. Concentraciones plasmáticas de mizolastina en condiciones de equilibrio estacionario ( $C_{\min}$ )	144
4.2. Variables cardiovasculares y exploración física	145
4.3. Resultados de laboratorio	145
4.4. Reacciones adversas	146
<b>5. <u>DISCUSIÓN</u></b>	148
<b>6. <u>CONCLUSIONES</u></b>	154
<b>7. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	157
<b>8. <u>ANEXOS</u></b>	180
8.1. Anexo 1	181
8.2. Anexo 2	254

## 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA

### 1.1.1. Etiopatogenia del asma

En la etiopatogenia del asma están involucrados factores genéticos y ambientales<sup>1-3</sup> (alergenos, infecciones virales, polución, etc).

El conocimiento de la etiopatogenia del asma explica en gran medida las nuevas tendencias que están surgiendo en el tratamiento de dicha entidad<sup>2</sup>. El concepto clásico, entendiendo el asma como una enfermedad cuyo sustrato etiopatogénico es el broncospasmo, ha sido sustituido por el concepto de asma como una enfermedad inflamatoria<sup>4</sup>. Actualmente, se habla del broncospasmo como un proceso secundario a la inflamación<sup>5</sup>.

Anatomopatológicamente, se ha descrito una inflamación de la mucosa y submucosa del árbol bronquial, con infiltrados de eosinófilos y neutrófilos en la lámina propia, descamación del epitelio ciliar, engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia del músculo liso bronquial<sup>4,6-9</sup>. A nivel de la luz de las vías aéreas se observa un aumento de moco, de eosinófilos y neutrófilos, con la aparición de cuerpos de Creola, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden<sup>7,10</sup>.

Las principales células inflamatorias involucradas en la respuesta asmática son los mastocitos y los eosinófilos. Los mastocitos, al ser inducidos por el complejo alergeno-IgE<sup>11</sup>,

liberan una serie de mediadores (histamina y productos del metabolismo del ácido araquidónico) que estarían relacionados con la respuesta precoz o inmediata del asma<sup>12</sup>, caracterizada por la broncoconstricción. Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos actúan a este nivel, por lo que están indicados en situaciones agudas<sup>5</sup>.

Por contra, los corticoides no actúan a nivel de estas células y son efectivos en la fase tardía del asma<sup>13</sup> (ocurre en el 90% de las exposiciones a sustancias químicas irritantes de bajo peso molecular y en el 50% de las exposiciones a alérgenos), caracterizada por los procesos inflamatorios, con edema de la mucosa e infiltración celular<sup>4,12</sup>. Los eosinófilos liberan sustancias tóxicas para las células epiteliales de las vías aéreas. Otras células como los macrófagos y los linfocitos también están involucrados en la fase tardía. Los corticoides actúan a este nivel, inhibiendo la degranulación de eosinófilos<sup>5</sup>.

Son numerosos los mediadores de la inflamación responsables de los procesos de broncoconstricción, aumento de la secreción mucosa y aumento de la permeabilidad microvascular. Entre estas sustancias hay que destacar la histamina, las prostaglandinas  $D_2$ , los leucotrienos y el factor activador de plaquetas<sup>6,7</sup> (PAF). Dentro del grupo de los leucotrienos destaca la SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) que está formada por los leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$ , todos ellos involucrados en procesos tales como broncoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar y de la secreción de moco<sup>14</sup>.

Teniendo presente la etiopatogenia, se puede deducir que habrá dos tipos fundamentales de tratamientos<sup>6,15</sup>: los antiinflamatorios (de elección porque actúan directamente sobre la etiopatogenia de la enfermedad) y los broncodilatadores (que actúan sobre el broncospasmo, pero que pueden generar ciertos problemas al enmascarar la inflamación subyacente, aumentando la exposición a alérgenos o sustancias irritantes).

### 1.1.2. Fármacos broncodilatadores

#### 1.1.2.1. Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos

Son los broncodilatadores más efectivos<sup>16</sup>. Su unión a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos estimula a la enzima adenilatociclasa, incrementando los niveles intracelulares de AMP<sub>c</sub>, el cual estimula la proteincinasa A, que inhibe la fosforilación de la miosina y depleciona los niveles de calcio intracelular<sup>17</sup>. Estos procesos conllevan a la relajación del músculo liso del árbol respiratorio, desde la tráquea hasta los bronquiolos<sup>5</sup>.

Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta acción no interfieren la fase tardía de la respuesta asmática, ya que no actúan sobre células como macrófagos o eosinófilos, por lo que no son útiles como tratamiento a largo plazo<sup>5</sup>. Tienen un inicio de acción rápido. Según su duración de acción se pueden clasificar como agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta acción (salbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, fenoterol) o de larga acción (salmeterol, formoterol,

bambuterol). Los primeros actúan entre 4 y 8 horas, mientras que los segundos lo hacen durante unas 12 horas<sup>1,18,19</sup>, siendo útiles en el asma nocturno. Son de elección en el tratamiento de las exacerbaciones del asma (fármacos como el salmeterol no se recomiendan<sup>19</sup>) y en la prevención de la broncoconstricción secundaria al ejercicio físico<sup>16,20</sup> y a la inhalación de alergen<sup>5</sup>. Recientemente, se ha demostrado la eficacia del salmeterol asociado a corticoides en pacientes con mal control de su patología, que eran tratados con corticoides inhalados a dosis bajas, sin necesidad de aumentar la dosis de éstos<sup>21</sup>. Es preferible emplear los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración de acción, usarlos preferentemente a demanda<sup>22</sup> (aunque hay autores que discrepan y recomiendan el uso regular<sup>23</sup>) e inhalados<sup>24</sup>. Su utilización frecuente para paliar síntomas es un indicador de gravedad y de la necesidad de instaurar un tratamiento antiinflamatorio<sup>22,25</sup>.

Actualmente se está cuestionando la eficacia de estos fármacos<sup>18,26,27</sup>, debido a la realización de estudios en los que se muestra un aumento de la morbilidad y mortalidad asociado al uso de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>1,4,24,28</sup>, junto con un control deficiente de la patología<sup>29</sup>. Estos fenómenos se explican por el hecho de que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos inhiben la degranulación de los mastocitos, y por tanto impiden la liberación de sustancias como la histamina (que causa broncoconstricción) o la heparina (que disminuye la respuesta inflamatoria aguda). Al producirse la broncodilatación se puede incrementar la llegada de alergen<sup>os</sup> a lo largo del tracto



respiratorio y ser responsable del aumento de morbilidad y mortalidad<sup>30</sup>. El agonista  $\beta_2$ -adrenérgico más habitualmente involucrado es el fenoterol<sup>18,31,32</sup>, al que se ha asociado reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, alargamiento del intervalo QT<sub>c</sub>) e hipopotasemia.

Las principales reacciones adversas son el temblor, la taquicardia y a dosis altas hipopotasemia<sup>5</sup>. Raramente pueden ocasionar respuestas paradójicas<sup>27</sup>. Pueden presentar efecto rebote<sup>1</sup> y fenómenos de tolerancia<sup>33</sup>.

#### 1.1.2.2. Teofilina

Debido a que es uno de los fármacos implicados en el presente trabajo de investigación, se efectuará una descripción más exhaustiva en el apartado 1.2..

#### 1.1.2.3. Anticolinérgicos

Son fármacos que actúan bloqueando los receptores muscarínicos<sup>17</sup> (especialmente el subtipo M<sub>3</sub>) del músculo liso de las vías aéreas, reduciendo el tono vagal. No bloquean la respuesta tardía, ni son efectivos tras la exposición a alérgenos<sup>5</sup>. El más conocido es el bromuro de ipratropio.

Son menos efectivos que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos en el tratamiento del asma crónico, por ello habitualmente se usan en combinación con otros broncodilatadores<sup>24</sup>. Su comienzo de acción

es de 1 hora, y su efecto dura hasta 8 horas<sup>5</sup>. Son más efectivos en el tratamiento a largo plazo de pacientes bronquíticos crónicos, que en pacientes asmáticos<sup>1.20.28</sup>. Puede emplearse en el asma severo agudo en combinación con agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos nebulizados<sup>24</sup>, fundamentalmente en aquellos pacientes que no responden satisfactoriamente a éstos últimos<sup>34</sup>.

Presenta pocas reacciones adversas a nivel sistémico, ya que se absorbe escasamente. Puede causar alteraciones locales, como sequedad de boca, leve irritación faríngea<sup>20</sup>, sequedad de las secreciones mucosas de las vías aéreas y broncoconstricción<sup>5</sup> (posiblemente debido a aditivos como cloruro de benzalconio). Como manifestaciones sistémicas puede ocasionar visión borrosa, estimulación a nivel cardíaco y del sistema nervioso central<sup>1</sup>.

### **1.1.3. Fármacos antiinflamatorios**

Estos fármacos tienen una indicación fundamentalmente profiláctica, no presentando un efecto broncodilatador rápido (los corticoides y el cromoglicato tardan varias semanas en alcanzar el máximo beneficio terapéutico<sup>34</sup>, por lo que no pueden contribuir al alivio inmediato de los síntomas.

#### **1.1.3.1. Corticoides**

En general, son fármacos infrutilizados por temor a la aparición de reacciones adversas<sup>16.35</sup>. Sin embargo, son el tratamiento de elección en el asma crónico, administrados por

inhalación<sup>4,16,36-38</sup>.

Los corticoides inhiben la liberación de los mediadores de macrófagos y eosinófilos, por lo que bloquean la respuesta tardía del asma. No actúan sobre los mediadores de los mastocitos, por lo que no bloquean la respuesta temprana (con una sola dosis). También inhiben la producción de fosfolipasa A<sub>2</sub>, con lo que se reduce la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y PAF<sup>17</sup>. Su administración a largo plazo disminuye la respuesta inmediata a alérgenos (debido a que disminuye la producción de interleucina 3, reduciéndose el número de mastocitos) y previenen la aparición del asma inducido por el ejercicio<sup>5</sup>. También inhiben la producción de la interleucina 1, 2 y 5, el factor de necrosis tumoral y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos<sup>17</sup>. Además previenen el desarrollo de tolerancia tras el tratamiento crónico con dosis altas de agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos<sup>1</sup>.

Los corticoides inhalados (beclometasona, budesonida, triamcinolona, flunisolida, fluticasona) tienen una acción tópica, sin efectos sistémicos<sup>39,40</sup>, por lo que presentan menos reacciones adversas (especialmente a dosis inferiores a 400 µg diarios) que los administrados por vía oral o endovenosa<sup>25</sup>. Habitualmente, los corticoides inhalados se administran dos veces al día<sup>41</sup> (debe administrarse la dosis mínima efectiva<sup>42</sup>), y si el cuadro se inestabiliza se pueden utilizar hasta cuatro veces al día<sup>43</sup> (beclometasona o budesonida a dosis de 2 mg diarios). Son los fármacos de elección en el asma crónico moderado o grave.

También están indicados en aquellos niños cuya patología se controle deficientemente con cromoglicato tras 6 u 8 semanas de tratamiento, o en aquellos que requieran una estabilización urgente de un cuadro severo<sup>24</sup>. Comienza a reaparecer la sintomatología de 2 a 4 semanas tras la retirada<sup>29</sup>. Sus principales efectos secundarios son candidiasis orofaríngea<sup>34</sup> (aparece en un tercio de los pacientes tratados y generalmente en aquellos que toman grandes dosis y de manera frecuente), tos y disfonía<sup>24,29</sup> (por una miopatía de las cuerdas vocales). En los niños, a dosis superiores de 400 µg/día pueden causar supresión adrenal<sup>41</sup> y retraso del crecimiento<sup>15,28</sup>.

Los corticoides por vía oral (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) son útiles en casos excepcionales como puede ser el empeoramiento diario de la sintomatología y del flujo espiratorio máximo, con síntomas a lo largo de todo el día a pesar de llevar un tratamiento completo, flujo espiratorio máximo inferior al 60% en el mejor resultado<sup>24,43</sup>. Esta utilización restringida es debida a la presentación de reacciones adversas frecuentes y a la lentitud en alcanzar los efectos terapéuticos<sup>1</sup> (entre 6 y 12 horas). Se suelen administrar en una dosis diaria por la mañana, y en ocasiones a días alternos para disminuir la incidencia de reacciones adversas<sup>5</sup>. También están indicados en exacerbaciones graves del asma<sup>20,24</sup> (prednisona o prednisolona a dosis de 30 mg/día, durante 1 ó 2 semanas). En exacerbaciones muy graves, con compromiso vital, pueden administrarse 60 mg diarios. Posteriormente debe intentarse una disminución progresiva de la dosis<sup>44</sup> (5 mg cada 2 días), introduciendo corticoides inhalados

a la menor dosis posible<sup>41,45</sup>. La presentación de reacciones adversas es mucho más frecuente que por vía inhalada<sup>1</sup>, destacando la aparición de osteoporosis, aumento de peso (por retención de líquidos y aumento del apetito), hipertensión, diabetes, supresión del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, síndrome de Cushing, miopatía, alteraciones psiquiátricas, alteraciones cutáneas, deterioro de la inmunidad, cataratas, úlcera péptica, necrosis aséptica del fémur<sup>5</sup>.

#### 1.1.3.2. Cromoglicato

Su mecanismo de acción no es totalmente conocido. Se pensó que únicamente inhibía la liberación de mediadores de los mastocitos (por tanto inhibición de la respuesta inmediata en el asma inducido por el ejercicio o tras la exposición a un alérgeno), sin embargo se ha demostrado que también previene la respuesta tardía<sup>28</sup> (pudiendo actuar sobre macrófagos y eosinófilos).

Sirve como profilaxis del asma inducido por el ejercicio (es menos efectivo que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>28</sup>), siendo de primera elección en niños (a dosis de 2 mg cada 6 horas) por la escasa aparición de reacciones adversas<sup>24,29</sup>. Por este motivo también puede ser empleado en mujeres embarazadas<sup>20</sup>. No hay evidencia de que el nedocromil sódico (es un fármaco estructuralmente diferente) sea superior al cromoglicato<sup>24</sup>, la experiencia en su uso es inferior<sup>16</sup> y como inconveniente tiene que deja un sabor amargo<sup>22</sup>.

#### 1.1.4. Otros

Se están realizando estudios con una serie de fármacos que podrían tener un lugar en la terapéutica de la enfermedad asmática. Algunos de ellos son los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa por fármacos como el zileuton<sup>46.47</sup>, MK-886, ICI-D2318<sup>14</sup>), inhibidores de los receptores de los leucotrienos<sup>48</sup> (MK-571, ICI 204,219, verlukast, pranlukast<sup>14</sup>, etc, que actúan principalmente sobre los receptores del leucotrieno LTD<sub>4</sub>), antagonistas del PAF, metotrexato<sup>22</sup> (en pacientes con asma severo corticodependiente como coadyuvante a dosis bajas), bloqueadores de los canales del calcio<sup>22</sup> (en hipertensos asmáticos), heparina<sup>30.49</sup> (puede ser eficaz en la prevención del asma inducido por el ejercicio físico), antihistamínicos<sup>20.22.24</sup> (terfenadina, astemizol), e incluso los antiinflamatorios no esteroideos<sup>6</sup> (acetilsalicilato de lisina inhalado).

#### 1.1.5. Elección del tratamiento

En el asma leve, con síntomas ocasionales (menos de 3 episodios semanales, o de 2 episodios nocturnos al mes) se recomienda únicamente el empleo de un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico inhalado de corta acción, incluidos los niños, cuando se presenten los síntomas <sup>4.50-53</sup>. Se recomienda el tratamiento con salbutamol a dosis de 100-200  $\mu\text{g}$  cada 6 horas o terbutalina a 250-500  $\mu\text{g}$  cada 6 horas<sup>43</sup>. En niños, como tratamiento de mantenimiento, se recomienda cromoglicato<sup>4.52</sup>. Antes de realizar

un ejercicio o de la exposición a un alérgeno se puede dar un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico inhalado de corta duración de acción<sup>28</sup> o cromoglicato inhalado<sup>4</sup>.

En el asma moderado, con síntomas más frecuentes (más de 3 episodios semanales o más de 2 episodios al mes, con un flujo espiratorio máximo entre el 60 y el 80% del valor teórico, con variaciones diarias del mismo entre el 20 y el 30%), se recomienda la inhalación de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y corticoides (a dosis bajas, inferiores a 500  $\mu\text{g}$  cada día) o cromoglicato<sup>4</sup>. En caso de que el control sea insuficiente, pueden administrarse corticoides a dosis mayores (beclometasona o budesonida a 800-2000  $\mu\text{g}$  diarios) y añadirse teofilina de liberación sostenida o un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de larga acción<sup>52</sup>. En niños se recomienda el tratamiento antiinflamatorio<sup>51</sup> (cromoglicato o corticoides inhalados).

En el asma grave (que presenta manifestaciones frecuentes nocturnas o diurnas, o síntomas constantes, o una limitación de la actividad física debida al asma o un flujo espiratorio máximo inferior al 60% y variaciones diarias del mismo superiores al 30%) se recomienda desde un principio la administración de corticoides inhalados a altas dosis, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados (de corta o de larga acción) o por vía oral, teofilina de liberación sostenida, anticolinérgicos inhalados, cromoglicato y finalmente, si no pudiera controlarse, se añadirían corticoides por vía oral<sup>4,17,35,52</sup>. En niños la pauta a seguir sería similar.

El tratamiento del asma agudo en adultos se inicia con la inhalación de agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de corta acción (5 mg de salbutamol ó 10 mg de terbutalina), a través de un nebulizador. En situaciones de gravedad se puede añadir corticoides por vía oral (prednisolona de 30 a 60 mg) o por vía endovenosa (hidrocortisona a 200 mg), bromuro de ipratropio y aminofilina por vía endovenosa<sup>17.29.52.54.55</sup>. En niños se recomienda de entrada el empleo de terbutalina o salbutamol, administrado mediante un nebulizador.

En las exacerbaciones nocturnas del asma se recomienda el empleo de corticoides, siendo de utilidad la suplementación de este tratamiento con teofilina de liberación sostenida<sup>56</sup> o agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada<sup>4.25.35</sup>.

Un apartado especial es el tratamiento de mujeres embarazadas asmáticas, debido a la falta de estudios de teratogenicidad para muchos de los fármacos empleados. El embarazo no es una contraindicación para el tratamiento del asma. El balance beneficio/riesgo para el feto es favorable al primero. No se han descrito hasta este momento malformaciones fetales secundarias a cromoglicato, beclometasona (por vía inhalada) y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>57</sup> (por vía inhalada). La triamcinolona debe evitarse por su potencial teratogenicidad<sup>58</sup>.



## 1.2. TEOFILINA

### 1.2.1. Acciones farmacológicas de la teofilina

La teofilina así como sus derivados son fármacos pertenecientes al grupo de las metilxantinas. Sus principales acciones farmacológicas son:

1. Relajación de la musculatura lisa, particularmente la bronquial, dando lugar a broncodilatación<sup>59-62</sup> .
2. Estimulación del transporte mucociliar<sup>59, 62-65</sup>.
3. Estimulación de la contractilidad diafragmática<sup>59, 61-64</sup> .
4. Disminución de la liberación de mediadores de la inflamación<sup>59, 62, 63</sup>.
5. Estimulación del centro respiratorio<sup>60, 61, 63</sup>.
6. Disminución de la resistencia vascular pulmonar<sup>59, 64</sup>.
7. Disminución de la permeabilidad vascular<sup>59</sup>.
8. Aumento del gasto cardíaco<sup>60, 63</sup>, con un efecto inotrópico positivo<sup>61, 64</sup> y cronotrópico positivo<sup>66</sup>.
9. Vasoconstricción en territorios cerebrales<sup>60, 66</sup> y disminución del umbral convulsivo<sup>61</sup>.
10. Vasodilatación sistémica. A nivel renal produce vasodilatación de los vasos renales, con el consiguiente aumento de la perfusión renal e incremento de la diuresis<sup>60-61, 66</sup>.
11. Estimulación de la secreción gástrica<sup>59</sup>, por el aumento de la secreción de gastrina<sup>61</sup>.
12. Disminución de la presión del esfínter esofágico inferior<sup>61</sup>.

13. Inhibición de la contracción uterina<sup>60</sup>.
14. Aceleración de la maduración pulmonar en el prematuro<sup>66</sup>.
15. Aumento de la lipólisis, con la consiguiente liberación de ácidos grasos<sup>62</sup>.
16. Liberación de noradrenalina, adrenalina, dopamina, renina, insulina, glucagón, glucosa, cortisol y hormona del crecimiento.

Pero muchos de estos efectos no son significativos en rangos terapéuticos de teofilina<sup>62</sup>.

#### 1.2.2. Mecanismos de acción de la teofilina

El mecanismo de acción de la teofilina no está totalmente aclarado<sup>65</sup>. Se exponen a continuación algunos de los más apelados.

##### 1.2.2.1. Inhibición de la fosfodiesterasa

Clásicamente se había considerado que el principal mecanismo de acción de la teofilina a nivel de la célula muscular lisa bronquial era la inhibición de la fosfodiesterasa, con el consiguiente aumento del AMP<sub>c</sub> y relajación del músculo liso. Sin embargo, se han verificado diversos hallazgos que desautorizan esta hipótesis<sup>65,67</sup>:

1. La teofilina a niveles plasmáticos considerados terapéuticos no es un buen inhibidor de la fosfodiesterasa<sup>61,68</sup>.
2. *In vitro*, la relajación de la musculatura lisa bronquial

se produce sin que haya cambios en los niveles de AMP<sub>c</sub>.

3. Existen inhibidores de la fosfodiesterasa más potentes que la teofilina que no son broncodilatadores.

#### 1.2.2.2. Antagonismo de la adenosina

Actualmente se considera que el mecanismo de acción de la teofilina está relacionado con sus propiedades antagonistas sobre la adenosina<sup>59,61-65</sup>. La teofilina es un fármaco antagonista competitivo de la adenosina a nivel de los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, a concentraciones 20-100 inferiores a las requeridas para inhibir a la fosfodiesterasa<sup>67,68</sup>. Existen diversas evidencias a su favor:

1. Tras la exposición a un alérgeno se observa una elevación de los niveles de adenosina en el pulmón.

2. Tras la exposición a adenosina, los pacientes asmáticos presentan broncoconstricción, la cual se controla con teofilina.

3. La teofilina a concentraciones terapéuticas inhibe los efectos extracelulares de la adenosina.

Sin embargo, este mecanismo de acción no explicaría como la enprofilina ejerce su efecto broncodilatador (es 5 veces más potente que la teofilina), ya que no se une a los receptores de adenosina<sup>64,67,68</sup>.

#### 1.2.2.3. Estímulo de la liberación de catecolaminas

Se han enunciado otras hipótesis sobre el mecanismo de acción de la teofilina basados en estudios en animales, como es

la estimulación de la liberación de catecolaminas endógenas. La teofilina estimula la liberación de adrenalina de la médula adrenal, la cual se une a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos e induce un proceso de broncodilatación<sup>63,67</sup>. Sin embargo, la acción de la teofilina no es inhibida por el bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y los niveles de catecolaminas en plasma no se modifican por la terapia con xantinas<sup>59</sup>. La adrenalina no parece jugar un papel importante en la broncodilatación a largo plazo, aunque sí puede tener cierto efecto en los momentos iniciales de un tratamiento endovenoso con aminofilina en infusión continua<sup>68</sup>.

#### 1.2.2.4. Efectos antiinflamatorios

Según los últimos estudios realizados, se está planteando un posible mecanismo de acción antiinflamatorio de la teofilina en la patología asmática<sup>59,65</sup>, incluso a dosis inferiores a las utilizadas habitualmente<sup>69</sup>. Se ha observado que la teofilina disminuye la actividad de los basófilos, macrófagos, mastocitos, plaquetas y polimorfonucleares<sup>62,63</sup> y disminuye el número de eosinófilos a nivel de la mucosa bronquial<sup>69</sup>. Además aumenta el número y actividad de los linfocitos  $T_s$ , los cuales parecen tener un papel relativamente importante en la fisiopatología del asma. También se ha barajado la posibilidad de que la teofilina ejerza un efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas inductoras de la contracción del músculo liso bronquial<sup>65,67</sup>.

#### 1.2.2.5. Alteraciones intracelulares del calcio

Posiblemente, también están implicadas alteraciones del flujo del calcio y su distribución a nivel intracelular<sup>64</sup>. Se ha descrito un almacenamiento de calcio en los depósitos intracelulares y el consiguiente descenso del calcio libre citosólico. Al producirse este descenso del calcio libre intracelular se produce una relajación de la fibra lisa bronquial<sup>63,67,68</sup>.

#### 1.2.3. Farmacocinética de la teofilina

##### 1.2.3.1. Absorción

La teofilina presenta una absorción rápida y completa por vía oral<sup>61</sup> (las preparaciones convencionales tienen una  $t_{max}$  de 0.5-2 horas), si se exceptúan las formulaciones de liberación sostenida<sup>60</sup>. En estas formulaciones existe una gran variabilidad inter e intraindividual en la velocidad de absorción<sup>70</sup> ( $t_{max}$  de 4 a 18 horas), no encontrándose diferencias significativas en la cantidad total de teofilina absorbida<sup>61</sup>. La mayor parte de la absorción de la teofilina se produce a nivel del intestino delgado, aunque en las presentaciones de liberación sostenida hasta un 38% se absorbe en el intestino grueso<sup>70,71</sup>.

Hay diversos factores que pueden modificar la velocidad de absorción de la teofilina, como pueden ser la presencia de alimentos, el pH gástrico, la duración del tránsito intestinal,

el ritmo circadiano, la forma de presentación de la teofilina, etc.

1. Los alimentos: en general disminuyen ligeramente la velocidad de absorción (la  $t_{\max}$  se alarga), sin alterar la cantidad total del fármaco absorbido<sup>72</sup>. Sin embargo, los efectos de la administración concomitante de comida pueden variar según el tipo de formulación analizada (especialmente en las preparaciones de liberación sostenida), el contenido graso de la dieta (las dietas con alto contenido graso causan las mayores modificaciones), la edad del paciente<sup>73</sup> (en los niños puede haber mayores variaciones), el momento de administración del fármaco y las variaciones circadianas<sup>74,75,76</sup>. En cuanto al tipo de formulación, hay ciertos preparados que administrados con comida (Theo-24<sup>(R)</sup>, Uniphyll<sup>(R)</sup>) presentan un aumento de la velocidad de absorción y de la cantidad de teofilina absorbida<sup>60,72</sup>.

2. Las variaciones de pH y de contenido gástrico, como ocurre con fármacos como los antiácidos<sup>77,78,79</sup>, o el omeprazol<sup>80</sup>. Se ha visto que estas variaciones pueden depender de la formulación de teofilina empleada, dentro de las presentaciones de liberación sostenida<sup>81</sup>.

3. La duración del tránsito intestinal<sup>78</sup>. Fármacos como la codeína o los anticolinérgicos aumentan el tiempo de tránsito intestinal (la codeína especialmente a nivel del yeyuno), aunque no producen modificaciones significativas en la cantidad de teofilina absorbida<sup>82</sup>.

4. El ritmo circadiano: a diferencia del aclaramiento, la absorción está claramente influenciada por el momento de la toma del fármaco a lo largo del día. En general, la absorción nocturna parece más lenta (especialmente con los preparados de liberación rápida), aunque hay excepciones, según la formulación empleada<sup>60,76,81,83,84</sup>.

5. Las diferencias en el contenido de teofilina de las distintas sales.

6. El tipo de presentación y la vía de administración: los preparados que se administran una vez al día presentan grandes fluctuaciones<sup>75</sup>. La absorción de las soluciones rectales es completa. Sin embargo, la absorción de los supositorios es lenta, incompleta y errática<sup>61,65</sup>.

#### 1.2.3.2. Distribución

Una vez absorbida, la teofilina presenta una distribución bicompartimental, con un 60% de unión a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Se ha descrito una disminución de la unión de la teofilina a proteínas en neonatos, pacientes cirróticos, mujeres embarazadas y ancianos. Sin embargo, el significado clínico de las alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas es poco relevante, debido precisamente al bajo porcentaje que representa<sup>63</sup>.

La concentración plasmática y la intersticial se equilibran

en 1 hora. El volumen aparente de distribución es de 0,3-0,7 l/kg<sup>63</sup> (habitualmente se considera un volumen medio de 0,5 l/kg).

Pasa libremente al feto, a través de la placenta. Así mismo, tiene la capacidad de pasar a la leche materna y de atravesar la barrera hematoencefálica<sup>60,61</sup>.

### 1.2.3.3. Eliminación

La eliminación es el aspecto que ofrece mayor variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética y requerimientos de teofilina. La eliminación de la teofilina se realiza fundamentalmente a través del metabolismo hepático (90%), y en menor grado se elimina sin modificar a través del riñón. El metabolismo y el aclaramiento de la teofilina depende principalmente de la función del hepatocito, más que del flujo hepático<sup>85</sup>:

$$Cl_H = Q_H \times E$$

$Cl_H$ : Aclaramiento hepático de un fármaco.

$Q_H$ : Flujo hepático.

$E$ : Fracción de extracción hepática.

$$E = f \times Cl_{H(int)} / Q_H + f \times Cl_{H(int)}$$

$f$ : Fracción libre de fármaco.

$Cl_{H(int)}$ : Aclaramiento hepático intrínseco.

Aproximadamente un 90% de la teofilina se metaboliza a nivel hepático, a través del sistema del citocromo P450. Los



metabolitos resultantes se eliminan por el riñón (solamente uno de ellos, la 3-metilxantina, presenta un ligero efecto broncodilatador), junto con el 10% restante de teofilina, que se elimina sin modificar<sup>86</sup>.

La teofilina (1,3-dimetilxantina) presenta tres vías metabólicas, con tres metabolitos<sup>60,86-88</sup>:

1. N-desmetilación: se produce 3-metilxantina.
2. 8-hidroxilación: se forma ácido 1,3-dimetilúrico.
3. N-desmetilación: primero se metaboliza a 1-metilxantina y posteriormente a ácido 1-metilúrico.

Estos metabolitos se producen en los microsomas hepáticos. La dotación de cada uno de los individuos depende de las características genéticas, de la edad y de ciertos factores ambientales (tabaco, dieta, enfermedades concomitantes y otros fármacos). Precisamente con estos factores se podría explicar la existencia de una gran variación inter e intraindividual en la eliminación de la teofilina (Ver Tabla 1).

**TABLA 1.**  $t_{1/2}$  de la teofilina según las características del paciente

TIPO DE PACIENTE	$t_{1/2}$ (horas)
Prematuros	24 - 36
Recién nacidos a término y < 6 meses	10 - 20
De 6 meses a 10 años	2,5 - 5
Adultos no fumadores	7 - 9
Adultos fumadores	4 - 5
Ancianos	10 - 12
Enfermos con insuficiencia cardíaca	> 24
Enfermos con insuficiencia hepática	> 24
Insuficiencia cardíaca y hepática	30

En caso de saturarse las vías de metabolización, aparece una cinética no lineal dosis-dependiente<sup>87</sup>. Por tanto, a partir de una determinada concentración plasmática de teofilina, una cinética de orden 1 se puede transformar en una cinética de orden 0. Algunos autores han hallado pacientes que comenzaban a metabolizar con una cinética de orden 0, con niveles plasmáticos de teofilina de 10 mg/l<sup>85</sup>. En este tipo de cinética, pequeños aumentos de dosis pueden causar grandes aumentos de los niveles plasmáticos<sup>61</sup>. La vía metabólica más fácilmente saturable es la 1-desmetilación, para formar 3-metilxantina<sup>87</sup>.

En prematuros y recién nacidos un 30% de la teofilina se metaboliza en cafeína, la cual es metabólicamente activa y con una vida media considerablemente más prolongada<sup>66</sup>.

El fallo renal no influye en el aclaramiento total de los fármacos, que como la teofilina, se unen poco a proteínas plasmáticas, ya que en condiciones de insuficiencia renal se produce un descenso de la unión de teofilina a dichas proteínas<sup>85</sup>.

Hay una gran variedad de factores que alteran la eliminación de teofilina (Tabla 2), diferenciándose entre:

1. Factores que disminuyen la eliminación:

- 1.1. Insuficiencia hepática: especialmente la cirrosis hepática descompensada. En la hepatitis aguda también se

encuentra disminuida la eliminación, aunque en menor grado que en la cirrosis<sup>60,61,64,85,86</sup>.

**TABLA 2.** Factores que alteran la eliminación de la teofilina.

**I. Factores que disminuyen la eliminación:**

1. Insuficiencia hepática
2. Insuficiencia cardíaca
3. Infecciones virales
4. Vacunas de la influenza
5. Prematuridad
6. Vejez
7. Dietas hipocalóricas y con bajo contenido proteico
8. Dietas ricas en xantinas (café, té, chocolate, cacao)
9. Tratamiento crónico con teofilina
10. Obesidad
11. Embarazo
12. Hipotiroidismo
13. Interacciones medicamentosas

**II. Factores que aumentan la eliminación:**

1. Niños entre 1 y 4 años
2. Tabaco y marihuana
3. Dietas pobres en hidratos de carbono y ricas en proteínas
4. Fibrosis quística
5. Hipertiroidismo
6. Interacciones medicamentosas

1.2. Insuficiencia cardíaca: en situaciones de edema agudo de pulmón y cor pulmonale el flujo hepático desciende de forma significativa<sup>61,64,65,86</sup> hasta un 30%<sup>85</sup>.

1.3. Infecciones virales: especialmente las infecciones por adenovirus<sup>85</sup> y virus de la influenza A y B<sup>60</sup>.

1.4. Vacunas de la influenza<sup>85</sup>.

1.5. Prematuridad: debido a la inmadurez hepática propia de los prematuros<sup>86</sup>.

1.6. La edad: fundamentalmente en personas de edad avanzada<sup>60,64,86</sup>.

1.7. Las dietas hipocalóricas y con bajo contenido proteico inducen una disminución de la actividad del citocromo P450, y por tanto, un menor aclaramiento de teofilina<sup>63,89,90</sup>.

1.8. Dieta rica en xantinas (café, té, chocolate, cacao), ya que compiten con la teofilina por las vías de metabolización<sup>86</sup>.

1.9. Tratamiento crónico con teofilina<sup>86</sup>.

1.10. Obesidad<sup>86</sup>: debido a una disminución del volumen de distribución.

1.11. Embarazo<sup>90</sup>.

1.12. El hipotiroidismo causa una disminución de la eliminación aproximadamente en un 40%<sup>91</sup>.

1.13. Interacciones medicamentosas (se analizarán en el apartado de interacciones).

## 2. Factores que aumentan la eliminación:

2.1. La edad: especialmente niños entre 1 y 4 años<sup>60,86,90</sup>.

2.2. Tabaco y marihuana: son inductores enzimáticos<sup>60,64,70</sup>.  
Tras el abandono del hábito tabáquico, la normalización de los parámetros farmacocinéticos oscila entre 3 meses y 2 años.

2.3. Dietas pobres en hidratos de carbono y ricas en proteínas<sup>63</sup>.

2.4. Fibrosis quística<sup>85</sup>.

2.5. Hipertiroidismo<sup>85</sup>.

2.6. Interacciones medicamentosas (se analizarán en el apartado de interacciones).

#### 1.2.4. Interacciones farmacocinéticas de la teofilina

Hay muchos fármacos que modifican los niveles de teofilina, aumentando o disminuyendo su aclaramiento (Tabla 3). Probablemente una gran parte de ellos interactúa a nivel del citocromo P450. Esto es debido a dos características particulares del metabolismo de la teofilina. Por un lado, es un sistema saturable, y por otra parte, constituye la principal vía de eliminación de la teofilina<sup>92,93</sup> (90%).

La lista de fármacos que disminuyen el aclaramiento hepático de teofilina es muy larga:

1. Macrólidos<sup>60,64,77,92</sup>: eritromicina (5-35%), troleandomicina (50%), roxitromicina (14%).

2. Fluoroquinolonas y quinolonas<sup>63,90,92</sup>: enoxacina (42-74%), ciprofloxacina (20-55%), pefloxacina (30%), norfloxacina (15%), ofloxacina (12%), fluoroquinolona T-3262 (20-34%), ácido pipemídico (45-49%), temafloxacina y lomefloxacina<sup>93</sup>.

3. Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina<sup>60,64,77,93</sup>: cimetidina (8-40%), etintidina (65%) y famotidina<sup>94</sup>.

4. Bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos<sup>60,90,93</sup>: propranolol (30-52%).

5. Bloqueadores de los canales del calcio<sup>93,94</sup>: verapamil (14-23%), diltiazem (12-21%), nifedipina (9%).

TABLA 3. Interacciones farmacocinéticas de la teofilina.

**I. Fármacos que disminuyen el aclaramiento hepático de la teofilina:**

1. Macrólidos: eritromicina, troleandomicina, roxitromicina.
2. Fluoroquinolonas y quinolonas: enoxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, ácido pipemídico, temafloxacina y lomefloxacina.
3. Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina: cimetidina, etintidina y famotidina.
4. Bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos: propranolol.
5. Bloqueadores de los canales del calcio: verapamil, diltiazem, nifedipina.
6. Diuréticos del asa: furosemida.
7. Hormonas sexuales y análogos: algunos contraceptivos orales.
8. Antidepresivos: viloxacina.
9. Alopurinol.
10. Ticlopidina.
11. Relajantes musculares: idrocilamida.
12. Antihelmínticos: tiabendazol.
13. Disulfiram.
14. Vacunas de la Influenza y BCG.
15. Interferón alfa recombinante.
16. Cafeína.
17. Metotrexato.
18. Mexiletina.

**II. Fármacos que aumentan el aclaramiento hepático de la teofilina:**

1. Simpaticomiméticos: isoprenalina, isoproterenol, terbutalina.
2. Anticomiciales: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina.
3. Carbón activado.
4. Bloqueadores de los canales del calcio: felodipina.
5. Antiarrítmicos: moricizina.
6. Benzodiazepinas.
7. Sulfinpirazona.
8. Aminoglutetimida.

6. Diuréticos del asa<sup>93</sup>: furosemida (20%).
7. Hormonas sexuales y análogos<sup>60,64,77,93</sup>: algunos contraceptivos orales (25-34%).
8. Antidepresivos<sup>93</sup>: viloxacina (26%).
9. Alopurinol<sup>63,64,90,93</sup>: disminuye el aclaramiento hepático aproximadamente en un 21% cuando se dan dosis de 600 mg/día.
10. Ticlopidina<sup>93</sup>(37%).
11. Relajantes musculares<sup>93</sup>: idrocilamida (67%).
12. Antihelmínticos<sup>63,93</sup>: tiabendazol (66%).
13. Disulfiram<sup>93,94</sup>(21-33%).
14. Vacunas de la Influenza<sup>64,90,93</sup>(25-50%) y BCG (21%).
15. Interferón alfa recombinante<sup>91,93</sup> (10-50%).
16. Cafeína<sup>90,93,94</sup>: alarga la vida media, especialmente en los pacientes con hepatopatía.
17. Metotrexato: existe una gran variabilidad entre los pacientes<sup>94</sup>. Aproximadamente disminuye la eliminación en un 20%<sup>91</sup>.
18. Mexiletina<sup>91</sup> (40%).

En general, la coadministración con estos fármacos requiere una disminución entre el 25-50% de la dosis de teofilina.

Por contra, hay una serie de fármacos que aumentan el aclaramiento hepático de la teofilina:

1. Simpaticomiméticos<sup>64,77,90-92</sup>: isoprenalina (21-45%), isoproterenol (20%), terbutalina (12-23%).

2. En algunos estudios realizados se ha descrito que los corticoides pueden aumentar el aclaramiento hepático de la

teofilina<sup>63,92</sup>.

3. Anticomiciales<sup>60,64,77,91,92</sup>: fenitoína (35-75%), fenobarbital (33%), carbamazepina.

4. Carbón activado<sup>92</sup> (79%).

5. Bloqueadores de los canales del calcio<sup>93</sup>: felodipina (18%).

6. Antiarrítmicos<sup>93</sup>: moricizina (46-68%).

7. Benzodiazepinas<sup>93</sup> (27%).

8. Sulfinpirazona<sup>93</sup> (22-28%).

9. Aminoglutetimida<sup>94</sup>.

Se han obtenido resultados contradictorios al estudiar el efecto de la isoniacida y la rifampicina sobre el metabolismo de la teofilina, siendo capaces de estimular y de inhibir el aclaramiento hepático de dicho fármaco, según el estudio consultado<sup>92</sup>.

La importancia de la aparición de interacciones está relacionada con el estrecho margen terapéutico que presenta la teofilina, ya que modificaciones de un 25% del metabolismo, sea por inhibición o por inducción, puede ocasionar respectivamente, intoxicaciones o falta de respuesta por parte de la teofilina.

Finalmente, se han realizado estudios en una serie de fármacos que no han modificado el aclaramiento hepático de la teofilina<sup>77,88,92,93</sup> como los antihistamínicos H<sub>1</sub>, corticoides como la prednisona y la prednisolona, y otros fármacos como la orciprenalina, la efedrina, josamicina, midecamicina,



miocamicina, espiramicina, amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefaclor, cotrimoxazol, tetraciclinas, lomefloxacina, ácido nalidíxico, lincomicina, metronidazol, antiácidos, ranitidina, metoclopramida, metoprolol, atenolol, nadolol, mebendazol, piroxicam, dextropropoxifeno, medroxiprogesterona, ácido ascórbico, omeprazol, etc.

### 1.2.5. Interacciones farmacodinámicas de la teofilina

1. Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos: especialmente los no selectivos potencian sus efectos inotrópico y cronotrópico positivos, pudiendo desencadenar arritmias cardíacas<sup>94,95</sup>.

2. Benzodiazepinas: disminución del efecto del diazepam con la aminofilina, posiblemente debido al bloqueo de los receptores adenosínicos<sup>94</sup>.

3. Pancuronio: la administración concomitante puede inducir la aparición de arritmias cardíacas, posiblemente debidas al efecto aditivo sobre la actividad adrenérgica cardíaca<sup>94</sup>.

### 1.2.6. Reacciones adversas de la teofilina

La frecuencia de hospitalización por toxicidad con teofilina se ha estimado alrededor de 7-8/10.000 personas-año<sup>59,96</sup>, presentando una mortalidad nada despreciable de hasta el 10%<sup>61</sup>.

#### 1.2.6.1. Factores que contribuyen a la toxicidad por teofilina

Pueden ser muy variadas, pero se pueden agrupar en cuatro

categorías<sup>59</sup>:

1. Errores de los pacientes: pueden ser debidos por la toma de dosis superiores de las necesarias para aliviar los síntomas, por ingestiones accidentales (inadvertidas, dosificación incorrecta, niños).

2. Errores del médico: dosis excesivas en pacientes con patologías concomitantes (como hepatopatías, insuficiencia cardíaca), administración de aminofilina en inyección intravenosa rápida o dar dosis de carga en pacientes ya tratados.

3. Alteraciones metabólicas: por un descenso del metabolismo de la teofilina (secundario a insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía, etc), por interacciones medicamentosas (como la eritromicina, cimetidina, etc) o infecciones víricas.

4. Por intentos de autólisis.

#### 1.2.6.2. Manifestaciones clínicas de toxicidad

Es preciso distinguir entre aquellos efectos secundarios relacionados con el nivel plasmático y los que no lo están<sup>65</sup> (síntomas "*caffeine-like*"). Dentro de este segundo grupo hay que destacar la presencia de irritación gastrointestinal, cefalea, agitación e insomnio. Generalmente, este tipo de efectos no aparecen si se inicia el tratamiento a dosis bajas y posteriormente se aumentan de forma progresiva.

El primer grupo de efectos secundarios aparece generalmente a partir de concentraciones plasmáticas de teofilina superiores

a 20 mg/l, pero pueden comenzar a presentarse con niveles de 15 a 20 mg/l. Entre 20 y 30 mg/l son más frecuentes, aunque de carácter moderado. Por encima de 40 mg/l son mucho más frecuentes y graves. Es preciso tener en cuenta la velocidad con la que se alcanzan estos niveles tóxicos, es decir si se trata de una intoxicación aguda o crónica<sup>63</sup>. Otro aspecto a valorar es la edad, debido a que los ancianos son los pacientes más predispuestos a las intoxicaciones. Las manifestaciones de toxicidad más importantes son las gastrointestinales, las cardiovasculares y las crisis comiciales (Tabla 4).

1. Manifestaciones gastrointestinales: se presentan aproximadamente en el 70% de los pacientes intoxicados<sup>59</sup>. Las principales manifestaciones son las náuseas y los vómitos. Suelen ser el primer indicio de intoxicación aguda. También pueden presentarse diarreas, anorexia, dispepsia, dolor epigástrico, reflujo gastroesofágico e incluso hemorragia gastrointestinal y hematemesis<sup>61,90,97</sup>.

2. Manifestaciones cardiovasculares: aparecen en el 74% de los sujetos intoxicados<sup>59</sup>. La taquicardia sinusal (66%), las taquiarritmias supraventriculares (18%), y la hipotensión (10%) son las más características. Ésta última es más frecuente en intoxicaciones agudas<sup>61</sup>. Dentro de las taquiarritmias supraventriculares destacan la taquicardia supraventricular paroxística, la fibrilación y el *flutter* auricular, las cuales pueden presentarse en intoxicaciones crónicas a niveles plasmáticos de 40 mg/l. Las arritmias ventriculares se presentan

en intoxicaciones agudas con niveles de 100 mg/l o superiores<sup>61</sup>. También se ha observado la presentación de extrasístoles ventriculares. Son las manifestaciones más precoces de la intoxicación crónica, junto con las convulsiones.

3. Manifestaciones a nivel del sistema nervioso central: hiperventilación, agitación, hiperreflexia, alucinaciones, psicosis<sup>61</sup>, náuseas, cefalea, ansiedad<sup>62</sup>, pérdida de memoria a corto plazo<sup>65</sup>, alteraciones del nivel de conciencia con estupor, confusión, delirio, letargia, somnolencia y coma<sup>97</sup>. Las crisis comiciales aparecen aproximadamente en el 6% de los pacientes intoxicados<sup>59</sup>. Pueden presentarse como crisis generalizadas o parciales secundariamente generalizadas<sup>61</sup>. En intoxicaciones agudas pueden aparecer a partir de niveles superiores a 80 mg/l, y en intoxicaciones crónicas entre 30-50 mg/l.

4. Alteraciones de laboratorio: La más clásica es la hipopotasemia, que aparece casi de forma constante en todas las intoxicaciones agudas. En las intoxicaciones crónicas se presenta en menos del 50% de los casos<sup>59</sup>. En las intoxicaciones agudas, también pueden presentarse, aunque más raramente, hiperglucemia, hipercalcemia, hipofosfatemia, acidosis láctica (por la elevación de catecolaminas), alcalosis respiratoria, hipomagnesemia, leucocitosis. Excepcionalmente se ha descrito mioglobinuria (un caso), hematuria (un caso), deshidratación, rabdomiolisis y fallo renal<sup>61,97</sup>.

5. Efectos en el comportamiento y facultades cognitivas en

---

el niño<sup>98</sup>: se han descrito manifestaciones más o menos comunes como hiperactividad y/o inquietud, u otras más atípicas detectadas mediante diversas pruebas como son el deterioro del control motor, de las habilidades verbales y de la memoria visual. Se han descrito casos aislados de depresión, psicosis o tartamudeo. Sin embargo, en estudios ciegos estos efectos indeseables no se han podido atribuir de una manera tan clara a la teofilina (ya que hay discrepancias en los resultados entre estudios), siendo de menor importancia de lo esperado. Se ha objetivado en general, una peor adaptación escolar, dificultad en la concentración y alteraciones en la memoria. No obstante, algunos investigadores han insistido en la dificultad de discernir si estas alteraciones son atribuibles a la teofilina o a la propia enfermedad. En general, la información de los padres está influenciada por el hecho de que su hijo tome teofilina, ya que en estudios doble ciego (teofilina/placebo) los padres fueron incapaces de distinguir entre uno y otro<sup>59</sup>.

TABLA 4. Reacciones adversas de la teofilina.

**I. Manifestaciones gastrointestinales:**

Naúseas  
Vómitos  
Diarreas  
Anorexia  
Dispepsia  
Dolor epigástrico  
Reflujo gastroesofágico  
Hemorragia gastrointestinal  
Hematemesis

**II. Manifestaciones cardiovasculares:**

Taquicardia sinusal  
Taquiarritmias supraventriculares: taquicardia  
paroxística supraventricular, fibrilación, *flutter*  
auricular  
Hipotensión  
Arritmias ventriculares

**III. Manifestaciones a nivel del sistema nervioso central:**

Hiperventilación  
Agitación  
Hiperreflexia  
Alucinaciones  
Psicosis  
Cefalea  
Ansiedad  
Pérdida de memoria a corto plazo  
Alteraciones del nivel de conciencia: estupor,  
confusión, delirio, letargia, somnolencia, coma  
Crisis comiciales

**IV. Alteraciones de laboratorio:**

Hipopotasemia, hiperglucemia, hipercalcemia,  
hipofosfatemia, acidosis láctica, alcalosis  
respiratoria, hipomagnesemia, leucocitosis

**V. Efectos en el comportamiento y facultades cognitivas en el niño:**

Hiperactividad, inquietud, deterioro del control motor,  
de las habilidades verbales, de la memoria visual,  
depresión, psicosis o tartamudeo, dificultad en la  
concentración.

### 1.2.6.3. Tratamiento del paciente intoxicado

El manejo de un paciente que ha sufrido una intoxicación por teofilina dependerá de diversos factores<sup>61</sup>:

1. Del tipo de intoxicación: aguda o crónica.
2. Del tipo de paciente.
3. Del tipo de cinética que presente: de orden 0 ó 1.
4. De los niveles tóxicos alcanzados.

Siempre que deba tratarse a un paciente intoxicado, en primer lugar debe colocarse una vía endovenosa, para controlar las posibles arritmias cardíacas y crisis comiciales, y proporcionar un soporte cardiorrespiratorio. Especialmente importante es la corrección de las alteraciones electrolíticas. Se debe intentar facilitar la eliminación de la mayor cantidad posible de teofilina presente en el organismo, mediante la administración de carbón activado por vía oral. En caso de intoxicación aguda (>100 mg/l) o crónica (>60 mg/l) graves se recomienda hemoperfusión con carbón activado. Si ésta no es posible, estaría indicada la diálisis<sup>61,96</sup>.

### 1.2.7. Monitorización de la teofilina

Siempre que sea posible deben realizarse monitorizaciones de los niveles plasmáticos de teofilina<sup>99</sup> (especialmente en pacientes con tratamientos prolongados, que requieran dosis superiores a las normales, o que la vía de administración sea endovenosa), del balance ácido-base, del ionograma, de la función

pulmonar (mediante espirometría, la cual puede ser necesaria antes y después de un tratamiento para determinar su eficacia terapéutica en pacientes con bronquitis crónica o enfisema) y de la función cardíaca (mediante la realización de electrocardiogramas).

#### 1.2.7.1. Rango terapéutico

La monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina es una opción de gran importancia dentro del manejo habitual de este fármaco, debido a la gran variabilidad inter e intraindividual<sup>86</sup> y al estrecho margen terapéutico que tiene este fármaco. A esta dificultad se debe unir la imposibilidad de poder hablar de un rango terapéutico universal para la teofilina. Por otra parte, la sintomatología clínica no es una guía fiable de cara a valorar una posible intoxicación, dado que, el nerviosismo, la taquicardia, las arritmias o la parada cardiorrespiratoria pueden ser causadas por la propia enfermedad o por una intoxicación con teofilina<sup>86</sup>.

Clásicamente se había recomendado mantener unos niveles de teofilina entre 10-20 mg/l (55-110 micromol/l), para conseguir un adecuado efecto broncodilatador, ya que entre estos niveles, se ha descrito una relación directa entre la teofilinemia y su efecto broncodilatador<sup>60,61,100</sup>. Sin embargo, hay autores<sup>60,101,102,103</sup> que recomiendan niveles más bajos, argumentando que por encima de 15 mg/l aumenta de forma significativa la incidencia de reacciones adversas, sin mostrar una eficacia superior. Por otra



parte, algunos autores<sup>102</sup> comentan que los resultados obtenidos en pacientes tratados con teofilina y que presentaron niveles plasmáticos por encima de 5 mg/l mejoraron su sintomatología de forma significativa. Por tanto concluyen, que los niveles plasmáticos entre 5 y 15 mg/l serían los ideales<sup>102</sup>. No obstante, en la ubicación del límite inferior del rango terapéutico hay más posturas discrepantes que en el límite superior<sup>103</sup>. En diversos estudios se ha objetivado que la función pulmonar óptima se alcanza con niveles plasmáticos de 9-14 mg/l. Por ello, actualmente se intenta conseguir unos niveles de teofilina entre 10 y 15 mg/l<sup>103</sup>.

Evidentemente, los niveles óptimos dependerán de la gravedad del cuadro patológico. Si éste es leve, con niveles de 5-10 mg/l puede haber un control adecuado de la patología. La mayor parte de los pacientes mejoran con niveles de 10-15 mg/l. En los casos más graves se pueden requerir niveles de 15-20 mg/l. En el caso concreto de la apnea neonatal se aconsejan niveles de teofilina que oscilen entre 5 y 10 mg/l<sup>61.102</sup>.

En la terapia crónica<sup>91</sup>, se recomienda ajustar la dosis según los resultados de la monitorización (Tabla 5).

La diprofilina<sup>104</sup> (difilina), etamifilina (solufilina) y la proxifilina (tienen una acción broncodilatadora de 5 a 10 veces inferior a la teofilina) no se transforman en teofilina, por lo que no se pueden monitorizar y utilizar el rango terapéutico de la teofilina para el ajuste de la dosificación.

TABLA 5. Ajuste de dosis según la teofilinemia.

TEOFILINEMIA (mg/l)	AJUSTE DE DOSIS
5 - 7,5	Aumentar la siguiente dosis un 25%. Nuevo control de teofilinemia.
7,5 - 10	Aumentar la dosis un 25%. Control inicial tras el ajuste. Controles de teofilinemia a intervalos de 6 - 12 meses.
10 - 15	Mantener la dosis si es tolerada. Controles de teofilinemia a intervalos de 6 - 12 meses.
15 - 20	Disminuir la dosis el 10%, para dar un mayor margen de seguridad.
20 - 25	Reducir la dosis sobre un 10%. Control a los 3 días del ajuste. Controles de teofilinemia a intervalos de 6 - 12 meses.
25 - 30	Suspender la siguiente dosis. Reducir las siguientes dosis un 25%. Nueva monitorización a los 3 días.
> 30	Suspender las 2 siguientes dosis. Reducir un 50% las siguientes dosis. Nueva monitorización.

#### 1.2.7.2. Normas básicas de determinación de niveles plasmáticos

1. Las muestras sanguíneas se deben extraer cuando se alcanza el estado de equilibrio, que es aproximadamente a los tres días de haber comenzado el tratamiento (corresponde a cinco semividas de eliminación).

2. La muestra debe ser extraída en el mínimo (al final de un intervalo de dosis).

3. Se aconseja preferentemente que sea antes de la primera dosis de la mañana.

4. La extracción debe realizarse de una vena donde no se encuentre la vía de administración.

#### 1.2.7.3. Técnicas de determinación de niveles plasmáticos de teofilina

1. HPLC (*high performance liquid chromatography*): es el método de elección, ya que es simple, selectivo, preciso y rápido<sup>60,105-107</sup>.

2. EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technique*): es un método más convencional, rápido y capaz de procesar gran cantidad de muestras<sup>60</sup>. Es un método preciso, y habitualmente, el más empleado<sup>108</sup>. Analiza los niveles de teofilina en sangre y orina dentro de un rango de concentraciones que oscila entre 2,5 y 40 mg/l<sup>109</sup>.

3. *Acculevel*: se trata de una prueba basada en las técnicas de enzimoimmunocromatografía. Tiene la ventaja de ser muy rápida<sup>60</sup> (tarda de 15 a 25 minutos).

#### 1.2.8. Determinaciones de teofilina en saliva

La determinación de niveles de teofilina en saliva se puede realizar de dos maneras:

1. Con saliva expectorada.

2. Con trasudado mucoso oral: precisamente con este último método se obtiene una correlación superior con los niveles plasmáticos que con la saliva expectorada<sup>110</sup>.

La gran ventaja de la determinación de niveles de fármaco en saliva es la comodidad para el paciente, y su paralelismo con la concentración plasmática de fármaco libre, fracción de fármaco activa<sup>110</sup>, aunque hay autores que discrepan respecto a este punto<sup>111</sup>. Permite detectar alteraciones en la unión a proteínas, ya que se producirían modificaciones en la fracción libre. Si se hiciese una determinación plasmática clásica no se detectarían estas modificaciones, debido a que se obtiene la concentración de fármaco total (tanto el libre, como el unido a las proteínas plasmáticas). El límite superior de la normalidad de la concentración de teofilina en saliva es de 15 mg/l<sup>110</sup>.

#### 1.2.9. Ajuste de dosis de la teofilina

##### 1.2.9.1. Dosis de choque

Tras la administración de una dosis de choque, la concentración sérica de teofilina está relacionada con el volumen aparente de distribución, el cual tiene un valor medio de 0,5 l/kg, tanto para voluntarios sanos como asmáticos. Por ello, por cada 1 mg/kg de teofilina administrado en forma de formulaciones de rápida absorción (generalmente por vía endovenosa) se producirá un aumento en la concentración sérica de 2 mg/l.

### 1.2.9.2. Dosis de mantenimiento por vía endovenosa

Para mantener la concentración sérica de teofilina alcanzada con la dosis de choque, se emplea la vía endovenosa en infusión continua, a una velocidad paralela a la velocidad de eliminación. La velocidad de infusión (Tabla 6) depende del aclaramiento, el cual está íntimamente relacionado con la edad, con la presencia o ausencia de hábito tabáquico, con la presentación de patologías concomitantes que alteren la eliminación de fármaco, con la administración concomitante de otros fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático y con la propia variabilidad interindividual del aclaramiento entre los pacientes<sup>112-114</sup>.

TABLA 6. Velocidad media de infusión endovenosa de teofilina.

TIPO DE PACIENTE	VELOCIDAD DE INFUSIÓN (mg/Kg/h)
Niños menores de 9 años	0,85
Niños mayores de 9 años	0,75
Adultos fumadores	0,75
Adulto sano no fumador	0,50
Cardiópata descompensado	0,30
Hepatópata	0,20
Cardiópata y hepatópata	0,10

### 1.2.9.3. Dosis por vía oral

Se deben distinguir dos situaciones:

1. El tratamiento por vía oral de un paciente que mejora tras una situación de urgencia y que previamente estaba bajo un

tratamiento por vía endovenosa.

2. El inicio del tratamiento crónico de un paciente, el cual debería comenzarse con dosis bajas e ir aumentando paulatinamente (por ejemplo aumentar la dosis un 25% cada 3 días) para evitar la aparición de efectos secundarios tipo "caffeine-like".

Las pautas de dosificación variarán en función de la edad, los hábitos tóxicos y las patologías concomitantes<sup>61, 65, 91, 100, 113-115</sup> (Tabla 7):

TABLA 7. Dosis medias recomendadas por vía oral.

TIPO DE PACIENTE	DOSIS (mg/kg/día)
Recién nacidos	4
1-6 meses	6-8
6 meses - 9 años	16-24
9-12 años	20
12-16 años	18
Adultos fumadores	18
Adultos no fumadores	13
Cardiópata descompensado	8
Hepatópata	5
Cardiópata y hepatópata	2,5

Las dosis deberían calcularse en función del peso ideal, debido a que la teofilina no se distribuye en el tejido graso.

No todos los preparados que existen en el mercado contienen teofilina anhidra, existiendo diferencias notables entre ellos<sup>113, 114</sup> (Tabla 8).

Puede concluirse que la dosis debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente.

**TABLA 8.** Porcentaje de teofilina anhidra de los diversos derivados.

DERIVADO	% DE TEOFILINA ANHIDRA
Teofilina anhidra	100
Aminofilina	79
Monohidrato de teofilina	91
Glicinato sódico de teofilina	49
Teofilinato de colina	65

#### 1.2.10. Tratamiento en grupos especiales

##### 1.2.10.1. Geriatría

Se ha constatado una disminución del metabolismo de la teofilina a partir de los 55 años<sup>116</sup>. Por este motivo, se aconseja disminuir la dosis incluso a la mitad, en pacientes mayores de 65 años.

##### 1.2.10.3. Embarazo

El empleo de teofilina en mujeres embarazadas puede causar efectos adversos en neonatos<sup>116</sup> (taquicardia, nerviosismo, irritabilidad, náuseas y vómitos). Las madres y los recién nacidos deberían ser monitorizados ante la aparición de signos de toxicidad. Estos fármacos están englobados en la Categoría C

---

de la FDA<sup>114</sup> (los estudios en animales indican riesgo y no hay estudios controlados en mujeres, o bien no hay estudios ni en animales ni en mujeres. Sólo deben utilizarse si el beneficio supera el riesgo).

#### 1.2.10.3. Lactancia

La cantidad de teofilina que pasa a la leche materna es menos del 1% de la dosis administrada a la madre, pudiendo ocasionar irritabilidad e insomnio en el lactante. Las dosis alcanzadas en el lactante oscilan entre 0,7 y 2,8 mg/kg/día, en mujeres con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico<sup>1</sup>.

#### 1.2.10.4. Recién nacidos

Los neonatos (especialmente los prematuros) presentan un aclaramiento disminuido de la teofilina, pudiendo aparecer signos de toxicidad<sup>91.114.116</sup>. No se recomienda su administración si su frecuencia cardíaca es superior a 180 latidos por minuto.

#### 1.2.10.5. Infancia

Debe ajustarse el tratamiento con cierta periodicidad cuando se trate de niños, debido a las variaciones del metabolismo de las xantinas durante el crecimiento<sup>117</sup>.



### 1.2.11. Indicaciones de la teofilina

La teofilina es un fármaco broncodilatador que ha sido desplazado en los últimos años por otros tratamientos, como corticoides y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Hay posturas enconadas<sup>65,90,101-103,118</sup> de detractores y defensores del empleo de teofilina en el tratamiento de determinadas patologías de las vías respiratorias. Si se compara con otro grupo de fármacos broncodilatadores, como los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, se ha concluido que presenta una potencia inferior a éstos<sup>59</sup>. Con respecto al cromoglicato disódico, presenta una eficacia similar, aunque este último presenta menos efectos indeseables, por lo que está especialmente indicado en niños<sup>60</sup>. No obstante, la adición de teofilina a un agonista  $\beta$ -adrenérgico y/o un corticoide resulta beneficioso en tratamientos prolongados<sup>59,65</sup> (disminuye la sintomatología, las necesidades de dichos fármacos y estabiliza el broncospasmo, especialmente los síntomas nocturnos).

Actualmente la principal indicación de la teofilina es el tratamiento de mantenimiento del asma crónico, especialmente el de predominio nocturno<sup>65,118</sup>.

La utilización de teofilina presenta varias ventajas frente a otros tratamientos, frecuentemente empleados en el asma crónico<sup>101,103,118</sup>:

1. Es un buen tratamiento de mantenimiento.
2. Consigue un buen control de los síntomas nocturnos.

3. Su asociación con broncodilatadores y corticoides tiene efectos aditivos y reduce la aparición de la sintomatología.
4. Se administra por vía oral.
5. Aumenta la fuerza de contracción del diafragma.
6. Se le atribuyen posibles propiedades antiinflamatorias, impidiendo la degranulación de mastocitos y provocando diversas alteraciones en la actividad linfocitaria<sup>118</sup>.
7. Tiene un bajo coste.

Por contra, los detractores del uso de teofilina presentan una serie de inconvenientes:

1. Es un fármaco potencialmente tóxico, con un margen terapéutico estrecho, que precisa monitorización de sus niveles plasmáticos<sup>102,119</sup>.

2. La etiopatogenia del asma es básicamente inflamatoria, y la teofilina, a diferencia de los corticoides, no ha mostrado de forma rotunda, una actividad antiinflamatoria<sup>102</sup>.

3. La disponibilidad de otras terapéuticas broncodilatadoras más eficaces, como los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>102,119</sup>.

Las principales indicaciones de la teofilina en la actualidad serían:

1. Asma severo, que no se controla adecuadamente con corticoides y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>103,119</sup>.

2. Asma de predominio nocturno<sup>63,90,103,118</sup>.

3. Crisis aguda de asma que requiere hospitalización, aunque existe muchas discrepancias en esta indicación<sup>103,120</sup>.

4. Pacientes asmáticos ancianos con dificultades para seguir un tratamiento crónico inhalado<sup>63</sup>.

5. Pacientes que requieren ventilación mecánica<sup>103</sup>.

6. Pacientes con EPOC (bronquitis, enfisema) moderada o severa, combinada con corticoides<sup>103</sup>. Con la teofilina se estimula la contractilidad diafragmática. Los niveles necesarios para obtener mejoría oscilan entre 10-15 mg/l<sup>63</sup>.

7. Agudización de la EPOC.

8. Apnea neonatal, especialmente en el prematuro<sup>66</sup>.

#### 1.2.12. Contraindicaciones

La teofilina y derivados están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a las xantinas. Debe valorarse si su administración posee un balance beneficio/riesgo adecuado en los pacientes que presentan<sup>114,116</sup>: arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca severa, cor pulmonale, cardiopatía isquémica aguda, enfermedad fibroquística de la mama, gastritis activa, historia de úlcera péptica activa, insuficiencia hepática y alcoholismo.

Un apartado especial es el uso en niños. La teofilina está contraindicada en una serie de situaciones<sup>65</sup>:

1. Niños asmáticos con sintomatología intermitente y que tengan un buen control con cromoglicato disódico o  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados<sup>115</sup>.

2. Niños que hayan presentado cambios conductuales, reflujo gastroesofágico, cefaleas, crisis comiciales.

3. Niños con antecedentes familiares de crisis comiciales.

### 1.2.13. Formas de presentación de la teofilina

1. Formas orales:

1.1. Productos de liberación rápida: en forma de tabletas y cápsulas<sup>61</sup>. Se dan cada 4-6 horas y su principal problema es el incumplimiento<sup>65</sup>.

1.2. Productos de liberación lenta<sup>60</sup>: en forma de tabletas y cápsulas. Se pueden administrar una o dos veces al día<sup>121</sup>. Se emplean como tratamiento de mantenimiento<sup>64</sup>.

1.3. Productos de liberación muy lenta<sup>60</sup>: se dan una vez al día.

2. Presentaciones por vía endovenosa: aminofilina (es una sal de la teofilina, que contiene un 80% de teofilina anhidra<sup>65</sup>. Se emplea en el tratamiento de exacerbaciones agudas del asma<sup>64</sup>. La aminofilina por vía intramuscular es dolorosa, ya que precipita la teofilina, absorbiéndose de forma lenta e irregular.

3. Formas rectales: supositorios, especialmente empleados en niños<sup>65</sup>. Sin embargo la vía rectal presenta una absorción errática y causa irritación, por lo que no es recomendable su empleo.

#### 1.2.13.1. Asociaciones medicamentosas

La asociación de teofilina con alcohol, anticolinérgicos,

---

antihistamínicos, antitusígenos, barbitúricos, benzodiazepinas, expectorantes, habitualmente en forma de jarabes, no se justifica en un mismo preparado, ya que dificulta el ajuste de las dosis de la teofilina y aumenta la incidencia de efectos adversos<sup>116</sup>.

#### **1.2.14. Relación de principios activos de teofilina y derivados**

Los principios activos de teofilina y derivados que se encuentran actualmente comercializados en nuestro país son la aminofilina, diprofilina, etamifilina, etofilina, proxifilina, teofilina y teofilinato de colina.

### 1.3. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>1</sub> DE SEGUNDA GENERACIÓN

#### 1.3.1. Mecanismo de acción

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación son inhibidores reversibles y competitivos (a bajas concentraciones) de las acciones de la histamina a nivel de los receptores H<sub>1</sub>, siendo altamente selectivos (presentan escasa acción sobre los receptores H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>). Tampoco actúan sobre receptores muscarínicos, serotoninérgicos o alfa-adrenérgicos, a diferencia de los antihistamínicos H<sub>1</sub> de primera generación. En este grupo de fármacos se encuentran la terfenadina, el astemizol, la loratadina, la cetiricina, la azelastina, la acrivastina, la levocabastina y la ebastina. La mizolastina es un nuevo fármaco que quedaría englobado en este grupo. Otros fármacos en investigación son la epinastina, la noberastina y la flezelastina<sup>122</sup>.

La histamina es responsable de una gran variedad de respuestas tanto fisiológicas como patológicas, entre las que destacan las manifestaciones alérgicas y la inflamación. Esta sustancia induce la liberación de óxido nítrico procedente del endotelio vascular. El óxido nítrico estimula la guanilatociclasa e incrementa los niveles de GMP<sub>c</sub> en el músculo liso vascular, induciendo vasodilatación<sup>123</sup>.

La administración previa de algunos antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación disminuye la liberación de diversos mediadores

(histamina, prostaglandina D<sub>2</sub>, factor activador de plaquetas) tras la exposición de un antígeno en la mucosa nasal o en la piel<sup>123</sup>.

Otro aspecto a considerar, es que un antihistamínico H<sub>1</sub> puede inhibir la liberación de mediadores con mayor o menor eficacia dependiendo del órgano sobre el que actúe. La cetiricina parece inhibir más eficazmente la liberación de histamina tras la exposición a un antígeno a nivel cutáneo que a nivel nasal<sup>123</sup>.

#### 1.3.1.1. Receptores de la histamina

Hasta el momento se han descrito tres tipos de receptores para la histamina:

H<sub>1</sub>: están involucrados en procesos inflamatorios y procesos alérgicos<sup>124</sup>. Se sospecha la existencia de más de un subtipo de receptores H<sub>1</sub><sup>123,125</sup> (centrales y periféricos). A través de ellos, la histamina causa contracción de la musculatura lisa en los tractos respiratorio y gastrointestinal. También causa prurito y estornudos, por estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas. Los antihistamínicos H<sub>1</sub> se unen a estos receptores sin activarlos, impidiendo su unión a las moléculas de histamina.

H<sub>2</sub>: están involucrados en la secreción gástrica (su estimulación la incrementa), en la regulación inmunológica y en el control de la liberación de la histamina<sup>124</sup>.

H<sub>3</sub>: se les ha relacionado con la modulación de la transmisión colinérgica en vías aéreas y sistema nervioso central. También se han relacionado con el control de la síntesis y liberación de histamina. Hay fármacos que actúan sobre estos receptores, como la tioperamida<sup>124,126</sup>.

### 1.3.2. Estructura química

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> presentan una cierta semejanza estructural con la histamina, ya que ambos contienen un grupo etilamina, que sería el que compite con la histamina por la unión a los receptores celulares<sup>124,126,127</sup>. Estructuralmente se hallan constituidos por uno o dos anillos aromáticos heterocíclicos, unidos por una molécula que sirve de conexión (puede ser nitrógeno, carbono u oxígeno) y finalmente el grupo etilamina<sup>126</sup> (amina terciaria). El astemizol, la loratadina y la terfenadina contienen un grupo piperidina y la cetiricina (metabolito de la hidroxicina) sería la única que se podría englobar en el grupo de las piperacinas<sup>124</sup>.

### 1.3.3. Farmacocinética

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> se absorben bien por vía oral y a menudo alcanzan las concentraciones máximas a las dos horas de su administración. La unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 78 y el 99%. En general son fármacos con un volumen de distribución grande<sup>124,126,128</sup>.



La mayoría de estos fármacos se metabolizan a nivel hepático y sufren un importante fenómeno de primer paso. La terfenadina, el astemizol, la loratadina y la azelastina son metabolizados por el citocromo P450 y dan metabolitos activos. La cetiricina (metabolito de la hidroxicina) se metaboliza poco a nivel hepático, presentando una eliminación renal del 40 al 60%<sup>124,128</sup>.

La  $t_{1/2}$  de estos compuestos varían mucho entre sí (Ver Tabla 9). Por ejemplo, la terfenadina tiene una  $t_{1/2}$  de pocas horas, frente a la del astemizol que es de varios días. También variará en función de la edad del individuo. En niños será menor que en adultos. En ancianos y hepatópatas está aumentada respecto a adultos jóvenes. Estos fármacos también se eliminan por la leche materna<sup>125,126,128</sup>.

La terfenadina administrada en una dosis única de 60 mg alcanza una  $C_{max}$  de 1-2 ng/ml<sup>124,129</sup> (se puede considerar baja). Presenta una absorción por vía oral rápida y alcanza su máxima concentración aproximadamente en 1 hora<sup>130</sup>. Se metaboliza en un 99% a nivel hepático en dos metabolitos (uno de ellos, el carboxílico, tiene un tercio de potencia respecto a la terfenadina). Se excreta por la leche materna, por lo que no se aconseja su administración a mujeres lactantes<sup>130</sup>. La acción de la terfenadina persiste durante más de 12 horas, mientras que su metabolito tiene un  $t_{1/2}$  de 17 horas<sup>131</sup>.

**TABLA 9.** Parámetros farmacocinéticos de los principales fármacos antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación y de algunos de sus metabolitos.

ANTIISTAMÍNICO H <sub>1</sub>	t <sub>max</sub> (horas)	t <sub>1/2</sub> (horas)	Cl (ml/min/kg)
Terfenadina Carboxilato de terfenadina	0,78 - 1,1 3	16 - 23 17	nd 598 - 697 ml/min
Astemizol N-desmetilastemizol	0,5 ± 0,2 nd	1,1 días 9,5 días	1500 ml/min nd
Loratadina Descarboetoxiloratadina	1,0 ± 0,3 1.5 ± 0.7	11,0 ± 9,4 17,3 ± 6,9	202 nd
Cetiricina	1,0 ± 0,5	7,4 ± 1,6	1,0 ± 0,2
Acrivastina	0,85 ± 1,4	1,4 - 2,1	4,56
Ketotifeno	3,6 ± 1,6	18,3 ± 6,7	nd
Azelastina Desmetilazelastina	5,3 ± 1,6 20.5	22 ± 4 54 ± 15	8,5 ± 3,2 nd

t<sub>max</sub>: tiempo en alcanzar la concentración máxima.

t<sub>1/2</sub>: vida media.

Cl: velocidad de aclaramiento.

nd: no disponible.

El astemizol se absorbe bien por vía oral. Presenta un importante metabolismo de primer paso. Tras una dosis de 10 mg se alcanza una C<sub>max</sub> de 1-3 ng/ml (también baja). Disminuye su biodisponibilidad en presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas en un 61,5% y a eritrocitos en un 36,2%<sup>132</sup>. Su principal metabolito es el desmetilastemizol, el cual tiene actividad antihistamínica. Dada su larga t<sub>1/2</sub> se aconseja administrarlo cada 24 horas. La t<sub>1/2</sub> de eliminación para dosis

continuadas es de 18-20 días. El estado de equilibrio se alcanza después de 4-6 semanas<sup>124,130</sup> (el estado de equilibrio del astemizol se alcanza en 1-2 semanas, mientras que el de sus metabolitos tarda 4-8 semanas). Tiene una fase de distribución de 2-3 días. La fase de eliminación es de 11 días<sup>131</sup>.

La loratadina es un fármaco con una buena absorción por vía oral, que tras una dosis única de 10 mg, alcanza una  $C_{max}$  baja (5 ng/ml), a las 1,5 horas, presentando una cinética de tipo lineal. Su unión a proteínas plasmáticas es del 97-99% y es sometida a un fenómeno de primer paso importante<sup>133,134</sup>. La  $t_{1/2B}$  es de 8-11 horas (en estado de equilibrio es de 14,4 horas<sup>135</sup>). Esta  $t_{1/2}$  se encuentra alargada en pacientes ancianos y cirróticos. Es un fármaco que se metaboliza rápidamente a nivel hepático mediante procesos de hidroxilación, presentando metabolitos activos<sup>133,134</sup> (el principal es la descarboetoxiloratidina<sup>135</sup>, que tiene una  $t_{1/2}$  de 17-24 horas y una potencia 4 veces superior). Presenta una escasa eliminación por leche materna, aproximadamente del 0,029%<sup>133</sup>.

La cetiricina presenta buena absorción por vía oral<sup>136</sup>. La cetiricina se metaboliza poco en humanos. El 70% aparece sin modificar en la orina, por lo que aumenta su  $t_{1/2}$  en nefrópatas<sup>137</sup>. Con una dosis de 10 mg se alcanzan  $C_{max}$  de 257 ng/ml, muy superior a las anteriores. La  $t_{1/2}$  en niños es de 7,4 horas y en adultos 8-11 horas, tras dosis única. En insuficiencia renal es aproximadamente de 19 horas<sup>136,124</sup>. La presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción, pero no modifica la cantidad

total absorbida<sup>137</sup>.

#### 1.3.4. Farmacodinamia

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> a bajas concentraciones son antagonistas competitivos de la histamina, mientras que a concentraciones altas, algunos antihistamínicos de segunda generación, como la terfenadina, el astemizol y la loratadina también presentan inhibición no competitiva<sup>123</sup>.

Con respecto a la relación entre el grado de eficacia y las concentraciones plasmáticas, se han constatado dos hechos. Por un lado se ha observado que los máximos efectos antihistamínicos ocurren varias horas después de haber alcanzado la C<sub>max</sub>. Por otra parte, estos fármacos continúan ejerciendo sus efectos incluso cuando tienen unos niveles muy bajos. La explicación de ambos hechos se debe a la presencia de metabolitos activos<sup>124,126,128</sup>. Por ello, los antagonistas H<sub>1</sub> deberían ser administrados antes de presentar la reacción alérgica para alcanzar la máxima eficacia<sup>128</sup>. La duración de acción de estos fármacos se puede comprobar de forma objetiva, por la supresión del habón y del eritema inducidos por el alérgeno en la piel, o de forma subjetiva, por la supresión de síntomas. Por ambas vías, se evidencia una supresión de los síntomas mucho más prolongada de lo que cabría esperar por la vida media de los fármacos administrados. La magnitud del efecto, el tiempo en alcanzar el efecto máximo y la duración de la acción están relacionados con la dosis<sup>126</sup>. Las dosis recomendadas para cada antihistamínico se

recogen en la Tabla 10.

Se han realizado estudios de la potencia de los diversos antihistamínicos de segunda generación. La cetiricina tiene una potencia similar a la hidroxicina. La terfenadina (60 mg/12 horas) suprime el habón y el eritema durante 24 horas. El astemizol (10 mg/día) suprime el eritema y el habón durante 6-8 semanas después de haber sido retirado. La loratadina (20 mg/día) y la cetiricina (10 mg/día) suprimen el habón y el eritema durante 24 horas<sup>126</sup>.

**TABLA 10.** Dosis recomendadas de los principales antihistamínicos H<sub>1</sub> en niños y adultos.

ANTIHIISTAMÍNICO H <sub>1</sub>	Adultos	Niños
Terfenadina	60 mg/12 h, o 120 mg/24 h	3-6 a : 15 mg/12 h 7-12 a : 30 mg/12 h
Astemizol	10 mg/24 h	0,2 mg/kg/24 h
Loratadina	10 mg/24 h	2-12 a : 5 mg/24 h >12 a : 10 mg/24 h
Cetiricina	5-10 mg/24 h	---
Acrivastina	8 mg/8 h	---
Ketotifeno	4 mg/24 h	>3 a : 1 mg/12 h

a : años.  
h : horas.

La terfenadina comienza a inhibir la formación de edema inducido por histamina a la hora de su administración. El pico de actividad se alcanza a las 3 horas, siendo más rápida que el astemizol. Su efecto persiste durante más de 12 horas. Por ello,

se recomienda administrarla cada 12 horas, a dosis de 60 mg, mostrando una mejoría de los síntomas en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, urticaria crónica y otras alteraciones secundarias a desajustes de la histamina<sup>130,138</sup>. Se ha descrito una clara correlación entre los niveles de metabolito en plasma y el grado de actividad antihistamínica<sup>131</sup>.

En algunos estudios realizados con astemizol, el alivio de los síntomas alérgicos comienza a partir de los 2-5 días de iniciado el tratamiento. Su efecto persiste durante semanas. Con la dosis recomendada habitualmente de 10 mg/día, el estado de equilibrio se alcanza a las 4 semanas. Por lo tanto, el alivio de los síntomas no es inmediato, no siendo de elección en sintomatología aguda. Hay autores que plantean como estrategia terapéutica administrar una dosis de carga de 30 mg el primer día de tratamiento, 20 mg el segundo día y a partir del tercer día dejar 10 mg diarios como dosis de tratamiento, con la finalidad de alcanzar niveles terapéuticos más precozmente<sup>139</sup>. Por otra parte, sus efectos persisten varias semanas después de su retirada<sup>130-132</sup>.

La loratadina tiene un efecto antialérgico dosis dependiente. Comienza su acción antialérgica a la 1-1,5 horas, alcanza el pico máximo a las 4-6 horas y persiste su acción durante 36-48 horas<sup>131</sup>. La dosis habitualmente empleada es de 10 mg/día, siendo tan eficaz como la terfenadina y astemizol en el tratamiento de la rinitis estacional<sup>135,133,134</sup>. Con dosis de 10 mg se consigue suprimir el habón y el eritema de 12-24 horas. Con

dosis de 20 mg, se consigue mantener el efecto 24 horas o más<sup>124</sup>.

Una dosis de 10 mg de cetiricina suprime el habón y el eritema durante 24 horas, siendo tan efectivo como los otros antihistamínicos comentados<sup>137</sup>. La dosis habitualmente recomendada oscila entre 5 y 10 mg/día. Su comienzo de acción es rápido, al igual que la terfenadina y la loratadina. La cetiricina presenta inicialmente un alivio más rápido que el astemizol, siendo su efectividad similar en estado de equilibrio<sup>126,131,136</sup>. La cetiricina alcanza su máximo efecto a las 4-8 horas de su administración<sup>137</sup>.

#### 1.3.5. Acciones farmacológicas de los antihistamínicos H<sub>1</sub>

Son diversas las acciones que pueden llevar a cabo este tipo de fármacos:

1. Acciones farmacológicas derivadas del bloqueo de los receptores H<sub>1</sub><sup>124,126,128</sup>:

- \* reducción de la permeabilidad capilar.
- \* disminución de la sensación de prurito.
- \* relajación de la musculatura lisa.
- \* disminución de la formación de GMP<sub>c</sub>.
- \* disminución de la producción de prostaglandinas.
- \* aumento del tiempo de conducción del nodo aurículo-ventricular.
- \* puede inhibir la activación de los nervios aferentes vagales.

\* junto a los antagonistas H<sub>2</sub> disminuye la hipotensión, eritema, cefalea y taquicardia.

2. Disminución de la liberación de mediadores de la inflamación, como la histamina y la prostaglandina D<sub>2</sub>, de los mastocitos y basófilos<sup>124,126,131,140</sup>. Esta acción la llevan a cabo la terfenadina, la loratadina, la cetiricina, la azatidina y la azelastina. Precisamente de esta propiedad depende en buena parte sus propiedades antialérgicas, mejorando la respuesta precoz y tardía al alérgeno. A nivel celular, esta disminución de la liberación de los mediadores trae consigo un descenso del reclutamiento de nuevas células inflamatorias<sup>128</sup>.

3. Efectos centrales (sedación). Esta acción se debe al bloqueo de los receptores histaminérgicos centrales y a la inhibición de la histamina N-metiltransferasa. Sin embargo, los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación son relativamente lipófilos y penetran en el sistema nervioso central con más dificultad que los de primera generación, actuando preferentemente sobre receptores periféricos<sup>124,126,128</sup>.

4. Carecen de acciones antiserotoninérgicas, anticolinérgicas y antiadrenérgicas<sup>124</sup>.

#### 1.3.6. Falta de subsensibilidad

La subsensibilidad o tolerancia a fármacos consiste en una menor respuesta a un fármaco, tras su uso prolongado. Se precisa



aumentar las dosis del mismo para conseguir los mismos efectos farmacológicos obtenidos inicialmente. La administración a largo plazo de antihistamínicos  $H_1$  de primera generación está asociada a una aparente disminución de la eficacia. Se estudiaron las causas de este fenómeno y se concluyó que no estaban involucrados procesos de autoinducción enzimática, ni aumentos del aclaramiento hepático, como se pensó en un principio. Estudiado más en profundidad se objetivó, entre otros aspectos, un descenso del cumplimiento, en buena medida motivado por la aparición de reacciones adversas, especialmente la sedación<sup>141</sup> y a la falta de eficacia<sup>124.126</sup>. Con los antihistamínicos  $H_1$  de segunda generación no se ha descrito esta pérdida de sensibilidad<sup>125.141</sup>.

Concretando los posibles factores que conducen a un deterioro del control de la sintomatología alérgica en pacientes tratados con antihistamínicos  $H_1$  tras su administración continuada, hay que destacar<sup>141</sup>:

1. El incumplimiento, debido especialmente a la producción de reacciones adversas. Precisamente con los nuevos antihistamínicos  $H_1$  mejora notablemente, debido a la falta de aparición de sedación y a la posibilidad de tomarlos 1-2 veces al día.

2. El desarrollo de infecciones de vías respiratorias altas u otra condición patológica intercurrente (las infecciones víricas son las más frecuentes).

3. La inhalación de irritantes químicos y polución.

4. El desarrollo de nuevas hipersensibilidades.

### 1.3.7. Efectos adversos de los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación

Precisamente es en este aspecto donde radica la principal ventaja de estos fármacos sobre los primeros antihistamínicos. Por otra parte, las intoxicaciones severas son infrecuentes, lo que confirma la relativa seguridad de estos fármacos<sup>123</sup>.

Hay una serie de factores relacionados con la vía de eliminación que aumentan el riesgo de toxicidad<sup>125</sup>:

1. Los individuos metabolizadores lentos.
2. Los pacientes afectos de hepatopatía.
3. La administración de forma concomitante de fármacos inhibidores del citocromo P450, como el ketoconazol y la eritromicina.
4. Los pacientes nefrópatas, en el caso de la cetiricina.

Las reacciones adversas más importantes descritas con antihistamínicos son:

1. Sedación, que en bastantes estudios consideran similar al placebo<sup>124,126,142</sup>, como se ha demostrado mediante diversas pruebas<sup>125,127,143,144</sup> como puede ser la prueba de latencia múltiple del sueño (*multiple sleep latency test*), de la función visual, tiempo de reacción simple, tiempo de elección de reacción, coordinación visual-motora, agudeza visual dinámica, respuestas luminosas visuales, habilidad de conducción, sustitución de

símbolos digitales, con potenciales evocados auditivos, etc. Esto es debido a su menor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica<sup>127,131</sup>, dado su mayor tamaño molecular, su cadena lateral cargada electrostáticamente y la unión importante a proteínas plasmáticas (albúmina). Sin embargo, no se descarta cierto efecto sedante, como así se ha evidenciado en ciertos estudios para la loratadina y especialmente la cetiricina<sup>142,125,137,145</sup>.

2. Cardiotoxicidad: el astemizol y la terfenadina pueden inducir un alargamiento del intervalo  $QT_c$ <sup>125,142</sup>, y concretamente el astemizol lo causa en pacientes con niveles plasmáticos superiores a 30 ng/ml<sup>132</sup> (niveles terapéuticos normales: 1-4 ng/ml). El astemizol, en raras ocasiones y generalmente secundarias a sobredosis, puede presentar "torsade de pointes" y fibrilación ventricular, con clínica de síncope o parada cardíaca<sup>124-126</sup>. Por su parte, la terfenadina puede causar efectos cardiotóxicos a dosis muy altas, o si se administra de forma concomitante con un inhibidor del metabolismo del citocromo P450<sup>124,125</sup> como el ketoconazol, el itraconazol, la eritromicina, la claritromicina; o en pacientes con insuficiencia hepática<sup>130</sup>.

3. Estímulo del apetito y aumento de peso: se ha observado con el astemizol en un 3.6% de los pacientes tratados y con el ketotifeno<sup>124,130,132</sup>.

4. Alteraciones del gusto, con aparición de sabor metálico o amargo tras la ingesta de líquidos, asociado a la azelastina<sup>124</sup>.

5. Alopecia por terfenadina<sup>146</sup>.

6. Irritación de la mucosa nasal, tras la administración intranasal de azelastina y lebocavastina<sup>123</sup>.

En diversos ensayos clínicos se han encontrado reacciones adversas a antihistamínicos con un frecuencia similar al grupo tratado con placebo, por lo que no se han considerado significativas<sup>129,138</sup> (sequedad de boca, de nariz y de garganta, cefalea, alteraciones gastrointestinales, musculoesqueléticas, cardiovasculares, etc). En el caso del astemizol se han descrito de forma esporádica angioedema, crisis de broncospasmo, edemas, mialgias, depresión, fotosensibilización, prurito y exantema<sup>132</sup>.

#### 1.3.8. Interacciones medicamentosas de los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación

Se han realizado estudios con sustancias activas sobre el sistema nervioso central, y se ha observado que no potencian los efectos adversos del etanol y diacepam<sup>124,126</sup>.

1. Con sustancias que inhiben el metabolismo de los antihistamínicos H<sub>1</sub>: ketoconazol, itraconazol, metronidazol, eritromicina y claritromicina<sup>135,142,147</sup>, especialmente la terfenadina y el astemizol, condicionan niveles plasmáticos elevados y pueden desencadenar arritmias, prolongación del QT<sub>c</sub> y aparición de "torsades de pointes". La troleandomicina inhibe el metabolismo de la terfenadina, causando alteraciones en el

electrocardiograma y arritmias<sup>94</sup>.

2. Con sustancias que potencien la cardiotoxicidad: antidepresivos tricíclicos y diuréticos<sup>147</sup> (por depleción del K<sup>+</sup>).

3. Con antagonistas del calcio (nifedipina y verapamilo): se han comunicado dos casos aislados de aumento de toxicidad de la nifedipina y el verapamilo al administrarse conjuntamente con la terfenadina. No se ha conseguido establecer el mecanismo de producción<sup>94</sup>.

#### 1.3.9. Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación en ancianos

Producen menos reacciones adversas que los de primera generación, con los que se ha descrito la aparición de hipotensión ortostática<sup>148</sup> y delirios<sup>149</sup>. Se debe a la menor capacidad de eliminación que presentan los individuos ancianos respecto a los individuos jóvenes, y teóricamente, sería más frecuente la aparición de efectos secundarios como la sedación<sup>124.150</sup>, así como una mayor frecuencia de interacciones con otros fármacos y la aparición de efectos indeseables<sup>151</sup>.

#### 1.3.10. Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación en embarazo y lactancia

No se han descrito casos de embriotoxicidad, ni alteraciones fetales en humanos<sup>124.152</sup>. Sin embargo, se ha demostrado en estudios experimentales en animales la presencia de efectos

teratógenos tras la administración de antihistamínicos piperacínicos<sup>146</sup>, por ello se encuentran clasificados dentro de la clase C (estudios en animales indican riesgo y no hay estudios controlados en mujeres; o bien no hay estudios ni en animales ni en mujeres) y se recomienda evitar su administración en mujeres embarazadas<sup>132</sup>.

Se ha comprobado que estos fármacos son excretados por la leche materna<sup>124</sup>, y aunque en cantidades insignificantes como la loratadina, debe de darse con cautela en estas pacientes<sup>153</sup>.

#### 1.3.11. Indicaciones terapéuticas

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> por sus acciones farmacológicas son fármacos especialmente indicados en procesos de origen inmunoalérgico (rinitis y urticaria). El perfil del antihistamínico ideal para el tratamiento de estas patologías debería ser el de un fármaco activo por vía oral, de inicio de acción rápido, de toma única diaria y con mínimas reacciones adversas<sup>139,145</sup>.

La utilización de antihistamínicos H<sub>1</sub> debe estar regido por una serie de consideraciones básicas<sup>146</sup>:

1. Emplearse únicamente en aquellas condiciones patológicas, en las que está involucrada la liberación de histamina.

2. No pueden revertir las consecuencias de la activación de los receptores H<sub>1</sub>, por tanto sólo actúan antes de su unión y deberían emplearse de forma profiláctica.

3. No se puede esperar una resolución completa de los síntomas, ya que la histamina no es la única responsable de las reacciones alérgicas, dada la presencia de otros mediadores. Se puede considerar como óptima una remisión de la patología del 60%. Por lo tanto, se puede pensar en añadir un segundo agente terapéutico.

#### 1.3.11.1. Rinoconjuntivitis alérgica

Son especialmente efectivos en el tratamiento de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica estacional y crónica, aunque no son tan eficaces como los corticoides intranasales, ni superiores a los antihistamínicos de primera generación<sup>124.125</sup>.

Producen una disminución del número de estornudos, reducen el picor nasal y las secreciones nasales. Disminuyen la liberación de histamina, prostaglandina D<sub>2</sub>, tromboxano B y leucotrieno LTC<sub>4</sub> en las secreciones nasales. También mejoran el lagrimeo, el picor ocular y el eritema conjuntival<sup>128</sup>, especialmente si el tratamiento comienza antes de la época de polinización y se mantiene durante la misma.

La terfenadina (60 mg/12 horas), la loratadina (10-40 mg/día), el astemizol (10 mg/día) y la cetiricina (5-20 mg/día) son efectivos<sup>126.140</sup>. También ha sido efectiva por vía tópica la levocabastina en el tratamiento de la conjuntivitis (por vía conjuntival) y de la rinitis alérgica<sup>122</sup> (en forma de aerosol nasal).

En un ensayo clínico realizado con 20 pacientes con rinoconjuntivitis y asma, la cetiricina mejoró más los síntomas que la terfenadina, precisando una menor utilización de  $\beta$ -agonistas inhalados. Sin embargo, la cetiricina causa algo más de sedación y es más cara que la terfenadina<sup>145</sup>.

#### 1.3.11.2. Urticaria crónica

Disminuyen la frecuencia de aparición, la intensidad y la duración de las lesiones cutáneas<sup>125</sup>. Tampoco resultan superiores a los primeros antihistamínicos, especialmente en el alivio del prurito<sup>130</sup>. En estudios comparativos entre terfenadina y astemizol, éste último parece más potente<sup>154</sup>. La cetiricina tiene un inicio de acción más rápido y su capacidad de suprimir el edema es superior a la terfenadina, loratadina y astemizol, aunque presenta más efectos sedantes<sup>154</sup>.

En algunos pacientes con urticaria refractaria al tratamiento con antihistamínicos  $H_1$ , la administración concomitante de antihistamínicos  $H_2$  como la cimetidina o la ranitidina aumenta el alivio del prurito y la disminución del tamaño del habón, pudiendo ser debido a una inhibición del metabolismo hepático de los antihistamínicos  $H_1$ <sup>123</sup>. La doxepina es un antidepresivo con actividad bloqueante de los receptores  $H_1$  y  $H_2$  altamente efectivo en el tratamiento de la urticaria crónica<sup>126</sup>.



### 1.3.11.3. Asma

Como se verá en el apartado 1.3.13., hay que destacar que no son un tratamiento de primera elección<sup>135</sup>. Sin embargo, en diversos ensayos clínicos han demostrado poseer un cierto efecto protector frente al broncoespasmo inducido por el ejercicio, la exposición a histamina, la hiperventilación y el aire frío y seco, suero hipertónico e hipotónico, agua destilada, adenosina 5-monofosfato y alergenos. No tienen ningún efecto frente al broncoespasmo inducido por la metacolina. Por lo tanto, pueden ser empleados en enfermos asmáticos leves, de predominio estacional, que presenten rinoconjuntivitis o urticaria concomitante<sup>124</sup> o en pacientes con asma nocturno<sup>128</sup>. La reticencia a emplear estos fármacos en enfermos asmáticos se debe al riesgo de presentación de efectos adversos (espesamiento de las secreciones, broncoconstricción y tos) ocurridos con los primeros antihistamínicos que se dieron a estos enfermos<sup>124,126</sup>.

### 1.3.11.4. Otras posibles indicaciones

En la anafilaxia o la dermatitis atópica no han mostrado eficacia alguna<sup>124,125,130</sup>. Se han dado en niños con otitis media y en infecciones respiratorias altas en combinación con simpaticomiméticos, sin haber demostrado de forma evidente eficacia alguna<sup>125,126</sup>.

### 1.3.12. Diferencias de los antihistamínicos H<sub>1</sub> de primera y segunda generación

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación presentan una serie de características diferenciales respecto a los antihistamínicos clásicos<sup>125,128</sup>:

1. No atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo cual son menos sedantes que los antihistamínicos clásicos, los cuales producían sedación en el 10-25% de los pacientes<sup>143</sup>. No obstante, la loratadina y la cetiricina tienen efectos sedantes relacionados con dosis de 2 a 4 veces superiores a las recomendadas para la acción antialérgica<sup>131</sup>.

2. Presentan nulos o escasos efectos anticolinérgicos.

3. Muchos son efectivos durante 12-24 horas, con lo cual se reducen el número de tomas diarias y mejora el cumplimiento.

4. Algunos tienen varios mecanismos diferentes de acción como antialérgicos.

5. No potencian los efectos del alcohol y el diazepam<sup>127,130,142</sup>.

6. Se mantiene su eficacia en tratamientos crónicos<sup>141</sup>.

En conclusión, presentan una relación riesgo/beneficio más favorable que los primeros antihistamínicos H<sub>1</sub>.

### 1.3.13. Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación y tratamiento del asma

#### 1.3.13.1. Problemática actual

Durante mucho tiempo los antihistamínicos han sido etiquetados como un tratamiento totalmente inefectivo en el tratamiento del asma. Los argumentos presentados para avalar esta afirmación han sido diversos:

1. La existencia de otros mediadores, además de la histamina, en la etiopatogenia de la respuesta asmática<sup>155,156</sup>, como pueden ser las prostaglandinas, los tromboxanos, los leucotrienos, el factor activador de plaquetas y diversos factores quimiotácticos<sup>157</sup>. Por ello, los antihistamínicos H<sub>1</sub> no pueden bloquear totalmente esta respuesta.

2. La dificultad de alcanzar concentraciones efectivas de fármaco a nivel de las células bronquiales, sin causar efectos adversos, como son la sedación y manifestaciones anticolinérgicas<sup>155,158</sup>.

3. Algunos antihistamínicos como la hidroxicina y difenhidramina causan sintomatología obstructiva en algunos asmáticos, debido a un fenómeno de broncoconstricción y retención de moco<sup>155,159</sup>.

Por tanto, es preciso aclarar previamente, que los

antihistamínicos  $H_1$  no son un tratamiento de primera línea en el tratamiento del asma<sup>4</sup>. Sin embargo, se está replanteando en los últimos años el papel de estos fármacos en la terapéutica del asma<sup>160</sup> debido a una serie de argumentos:

1. La prescripción de antihistamínicos  $H_1$  en aquellos pacientes asmáticos que requieran tratamiento para alteraciones concomitantes como la rinitis alérgica, dermatitis alérgica o la urticaria pueden mejorar indirectamente el control de la hiperreactividad bronquial. Un tratamiento efectivo de la rinitis comporta una facilitación de la filtración nasal del antígeno, calentamiento y humidificación del aire inspirado, aparte de disminuir la sensación disnéica, lo cual es especialmente deseable para los pacientes asmáticos<sup>155,157</sup>.

2. Se ha demostrado en diversos estudios, que los antihistamínicos  $H_1$  producen una broncodilatación modesta en algunos tipos de pacientes asmáticos. Se ha demostrado que aumentan el umbral de broncoconstricción tras una exposición a histamina inhalada, frente a alérgenos y tras el ejercicio, pero no han demostrado ser efectivos ante la exposición a metacolina<sup>155</sup>.

3. El desarrollo de nuevos antihistamínicos  $H_1$  de acción periférica, más potentes, con un margen de dosificación más amplio, con menos efectos anticolinérgicos (ya que no desecan las secreciones como los antiguos antihistamínicos, los cuales empeoraban el asma<sup>132</sup>) y una menor incidencia de efectos

secundarios a nivel central como la sedación<sup>139,157,161-163</sup>. El problema de los primeros antihistamínicos H<sub>1</sub> es que son inefectivos en el enfermo con asma a las dosis recomendadas para el tratamiento de las rinitis alérgicas, presentando muchos efectos secundarios a dosis mayores<sup>161</sup>.

4. Los estudios realizados sobre la fisiopatología de la enfermedad asmática, en los cuales se otorga un papel fundamental a la histamina<sup>161</sup>.

#### 1.3.13.2. Papel de la histamina en la fisiopatología del asma

La histamina se encuentra almacenada en el interior de gránulos, en mastocitos y basófilos, asociada a heparina proteoglicano y a otros mediadores preformados. Cuando un antígeno se une al receptor del mastocito IgE F<sub>c</sub>R<sub>1</sub>, se produce un aumento de la concentración intracelular de Ca<sup>++</sup>, bien por la entrada desde el exterior, bien por estimular la liberación de los depósitos intracelulares. Este aumento de la presencia de Ca<sup>++</sup> intracelular desencadena la liberación de histamina y la aparición de todos los efectos propios de la misma<sup>162,164</sup>. Por otra parte, se ha evidenciado que el aumento de la concentración de AMP<sub>c</sub> en mastocitos, por un aumento de la actividad de la adenilato ciclasa, disminuye la liberación de histamina<sup>162</sup>.

Los diversos hallazgos que corroboran la participación de la histamina en la fisiopatología del asma, explicando el mecanismo de acción de la misma, se pueden concretar en los

siguientes aspectos:

1. La presencia de histamina en grandes cantidades a nivel pulmonar es un hallazgo habitual en individuos asmáticos<sup>161</sup>. En diversos estudios realizados, se ha observado una mayor liberación de forma espontánea de histamina en individuos asmáticos que en sanos. También se ha evidenciado una mayor liberación de histamina en enfermos asmáticos no tratados, que en los que ya se había instaurado un tratamiento adecuado<sup>159</sup>.

2. La histamina provoca broncoconstricción (mediante el estímulo H<sub>1</sub> directo), estimándose que es responsable del 50% de la obstrucción aguda<sup>157,159</sup> (el 50% restante se cree que es debido al LTD<sub>4</sub>, a la PGD<sub>2</sub> y a otros mediadores). También participa en la estimulación de receptores vagales<sup>159,164</sup> y estimula la liberación de la PGF<sub>2-alfa</sub> y PGE<sub>2</sub><sup>164</sup>. A nivel de los receptores H<sub>1</sub> de los vasos pulmonares produce vasoconstricción, y de los receptores H<sub>2</sub> induce vasodilatación<sup>161,163</sup>.

3. La histamina desempeña funciones inmunorreguladoras<sup>164</sup> mediante su unión a receptores de los linfocitos T, desencadenando la formación de un factor quimiotáctico de linfocitos y de factores inhibidores de la migración.

4. En los pacientes asmáticos se ha observado un mayor número de basófilos periféricos y mastocitos pulmonares degranulados, con la consecuente presencia de mayor cantidad de factores estimulantes de la liberación de histamina<sup>159</sup>.

Sin embargo, el papel de la histamina no parece ser igual de preponderante en las dos fases, que clásicamente se han distinguido en el asma. Actualmente se conoce que la histamina tiene importancia capital en la fase inmediata (constituye aproximadamente el 50% de los mediadores liberados en esta fase), mientras que en la fase tardía (más severa y prolongada que la inmediata) desempeña un papel de desencadenante, aunque el sustrato fundamental es la infiltración celular de linfocitos T y eosinófilos<sup>165,166</sup>.

#### 1.3.13.3. Mecanismos de acción de los antihistamínicos H<sub>1</sub> en el asma

Se han descrito múltiples mecanismos de actuación:

##### 1. Bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>.

2. Inhibición de la liberación de histamina de los mastocitos (especialmente *in vitro*), aunque sólo con grandes concentraciones de fármaco, fundamentalmente el ketotifeno<sup>164,167</sup>. También se ha descrito un mecanismo similar para la terfenadina, al demostrarse una inhibición de la liberación de histamina de los mastocitos peritoneales en la rata y en el pulmón de cobayas. El sustrato bioquímico subyacente puede estar relacionado con la disminución de calcio y el aumento de los niveles de AMP<sub>c</sub> de los mastocitos<sup>162</sup>. También se ha descrito este mecanismo de acción para la loratadina y cetiricina<sup>168,169</sup>.

3. Inhibición de la liberación de leucotrienos, descrito para el ketotifeno, cetiricina y terfenadina, siendo ésta última más potente en los estudios animales realizados<sup>131.162.164.167.170</sup>.

4. Antagoniza el factor activador de plaquetas, también observado para el ketotifeno, terfenadina y cetiricina<sup>156.162.164.171</sup>.

5. Inhibición de la migración de eosinófilos y neutrófilos, especialmente demostrado en diversos estudios con la cetiricina y terfenadina<sup>4.156.162.164.166.169.171.172</sup>.

6. La cetiricina disminuye la liberación de PGD<sub>2</sub> en mastocitos cutáneos y células de Langerhans<sup>156.164</sup>.

#### 1.3.13.4. Técnicas de valoración de la efectividad de los antihistamínicos H<sub>1</sub> en paciente asmáticos

Para valorar la efectividad de los antihistamínicos en el tratamiento del asma deben realizarse pruebas de exposición a histamina, alergenos, suero hipertónico o AMP por vía inhalatoria, valorándose parámetros como el FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volum* en un segundo), el PEFR (*peak expiratory flow rate*) o el FEF<sub>25-75%</sub> (*forced expiratory flow*) en enfermos asmáticos con características atópicas. Tras la inhalación de histamina, se produce un descenso del FEV<sub>1</sub>, proporcional a la cantidad de histamina inhalada. En la mayor parte de estudios realizados, se pretende demostrar que tras la administración de un antihistamínico H<sub>1</sub>, se necesitan cantidades mayores de histamina



para producir la misma caída de  $FEV_1$  que sin tratamiento antihistamínico<sup>158</sup>.

#### 1.3.13.5. Efectos de los nuevos antihistamínicos $H_1$ en el enfermo asmático

En síntesis, los nuevos antihistamínicos  $H_1$  pueden inducir una serie de cambios en el enfermo asmático<sup>161</sup>:

1. Producen broncodilatación<sup>158,172,173</sup>: en las pruebas espirométricas se produce un aumento del  $FEV_1$ , del  $FEF_{25-75\%}$  y del PEFR.

2. Disminuyen el efecto de la histamina inhalada en las pruebas de provocación de broncoespasmo<sup>165,169,174,175</sup>.

3. Disminuyen el efecto del ejercicio y de la hiperventilación en  $FEV_1$ <sup>158,167,169</sup>.

4. Clínicamente aparecen beneficios discretos en el asma leve y nocturno<sup>176</sup>.

5. Los antihistamínicos no son efectivos en la fase tardía del asma, en la que predominan los infiltrados celulares<sup>168</sup>. Sin embargo podrían tener un cierto papel impidiendo la liberación de mediadores de los eosinófilos e impidiendo su migración<sup>131,157</sup>.

#### 1.3.13.6. Relación entre la respuesta terapéutica y dosis de antihistamínico H<sub>1</sub> y grado de severidad del asma

En algunos de los estudios realizados, se ha evidenciado que la importancia de los efectos beneficiosos están relacionados con la dosis administrada, como se ha demostrado con la terfenadina, el astemizol y la cetiricina, en la que a mayor concentración de fármaco mayor es la inhibición de la liberación de mediadores celulares y tiene lugar una respuesta clínica más precoz<sup>156,162,165,169,177</sup>, sin embargo hay investigadores que discrepan de esta observación<sup>173</sup>.

Asimismo, se ha relacionado un mayor efecto broncodilatador por parte de los antihistamínicos H<sub>1</sub> con un mayor grado de severidad del asma<sup>161,162</sup>.

#### 1.3.13.7. Indicaciones de los antihistamínicos H<sub>1</sub> en el asma

Los nuevos antihistamínicos protegen del broncoespasmo a los asmáticos con clínica leve (especialmente los que presentan patologías concomitantes como rinitis alérgica, urticaria o fiebre del heno), tras la inhalación de histamina y alergenos, o tras la realización de un ejercicio<sup>156,164-166</sup>.

#### 1.3.13.8. Terfenadina y asma

Se han realizado diversos ensayos clínicos para valorar el posible potencial terapéutico de la terfenadina en el tratamiento

de enfermos asmáticos.

Townley y cols.<sup>167</sup>, en un ensayo clínico cruzado, doble ciego y controlado con placebo, trataron a 12 pacientes asmáticos con terfenadina a dosis de 120 y 240 mg tras ser sometidos a una nebulización con agua e hiperventilación con aire frío. También investigaron el posible efecto de la terfenadina sobre la liberación de histamina de los basófilos, en un estudio *in vitro*. Llegaron a la conclusión de que la administración de terfenadina a dosis de 240 mg induce una mejora de la función pulmonar tras la nebulización con agua, respecto al placebo, y que produce una modesta broncodilatación tras la hiperventilación con aire frío, a dosis de 120 y 240 mg. En el estudio *in vitro*, constataron una inhibición significativa de la liberación de histamina de los basófilos humanos.

Rafferty y cols.<sup>178</sup> realizaron un ensayo clínico cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 18 asmáticos alérgicos al polen, todos ellos tratados con agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Durante 9 semanas, se les añadió terfenadina a 180 mg, tres veces al día. Las conclusiones a las que llegaron fueron que el tratamiento con terfenadina a estas dosis, durante la época de polinización en asmáticos, disminuye los síntomas de forma significativa (se produjo un descenso de la tos del 76,9% y de las sibilancias del 46,9%), así como, los requerimientos de broncodilatadores (disminuyó su uso aproximadamente en un 40%). Mediante pruebas espirométricas, constataron una mejora leve de la función pulmonar.

Carpentiere y cols.<sup>174</sup> realizaron un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, con 12 sujetos afectados de asma leve y atopia, a los que primero se administraba placebo o terfenadina (120 mg) y posteriormente se nebulizaba propranolol e histamina. Se midieron el FEV<sub>1</sub> y la PC<sub>20</sub> (concentración necesaria de la sustancia broncoconstrictora para provocar una caída del 20% del FEV<sub>1</sub>). Los resultados obtenidos fueron que la terfenadina mejoraba el FEV<sub>1</sub> en un 10%, si se administraba antes que el propranolol y que la PC<sub>20</sub> de propranolol para la terfenadina fue tres veces superior que para el placebo. Por otra parte, concluyeron que la broncoconstricción por bloqueadores β-adrenérgicos está mediada por la histamina, más que por el propio bloqueo del receptor.

Teale y cols.<sup>176</sup> en un ensayo clínico simple ciego, analizaron la contribución de la histamina en la broncoconstricción nocturna en los enfermos asmáticos, tratándolos con placebo o terfenadina. Llegaron a la conclusión de que el bloqueo de los receptores H<sub>1</sub> con terfenadina puede producir una modesta broncodilatación nocturna, aunque no fue estadísticamente significativa.

Hopp y cols.<sup>179</sup> investigaron el efecto protector de la terfenadina por vía oral en la respuesta cutánea, pulmonar y en los cambios a nivel de los leucocitos circulantes, tras la administración inhalada o inyectada intradérmicamente del factor activador de plaquetas (PAF). Participaron 9 varones asmáticos con sintomatología leve en un ensayo clínico doble ciego, cruzado

comparando terfenadina (120 mg) y placebo. A nivel cutáneo, la terfenadina produjo una menor aparición de eritema y habón tras la inyección intradérmica. Sin embargo, no presentó efectos terapéuticos a nivel de la función pulmonar tras la inhalación de PAF, ni tampoco sobre los leucocitos circulantes. Concluyen que la histamina endógena tiene un papel limitado en el fenómeno de hiperreactividad bronquial que ocasiona el PAF.

Spector y cols.<sup>173</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en el que administraron terfenadina (a dosis de 60 y 120 mg, dos veces al día, durante una semana) y valoraron la capacidad vital forzada (CVF), el  $FEV_1$  y el  $FEF_{25-75\%}$ . Con los resultados obtenidos llegaron a la conclusión de que la terfenadina inducía una leve broncodilatación, aunque se evidenció la aparición de fenómenos de taquifilaxia después de una semana de tratamiento antihistamínico.

Tasaka y cols.<sup>162</sup> realizaron un ensayo clínico multicéntrico, en el que compararon ketotifeno (a dosis de 2 mg, dos veces al día) y terfenadina (a dosis de 120 y 240 mg, dos veces al día) como tratamientos del asma leve y moderado. Concluyeron que la terfenadina era más efectiva y presentaba menos somnolencia, que el ketotifeno.

### 1.3.13.9. Loratadina y asma

La loratadina es un antagonista  $H_1$  altamente selectivo, de larga acción, con el cual se han realizado diversos ensayos clínicos orientados a probar su efectividad en la enfermedad asmática.

Town y cols.<sup>168</sup> realizaron un ensayo clínico doble ciego, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, en 12 sujetos asmáticos a los cuales les dieron loratadina a dosis de 10 y 20 mg, una vez al día, durante tres días. Evaluaron su acción a nivel cutáneo y de vías aéreas, tras ser expuestos a histamina y alergenos a nivel cutáneo; y a histamina, alergenos y metacolina a nivel de vías respiratorias. A nivel cutáneo, la loratadina a 20 mg disminuyó de forma significativa el tamaño del habón tras la exposición al alergeno. A nivel de vías aéreas, la loratadina a dosis de 10 y 20 mg no demostró tener ningún efecto protector sobre la broncoconstricción inducida por los alergenos inhalados.

Labrecque y cols.<sup>175</sup> evaluaron la duración del efecto de la loratadina a 10 mg y la terfenadina a 120 mg, administradas una vez al día durante una semana, sobre la reactividad a la histamina, administrada por vía intracutánea e inhalada, comparadas con el placebo. Este estudio a simple ciego se realizó en 24 sujetos asmáticos adultos, en grupos paralelos. La respuesta a nivel de vías aéreas se evaluó mediante pruebas funcionales respiratorias. Concluyeron que ambos fármacos tienen

un efecto bloqueante similar a nivel cutáneo y aéreo. Sin embargo, estos resultados pueden verse enmascarados porque 19 de los 24 pacientes (79%) estaban en tratamiento con corticoides inhalados.

#### 1.3.13.10. Astemizol y asma

El astemizol es otro antihistamínico  $H_1$  de nueva generación con el que también se han realizado diversos estudios en relación con el tratamiento del asma.

Benoît C y cols.<sup>180</sup> realizaron un estudio sobre el tiempo de acción del astemizol tras una dosis única. Anteriormente se habían realizado estudios con tratamientos de varios días en asmáticos a los que se inducía broncoconstricción con histamina inhalada. Se observó, que tras la finalización del tratamiento, había ejercido influencia sobre la musculatura lisa bronquial durante más de 40 días. En el estudio de Benoît, se dió una dosis única y se valoró la respuesta cutánea y la respiratoria. Concluyeron que una dosis única de 10 mg/ml de astemizol puede tener un efecto significativo en la reactividad bronquial, pero no en la cutánea, y que este efecto es de corta duración (1 ó 2 días).

Cisteró y cols.<sup>165</sup> en un ensayo clínico, cruzado, controlado con placebo, trató con astemizol a dosis de 10 y 30 mg cada día, durante 28 días consecutivos, a 12 pacientes con asma extrínseca. Se permitió la administración concomitante de salbutamol cuando

fue necesario. Se expuso a los voluntarios a *Dermatophagoides pteronyssimus* por inhalación y por vía cutánea, y a histamina por vía cutánea. Se observó que el broncospasmo inducido por el alérgeno y la reacción cutánea eran inhibidos más precozmente cuando se daban dosis de 30 mg, que cuando se dieron dosis de 10 mg. Concluyeron que el astemizol podía ser útil como agente terapéutico en el tratamiento de ciertos tipos de asma, y que la respuesta es dosis-dependiente.

Crimi y cols.<sup>177</sup> realizaron un estudio doble ciego y aleatorizado en 7 asmáticos catalogados como moderados, con el objetivo de comparar la influencia *in vivo* de astemizol, a dosis de 20 mg cada 12 horas, durante tres días y de un anticolinérgico (bromuro de ipratropio 40 microgramos en inhalación, 20 minutos antes de la exposición) en el broncospasmo inducido por la inhalación de la sustancia P. Concluyen que la broncoconstricción inducida por la sustancia P podría ser atribuida a una débil acción colinérgica y no a la liberación de histamina, ya que el astemizol no protege al bronquio de la acción de dicha sustancia, mientras que el anticolinérgico ejerce una acción escasa y poco importante. Concluyen que la sustancia P induce una broncoconstricción directa.

#### 1.3.13.11. Cetiricina y asma

La cetiricina es un derivado de la hidroxicina con potentes propiedades antihistamínicas y larga acción (superiores a la terfenadina), sin actividad antiserotonérgica, ni



anticolinérgica. Es una molécula altamente polar con alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas, que penetra poco en el sistema nervioso central. Presenta menos efectos secundarios que los antihistamínicos clásicos, aunque se han descrito en ocasiones somnolencia y sequedad de boca<sup>156</sup>. También se han realizado diversos estudios con este fármaco para probar su posible eficacia en el tratamiento de la enfermedad asmática.

Bousquet y cols.<sup>169</sup> realizaron un estudio multicéntrico (con 97 pacientes alérgicos al polen y catalogados como asmáticos leves de inicio reciente), para comparar el papel que la cetiricina y la terfenadina pueden jugar en la prevención de la broncoconstricción tras la realización de un ejercicio físico o tras la exposición a un alergeno. El ensayo fue doble ciego, paralelo, dividido en tres grupos, dos de los cuales fueron tratados con cetiricina (uno a dosis de 10 mg cada 12 horas y otro a 15 mg cada 12 horas) y un tercero con terfenadina (60 mg cada 12 horas). El grupo tratado con cetiricina a 15 mg cada 12 horas, fue el que presentó menos sintomatología asmática (dísnea, tos, sibilancias). Se observó un efecto dosis-dependiente. Las reacciones adversas más comunes fueron la somnolencia, aumento del apetito, mareos y excitación.

Bruttman y cols.<sup>172</sup> realizaron un ensayo clínico doble ciego, paralelo, aleatorizado, controlado con placebo, en 29 pacientes asmáticos, que presentaban sintomatología preferentemente durante la polinización. Fueron tratados con placebo o cetiricina a 15 mg diarios. Los resultados que

obtuvieron fueron favorables para el grupo que tomaba cetiricina, ya que, parámetros como FEV<sub>1</sub> y FVC fueron significativamente mejores respecto al grupo control, presentaron menos sintomatología (dísnea, tos y crisis asmáticas), se retiraron menos pacientes y precisaron menos tratamientos concomitantes (corticoides y β-bloqueantes).

Gong y cols.<sup>156</sup> realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, cruzado, en 16 pacientes asmáticos leves, a los que se provocó broncoconstricción tras un ejercicio físico e inhalación de alergenos. Los resultados obtenidos mostraron una modesta broncodilatación tras la administración de cetiricina en el asma inducido por el ejercicio y por la inhalación de alergenos. Además constataron una relación entre los niveles plasmáticos y el grado de bloqueo de los receptores H<sub>1</sub>. Concluyen que este fármaco puede presentar un posible efecto broncodilatador en asmáticos, presentando escasas reacciones adversas hasta dosis de 20 mg diarios.

Ghosh y cols.<sup>170</sup> en un ensayo clínico controlado con placebo, cruzado y a doble ciego, realizado en 10 pacientes asmáticos y atópicos probaron cetiricina en dosis única de 15 mg, y un tratamiento con 15 mg cada 12 horas, durante 7 días. Los resultados fueron poco alentadores (no hubo cambios estadísticamente significativos en la FEV<sub>1</sub>), constatando la presencia de un fenómeno de tolerancia.

Wasserfallen y cols.<sup>166</sup> valoraron la eficacia de la

---

cetiricina a nivel de vías respiratorias, tras una prueba de provocación con un alérgeno. El estudio se llevó a cabo en 25 pacientes catalogados como asmáticos con un trasfondo alérgico, de los cuales 16 mostraron claramente una doble respuesta (temprana y tardía). Se aleatorizaron en dos grupos, 8 de los cuales tomaron placebo y los 8 restantes 15 mg de cetiricina, dos veces al día, durante 7 días, tras los cuales fueron expuestos a un alérgeno. El ensayo fue doble ciego. Los resultados obtenidos demuestran que la intensidad y duración de la respuesta inmediata no se hallaban afectadas por la cetiricina, mientras que los parámetros de respuesta tardía con cetiricina mejoraban de forma estadísticamente significativa, si se comparaban con el placebo. Concluyeron que la cetiricina podía presentar un efecto protector frente a la respuesta tardía inducida por alérgeno en pacientes con asma moderado.

## 1.4. MIZOLASTINA

### 1.4.1. Introducción

La mizolastina es un derivado benzimidazólico, que posee una potente actividad como bloqueante de los receptores  $H_1$  a nivel periférico en estudios *in vitro* e *in vivo*, por lo cual presenta menos efectos centrales que los fármacos antihistamínicos clásicos<sup>181</sup>, a los que se les asocia un efecto sedante. Precisamente, uno de los grandes problemas que presenta el tratamiento con antihistamínicos es la asociación de alteraciones psicomotoras. La finalidad de la síntesis de este compuesto es evitar la aparición de efectos sedantes<sup>182</sup>.

Los principales hallazgos *in vitro* son<sup>182</sup>:

#### 1. Sobre los receptores histaminérgicos $H_1$ :

\* desplaza con alta afinidad la unión de H-pirilamina de los receptores  $H_1$  para la histamina en el cerebelo de cobayas.

\* antagoniza de forma competitiva y reversible los efectos contráctiles de la histamina a nivel del íleon de cobayas.

\* inhibe el acúmulo de inositol-1-fosfato en el córtex cerebral de la rata.

2. Sobre los receptores  $H_2$ : no antagoniza los receptores  $H_2$  auriculares en cobayas, ni siquiera a altas dosis.

3. Sobre los receptores  $H_3$ : no presenta afinidad.

---

4. Sobre los receptores 5HT<sub>2</sub>: presenta una afinidad prácticamente despreciable sobre estos receptores. No antagoniza el edema inducido por serotonina.

5. Sobre los receptores alfa-1: presenta una actividad débil.

6. Sobre los receptores alfa-2: es inactiva.

7. Sobre los receptores colinérgicos: no antagoniza la motilidad intestinal inducida por carbacol.

Los principales hallazgos *in vivo* en animales son<sup>182</sup>:

1. No tiene efectos sedantes, no produciendo modificaciones a nivel de electrocorticograma en ratas y conejos.

2. No modifica el ciclo sueño-vigilia en ratas.

Administrado por vía oral, presenta efectos antialérgicos en varios modelos animales, siendo su actividad equiparable al mejor de los compuestos de referencia y equipotente a la terfenadina. Su duración de acción se estima entre las 6 y las 30 horas.

## 1.4.2. Estructura química y propiedades fisicoquímicas

### 1.4.2.1. Estructura química<sup>122</sup>

(Ver Figura I)

### 1.4.2.2. Nomenclatura química

2-[[[1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-benzimidazol-2-yl]-4-piperidinil]metilamino]-4(3H)-pirimidinona.

### 1.4.2.3. Fórmula molecular

$C_{24}H_{25}N_6FO$

### 1.4.2.4. Peso molecular

432.31

### 1.4.2.5. Apariencia

Polvo blanco microcristalino.

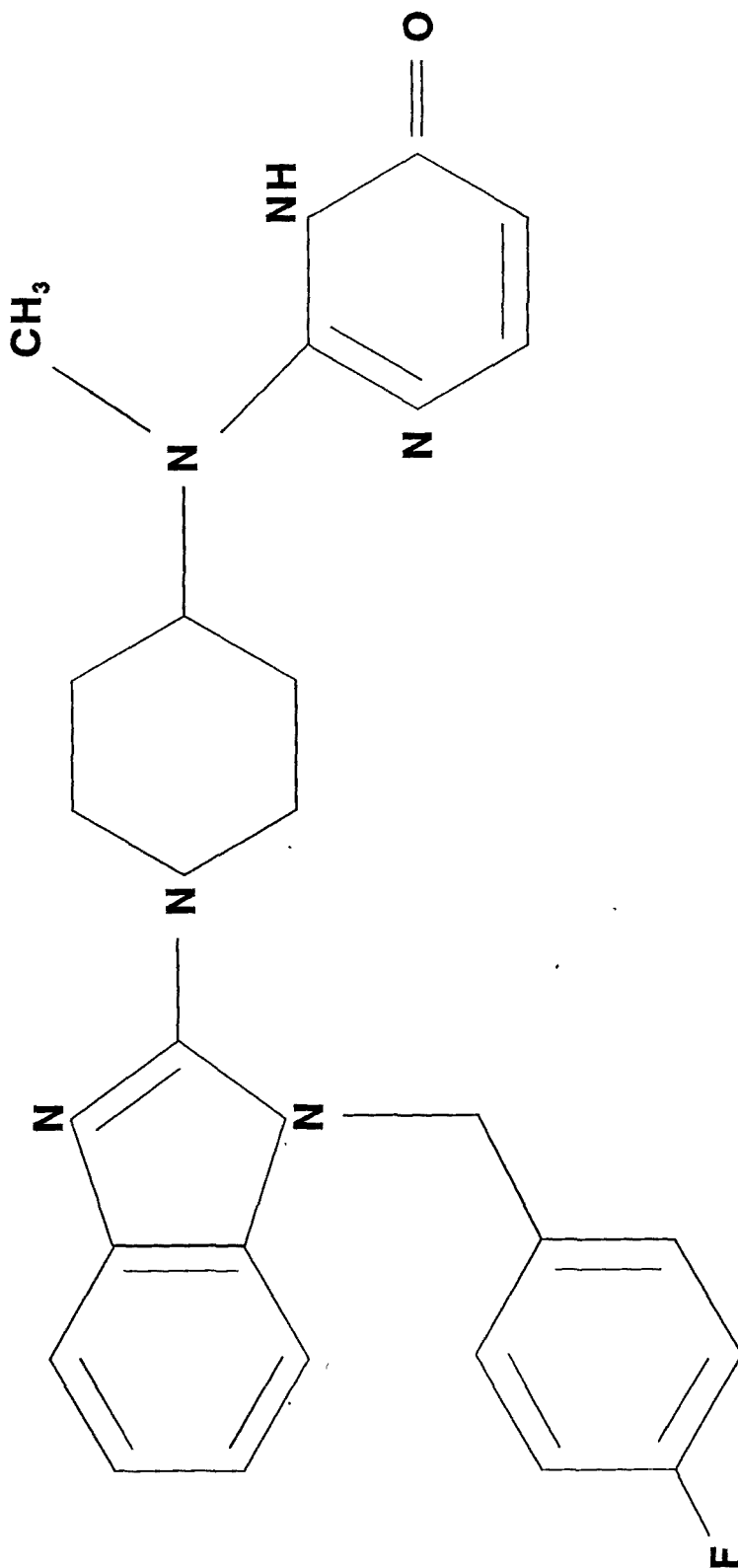
### 1.4.2.6. Estabilidad

Es un producto estable al calor y a la luz en estado sólido, siendo ligeramente higroscópico. En suspensión en medio acuoso, es estable al calor y a la luz en todos los valores del pH, incluso después de dos meses a 37°C.

### 1.4.2.7. Punto de fusión

224°C.

# MIZOLASTINA



#### 1.4.2.8. Solubilidad

1,7 mg/100 ml en agua a 22°C (pH 6,1).

#### 1.4.2.9. pKa

5,6 ± 0,2 a 22°C.

#### 1.4.3. Mecanismos de acción

Tras los estudios realizados en animales se han podido describir diversos mecanismos de acción:

1. Antagonista específico y selectivo de los receptores H<sub>1</sub>. No se ha evidenciado actividad antiserotoninérgica, ni antiadrenérgica, ni actividad antagonista sobre los receptores H<sub>2</sub>. Tampoco presenta efectos anticolinérgicos<sup>182,183</sup>, al igual que otros antihistamínicos de nueva generación, como la terfenadina o la mequitazina<sup>184</sup>. No antagoniza los efectos inducidos por carbacol en el tránsito intestinal en ratones, ni la caída tensional inducida por la acetilcolina en ratas normotensas anestesiadas.

2. Inhibe la liberación de la histamina contenida en los mastocitos obtenidos en lavados broncoalveolares, de cobayas sensibilizados de forma activa, y de los mastocitos peritoneales de ratas sensibilizadas pasivamente<sup>183,185,186</sup>.

3. Antagoniza el broncospasmo inducido por el factor activador de plaquetas (PAF) en cobayas. Sin embargo, en los



estudios realizados *in vitro* no se ha demostrado una actividad antagonista de la mizolastina hacia el receptor del PAF. También antagoniza la liberación de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>) en los mastocitos peritoneales de ratas sensibilizadas pasivamente<sup>185,186</sup>.

#### 1.4.4. Estudios en animales

##### 1.4.4.1. Farmacocinética

A continuación se presentan una serie de resultados obtenidos de los ensayos preclínicos realizados en animales:

1. Es un fármaco que presenta buena absorción por vía oral. La distribución a nivel tisular en ratas, así como la eliminación urinaria y fecal en ratas y monos, es muy similar tras la administración oral y endovenosa.

2. Las concentraciones máximas se alcanzan a las 0,25 horas en la rata y a las 1-2 horas en el mono.

3. La biodisponibilidad oscila del 30,8% al 63,3% en la rata, y del 21,2% al 40,4% en el mono.

4. Presenta una escasa penetración a nivel del sistema nervioso central, donde alcanza unas concentraciones diez veces inferiores a las concentraciones plasmáticas.

5. Se metaboliza a nivel hepático, mediante procesos de conjugación con glucuronatos. Solamente uno de los metabolitos identificados, el SL 88.0420.00, mostró actividad antihistamínica en animales, siendo dicha actividad 2-3 veces inferior a la de la mizolastina. Todos los metabolitos identificados en el hombre están desprovistos de efectos sedantes en los trazados electroencefalográficos realizados en ratas.

6. La eliminación se produce en forma de metabolitos o sin presentar modificaciones, principalmente por heces (84,8 - 91,4% de las dosis administrada en ratas y 93,7 - 94,8% en monos). La mayor parte de esta eliminación tuvo lugar a las 24 horas de su administración en ratas, y entre 24 y 48 horas en monos. El aclaramiento en la rata fue de 0,8 - 1,3 l/h.kg y en el mono de 0,6 - 1,01 l/h.kg. La vida media aparente en modelos animales es de 6-11 horas<sup>186</sup>.

#### 1.4.4.2. Tolerancia

Las especies empleadas en el estudio de la tolerancia fueron ratas, ratones, conejos, cobayas y primates. En todos ellos, la mizolastina presentó una buena tolerancia.

Se administraron dosis intraperitoneales crecientes (de 1 a 30 mg/kg de peso), sin objetivarse ningún efecto sedante en el electrocorticograma. De igual modo, se administraron dosis de mizolastina en el interior de los ventrículos cerebrales de 10-30 microgramos sin producirse modificaciones. Por otra parte, se

administraron dosis intravenosas de 3 mg/kg, que tampoco produjeron alteraciones. Asimismo, no se produjeron modificaciones en el ciclo sueño-vigilia<sup>181</sup>.

Por otra parte, se ha sugerido que la ausencia de sedación en humanos puede ser debida a su limitada capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. La mizolastina, en las pruebas experimentales, parece estar desprovista de efectos sedantes<sup>181</sup>.

La mizolastina a dosis de 180 mg/kg/día, durante 1, 3 ó 6 meses, se objetivó un aumento del trabajo cardíaco en ventrículo derecho, con aumento de la presión arterial pulmonar y de la presión auricular media. Estos hallazgos fueron reversibles a las cuatro semanas de la retirada de la medicación.

No presentó efectos embriotóxicos y teratógenos en conejos, ni en ratas a dosis de 5, 35 y 245 mg/kg/día. Tampoco presentó potencial mutagénico.

#### 1.4.4.3. Eficacia

Se han realizado diversos estudios con la finalidad de evaluar la actividad antihistamínica y antianafiláctica de la mizolastina en ratas y cobayas<sup>186</sup>.

La mizolastina se ha mostrado efectiva como tratamiento de procesos alérgicos en varios modelos animales. En dichos modelos se ha demostrado que presenta mayor actividad que el astemizol,

loratadina o terfenadina, y menor que el ketotifeno<sup>185,186</sup>. Los principales hallazgos en los trabajos realizados con mizolastina han sido los siguientes:

1. Inhibe la reacción cutánea tras la exposición a ovalbúmina en ratas.

2. Protección frente a shock anafiláctico en ratas, tras la exposición al compuesto 48/80. También protege del shock anafiláctico y del broncospasmo a cobayas.

3. Antagoniza la liberación de histamina inducida por antígenos, de los mastocitos broncoalveolares sensibilizados, en cobayas.

4. Antagoniza la liberación de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>) de mastocitos peritoneales sensibilizados en ratas. Sin embargo, no antagoniza la liberación de serotonina en dichas células.

5. Impide la aparición de edema inducido por histamina en la pata de la rata. Por el contrario, es ineficaz en el edema inducido por serotonina.

6. Antagoniza el aumento de la permeabilidad capilar a nivel cutáneo provocada por la inyección intradérmica de histamina y el compuesto 48/80 en la rata.

7. Antagoniza la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular y la formación de edema en tráquea y bronquio inducidos por la histamina en cobayas.

8. Antagoniza a altas dosis la acción de sustancias que inducen broncoconstricción, tales como el Factor Activador de Plaquetas (PAF) y LTD4.

Estos datos sugieren que la mizolastina podría ser útil en modelos animales para el tratamiento de procesos alérgicos y asmáticos<sup>186</sup>.

#### 1.4.5. Estudios en humanos

##### 1.4.5.1. Farmacocinética

Tras la realización de los estudios preclínicos, se realizaron diversos ensayos clínicos en humanos, administrándose diversas dosis (5, 10, 20, 40 y 75 mg). Los resultados obtenidos se pueden concretar en:

1. Absorción rápida por vía oral, con un inicio rápido de los efectos farmacológicos<sup>185</sup>.

2. Biodisponibilidad del 90%, con baja variabilidad interindividual<sup>185</sup>.

3. La vida media de eliminación ( $t_{1/2B}$ ) es aproximadamente de

10 horas. El tiempo en el que se alcanza la concentración máxima es aproximadamente de 1 hora<sup>187,188</sup>. La duración del efecto farmacológico oscila de 6 a 30 horas. El tiempo en el que se alcanza el estado de equilibrio es de 48 horas<sup>185</sup>.

4. Presenta una unión a proteínas plasmáticas superior al 95%, principalmente a la albúmina.

5. Presenta metabolismo hepático. Se han identificado cuatro metabolitos, tres de los cuales se eliminan por heces y el cuarto por orina conjugado con glucurónico. La fracción de mizolastina excretada por la orina sin modificar es inferior al 0,5%.

6. Presenta un modelo bicompartimental<sup>185,188</sup> con una cinética lineal entre dosis de 1 y 76 mg.

7. La administración concomitante de comida y alcohol no afecta su perfil farmacocinético.

8. Es un fármaco muy polar a pH fisiológico y penetra muy poco a nivel del sistema nervioso central<sup>187</sup>.

#### 1.4.5.2. Tolerancia

La mizolastina ha presentado buena tolerancia clínica para las dosis que tienen efectos terapéuticos. Han aparecido efectos sedantes en el 3,5% de los sujetos tratados a dosis de 5 mg/día, y en el 7% de los que tomaron 10-15 mg/día. Estos efectos son más

frecuentes a dosis de 20 mg<sup>188</sup>. Se han descrito efectos anticolinérgicos a partir de 40 mg/día.

Rosenzweig y cols.<sup>189</sup> en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, con 10 voluntarios sanos, administraron dosis de 1 a 75 mg de mizolastina, con un intervalo entre las dosis de una semana. Se realizaron pruebas psicométricas antes de administrar las dosis correspondientes y a las 2 y 4 horas tras la administración. Dos voluntarios presentaron somnolencia tras la toma de 10 mg de mizolastina, pero no después de la dosis de 20 mg. No se modificaron los tiempos de reacción visual y auditiva antes de la administración del fármaco y a las 2 y 4 horas después de la toma.

Danjou y cols.<sup>190</sup> en un ensayo clínico doble ciego, cruzado con 6 ramas de tratamiento (mizolastina 5, 15 y 45 mg, terfenadina 60 mg, triprolidina 10 mg y placebo) y realizado con 18 voluntarios sanos varones, compararon diversas pruebas psicométricas. La mizolastina presentó cierta actividad sedante con 45 mg, pero no tan consistente como el control positivo con triprolidina. La terfenadina y la mizolastina, con dosis de 5 y 15 mg, se mostraron desprovistas de actividad sedante.

Danjou y cols.<sup>183</sup> en un ensayo clínico doble ciego, cruzado y controlado con placebo, realizado con 12 voluntarios sanos, valoraron los posibles efectos anticolinérgicos de cuatro dosis de mizolastina, comparada con hioscina (usada como referencia de fármaco anticolinérgico). Se dieron dosis de 5, 10, 20 y 40 mg

vía oral, no mostrando efectos anticolinérgicos, al igual que la cetiricina, loratadina, astemizol o terfenadina.

Vuurman y cols.<sup>187</sup> analizaron las repercusiones de la administración de mizolastina en la función psicomotora y conducción de coches. Realizaron un ensayo clínico doble ciego, cruzado, en 24 voluntarios sanos, a los que se trató con mizolastina (a dosis de 5, 10, 20 y 40 mg), clemastina (2 mg) y placebo. Concluyeron que la mizolastina a dosis de 5 y 10 mg no alteraron los resultados de las pruebas de conducción y de evaluación de la función psicomotora. Sin embargo, la mizolastina a dosis de 20 y 40 mg empeoraron los resultados (la dosis de 40 mg produjo alteraciones similares a las ocurridas con niveles de etanol de 0,8 mg/ml).

Patat y cols.<sup>191</sup> realizaron un estudio en el que se analizó la potencial interacción farmacodinámica entre mizolastina y lorazepam relacionada con el deterioro de la memoria y de la función psicomotora en 16 voluntarios sanos. Llegaron a la conclusión que tal interacción no se producía.

#### 1.4.1.3. Eficacia

La indicación potencial de este producto es fundamentalmente como antialérgico. Como indicación, que requiere estudio e investigación, podría ser su empleo como tratamiento antiasmático en situaciones especiales.



En un ensayo clínico realizado con 10 voluntarios sanos<sup>189</sup> se inyectaron 2 µg de histamina intradérmicos y se midió la extensión de la zona de eritema y de habón, como criterios de evaluación de la actividad antihistamínica. Las inyecciones intradérmicas se repitieron antes y a las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de las dosis (que fueron de 1 a 75 mg). Se observó una disminución significativa del área de eritema y de habón a partir de una dosis única de 5 mg. El efecto máximo se encontró entre 10 mg (para erupción) y 20 mg (para el habón). El efecto se evidenció 1-2 horas después de la dosis, persistiendo durante más de 8 horas.

En su indicación como antialérgico, se ha empleado en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, realizándose 8 ensayos clínicos en Fase II<sup>185</sup>. Incluyeron 1.134 pacientes, de los cuales 816 recibieron mizolastina. Se comenzaron a evidenciar efectos terapéuticos a dosis de 5 mg/día, obteniéndose la eficacia máxima con 10 mg/día. Por encima de 20 mg/día no hay un mejor balance beneficio/riesgo. Comparada con otros antihistamínicos, 10 mg de mizolastina es tan eficaz como 60 mg de terfenadina y 10 de cetiricina, y parece superior a 10 mg de loratadina<sup>185</sup>.

Se han realizado dos ensayos clínicos<sup>183.185</sup>, uno de los cuales para individuos con rinitis alérgica no estacional y el otro en sujetos que presentaban urticaria crónica idiopática. Sin embargo, la intención de los investigadores es tratar con mizolastina a pacientes adultos con rinoconjuntivitis alérgica

---

estacional con dosis de 10 mg/día.

#### 1.4.6. Métodos de determinación de mizolastina en plasma

Para la determinación de mizolastina en plasma se han desarrollado diversos métodos<sup>192</sup>:

1. Método de extracción líquido-líquido: este método presenta una gran sensibilidad (el límite de cuantificación es 0,5 ng/ml). Tiene la ventaja de que se puede utilizar en laboratorios convencionales, sin gran complejidad en el utillaje. Es muy útil en estudios farmacocinéticos cuando las muestras se obtienen hasta 60 horas tras la administración de mizolastina.

2. Método de extracción sólido-fase: es un método robotizado y automatizado, de gran sensibilidad (el límite de cuantificación es 1 ng/ml), pero como inconvenientes presenta la necesidad de ser manipulado por manos expertas y el alto coste de su manejo.

3.- Método *column-switching*: está basado en un HPLC combinado con la extracción sólido-fase. Es un método semiautomático, fácil de usar y menos sensible que el anterior (aunque tiene buena sensibilidad, con un límite de cuantificación de 2,5 ng/ml, que generalmente satisface las necesidades de las investigaciones farmacocinéticas de la mizolastina).

## 1.5. INTERACCIÓN ENTRE LA TEOFILINA Y LOS ANTIHISTAMÍNICOS H<sub>1</sub>

### 1.5.1. Mecanismos de producción de interacciones con los nuevos antihistamínicos H<sub>1</sub>

Los principales mecanismos de producción de interacciones de los nuevos antihistamínicos H<sub>1</sub> se pueden concretar en dos:

1. La unión a proteínas plasmáticas: la terfenadina, el astemizol y la loratadina tienen una gran unión a proteínas plasmáticas (alrededor del 97%). Como sucede con todos aquellos fármacos que presentan una importante unión a proteínas plasmáticas, puede haber fenómenos de desplazamiento de otras sustancias que también la presenten. Al producirse el desplazamiento, aumenta la concentración de fármaco libre en plasma, que es la fracción activa, aumentando consiguientemente su actividad farmacológica<sup>193</sup>.

2. La metabolización hepática: otro posible mecanismo de interacción se deriva del lugar donde se produce la metabolización de los antihistamínicos H<sub>1</sub>, es decir, a nivel hepático (la terfenadina se metaboliza por vía oxidativa aproximadamente en un 99.5%). Aquellos fármacos que se administren de forma concomitante y también sean metabolizados a nivel hepático pueden ser fuente de interacciones<sup>193</sup>.

### 1.5.2. Interacción entre teofilina y terfenadina

Se han realizado diversos ensayos clínicos para investigar la posible interacción entre ambos fármacos. Fitzsimmons, Luskin y cols.<sup>194-196</sup> realizaron un ensayo clínico, cruzado, aleatorizado, con 17 varones sanos no fumadores, a los cuales durante 14 días se les administró teofilina a una dosis de 4 mg/kg cada ocho horas por vía oral, realizándose las determinaciones plasmáticas oportunas. Posteriormente, hubo un período de blanqueo de 14 días, tras el cual iniciaron una nueva fase, en la que se administró el mismo tratamiento con teofilina, añadiéndose terfenadina por vía oral a dosis de 60 mg cada 12 horas durante 14 días. Se realizó un estudio farmacocinético de la teofilina tras ambos períodos, en los que se estudió la constante de eliminación, la vida media de eliminación, el área bajo la curva, la concentración plasmática máxima y el tiempo en alcanzarse ésta, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases.

Brion y cols.<sup>197</sup> en un ensayo clínico en el que participaron 10 voluntarios sanos, dieron teofilina (250 mg cada día) y terfenadina (120 mg cada 12 horas), ambas por vía oral, durante 16 días. Se estudió la farmacocinética de la teofilina y de sus metabolitos (3 metilxantina, ácido 1-metilúrico y ácido 1,3-dimetilúrico) antes y durante la coadministración de terfenadina por vía oral. Se compararon el volumen de distribución, el área bajo la curva, al aclaramiento de teofilina y la eliminación de metabolitos. No se hallaron diferencias estadísticamente

significativas.

### 1.5.3. Interacción entre teofilina y temelastina

Charles y cols.<sup>198</sup> realizaron un ensayo clínico cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 10 voluntarios sanos, durante 7 días, que fueron tratados con temelastina (100 mg dos veces al día) añadiéndose al final de este período de tratamiento 250 mg de teofilina. Tras un período de blanqueo de una semana, se administró un placebo durante 7 días de forma idéntica a la temelastina, añadiéndose al final 250 mg de teofilina. Se realizó un estudio farmacocinético comparativo, valorándose el volumen de distribución, las constantes de eliminación, la vida media y el área bajo la curva, tras los dos períodos. Los investigadores no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

### 1.5.4. Interacción entre teofilina y mequitacina

La mequitacina es un potente inhibidor de mediadores como la histamina, acetilcolina y serotonina. Hasegawa y cols.<sup>199</sup> realizaron un ensayo clínico cruzado, con 7 adultos asmáticos, en tratamiento crónico con teofilina a dosis diarias que oscilaban entre 400 y 800 mg. Se añadió a su tratamiento habitual mequitacina (6 mg cada día), durante tres semanas. Se compararon parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, el aclaramiento renal y corporal total, la concentración plasmática máxima y el tiempo en alcanzarla. Al igual que los otros estudios

anteriormente comentados, tampoco se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas situaciones.

#### 1.5.5. Interacción entre teofilina y azelastina

Asamoto y cols.<sup>200</sup>, en un ensayo clínico realizado con 10 pacientes asmáticos administraron azelastina (4 mg/día, divididos en dos tomas, durante al menos 3 días) y teofilina (Theo-Dur<sup>(R)</sup> en tabletas, 300 mg/12 horas, durante al menos 3 días). Compararon este tratamiento frente a teofilina sola, a las mismas dosis indicadas anteriormente. Se realizaron determinaciones de las concentraciones plasmáticas de teofilina y se calculó el aclaramiento de la misma. Concluyeron que la azelastina no modifica ninguno de dichos parámetros de la teofilina.

#### 1.5.6. Interacción entre teofilina y ketotifeno

En el mismo estudio realizado por Yasuda y cols. en ratas<sup>201</sup> se administró ketotifeno por vía oral a dosis de 50 mg/kg, junto con teofilina, y se constató un descenso de los niveles plasmáticos de teofilina. En un estudio *in vitro*, no se modificó la teofilina libre.

A diferencia de los anteriores estudios recogidos, Matejcek y cols.<sup>202</sup> realizaron un estudio relacionado con la atenuación de los efectos secundarios del ketotifeno (1 mg) y de la teofilina (300 mg y 600 mg) a nivel del sistema nervioso central, tras su administración conjunta, en voluntarios sanos. Los investigadores

llegaron a la conclusión de que ambos fármacos podrían atenuar sus efectos adversos a este nivel.

#### 1.5.7. Interacción entre teofilina y Sm 857

El Sm 857 es una sustancia dotada de propiedades antialérgicas y antiasmáticas, que pertenece al mismo grupo terapéutico que el ketotifeno. En un estudio realizado en ratas<sup>201</sup>, se administró 50 mg/kg de Sm 857, y 10 minutos después, teofilina (10 mg/kg) por vía oral y aminofilina (13 mg/kg) por vía endovenosa. Se observó un descenso de los niveles de teofilina entre 1-5 horas después de la administración de Sm 857. *In vitro*, se observó un aumento del 30% de la fracción de teofilina libre, circunstancia que podría ser responsable del descenso de la concentración de teofilina, debido a un incremento de su eliminación.

#### 1.5.8. Interacción entre teofilina y otros fármacos antialérgicos

##### 1.5.8.1. Repirinast

Takagi y cols.<sup>203</sup> realizaron un estudio aleatorizado, en 7 pacientes asmáticos adultos que estaban en tratamiento crónico con teofilina de liberación sostenida, a los cuales se les añadió durante 3 semanas, este nuevo fármaco antialérgico. Se compararon parámetros farmacocinéticos de la teofilina (aclaramiento total de teofilina, área bajo la curva, concentración plasmática máxima y tiempo en el que se alcanza) con y sin repirinast. No se

hallaron diferencias estadísticamente significativas.

#### 1.5.8.2. Picumast

El picumast es un preparado que ha sido evaluado para ser empleado en la profilaxis del asma y fiebre del heno, el cual tiene dos metabolitos activos.

En un ensayo clínico realizado por Wittenbrink y cols.<sup>204</sup>, aleatorizado, abierto, cruzado, en 12 voluntarios sanos tratados con teofilina (7 mg/kg, por vía oral), a los que se administró una dosis de 10 mg de picumast por vía oral, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de la teofilina ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , AUC), ni de algunos parámetros del picumast ( $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl_r$ ). Únicamente se produjo un descenso de la concentración plasmática máxima del picumast del 11% y del AUC del 7%, a la vez que se producía un aumento del 23% de uno de sus metabolitos activos, durante la administración conjunta de ambos fármacos. En un estudio suplementario *in vitro* se evidenció la ausencia de cambios en la unión a proteínas plasmáticas en ambos fármacos<sup>92</sup>.

#### 1.5.8.3. Pemirolast

Hasegawa y cols.<sup>205</sup>, en un estudio cruzado realizado con 7 voluntarios sanos, estudiaron la posible interacción farmacocinética de la teofilina (con dosis de 100 mg cada 12 horas, en estado de equilibrio) y el pemirolast (un nuevo fármaco



---

antialérgico, a dosis de 10 mg cada 12 horas). Se evaluaron el AUC,  $Cl_{total}$ ,  $Cl_r$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y  $t_{1/2}$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento corporal total y renal, ni en la  $C_{max}$  de la teofilina. Sin embargo, sí retrasó la  $t_{max}$  de la teofilina, debido a la disminución de la velocidad de absorción.

## 2. OBJETIVOS

## 2.1. Justificación del estudio

Ante la posibilidad de que un paciente pueda recibir una terapéutica concomitante con antihistamínicos  $H_1$  y teofilina, es interesante conocer si ambos medicamentos son susceptibles de presentar interacciones, ya que:

1. La utilización concomitante de antihistamínicos  $H_1$  y teofilina es muy frecuente, pues se calcula que el 50% de los enfermos asmáticos son individuos atópicos y el 10% de los sujetos con rinitis alérgica son asmáticos. Por ello, es importante conocer la posible presencia de interacciones de dos tipos de fármacos que se administran conjuntamente para indicaciones diferentes<sup>194,197</sup>.

2. La teofilina y los nuevos antihistamínicos  $H_1$  (por ejemplo la terfenadina) tienen un importante metabolismo hepático por el citocromo P450 y una notable unión a proteínas plasmáticas, pudiendo presentar interacciones farmacocinéticas<sup>194</sup>.

3. La teofilina presenta un estrecho margen terapéutico, por lo que todo fármaco que induzca o inhiba su metabolismo a nivel hepático puede desencadenar sintomatología asmática o toxicidad, respectivamente<sup>194</sup>.

4. Se están realizando estudios sobre la posible utilización de los nuevos antihistamínicos  $H_1$  para el tratamiento del asma inducido por el ejercicio<sup>197</sup> (por ejemplo la terfenadina a dosis

---

únicas de 120-180 mg/día), así como el posible empleo conjunto con teofilina en cuadros asmáticos de individuos atópicos<sup>198</sup>.

Ante la falta de datos en la literatura, relativos a la posible interacción entre un nuevo antihistamínico H<sub>1</sub>, la mizolastina, y la teofilina, se pensó en el interés del siguiente objetivo.

## 2.2. Objetivo

El objetivo de este estudio es investigar las eventuales interacciones farmacocinéticas de la mizolastina (10 mg/día) sobre la teofilina (300 mg/12 h) en voluntarios sanos. Esta interacción se estudiará en el estado de equilibrio de los dos productos.

### 3. SUJETOS Y METODOLOGÍA

### 3.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo, con dos periodos de tratamiento de 15 días de duración cada uno, separados por un intervalo de tiempo de 14 días. En el transcurso de cada periodo, los tratamientos se administraron de la siguiente forma:

- \* Del día 1 al día 15: mizolastina (10 mg/día) o placebo, a las 8 a.m.
- \* Del día 10 al día 14: teofilina (300 mg/12 horas) a las 8 a.m. y a las 8 p.m.
- \* El día 15: teofilina 300 mg a las 8 a.m.

### 3.2. Descripción de los sujetos participantes

El estudio se realizó en 16 voluntarios sanos, varones de raza blanca, con edad comprendida entre 20 y 28 años ( $23,31 \pm 2,09$ ), peso entre 58,8 y 94 kg ( $75,03 \pm 8,28$ ), talla entre 167 y 184 cm ( $174,87 \pm 5,49$ ), sin antecedentes patológicos de interés para el presente estudio, con exploración física y pruebas de laboratorio sin desviaciones clínicamente significativas. En la Tabla 1 (Anexo 1) se muestran los valores individualizados de la edad, peso y talla.

No figura el voluntario con el número de inclusión 9, debido a que fue preincluido, pero abandonó en el momento previo al inicio del ensayo, cuando ya se le había asignado dicho número de inclusión. Al siguiente voluntario se le asignó el nº 17, que

coincidía con la misma secuencia del nº 9.

Tampoco figura el voluntario 11, por haber participado tan solo en uno de los dos períodos, ya que por error se le administró el segundo tratamiento en primer lugar. Fue sustituido por el voluntario nº 20 para mantener la aleatorización de forma adecuada.

### 3.3. Examen preinclusión

Para participar en el ensayo los voluntarios debían cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión. Debieron someterse a una serie de exámenes y pruebas:

1. ANAMNESIS GENERAL sobre antecedentes personales y familiares, tanto médicos, como quirúrgicos y farmacológicos.
2. EXPLORACIÓN FÍSICA.
3. BALANCE CARDIOVASCULAR, que incluía electrocardiograma y tomas de frecuencia cardíaca y de presión arterial sistólica y diastólica en decúbito y ortostatismo.
4. BALANCE BIOLÓGICO:
  - 4.1. Bioquímica sanguínea: sodio, potasio, cloro, urea, creatinina, ácido úrico, fosfatasas alcalinas, ASAT, ALAT, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, glucosa, colesterol, triglicéridos,  $\gamma$ -GT, CPK, calcio y fósforo.

4.2. Hematología: hemoglobina, hematocrito, hematíes, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, VSG, tiempo de protrombina.

4.3. Bioquímica urinaria: proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, sangre y pH.

5. SEROLOGÍAS para VIH y virus de la hepatitis B.

6. TÓXICOS EN ORINA (opiáceos, cocaína, cannabinoides, benzodiazepinas y barbitúricos).

### 3.4. Selección de los voluntarios

Todos los participantes presentaron en su totalidad los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión:

#### 3.4.1. Criterios de inclusión

1. Sexo masculino y raza caucásica.
2. Edad comprendida entre 18 y 40 años.
3. Peso con una desviación inferior al 15% del peso medio propuesto por la Metropolitan Life Insurance Company.
4. Examen clínico preliminar normal.
5. Balance biológico normal (se aseguró que los resultados biológicos que quedaban fuera de los valores usuales no fueran clínicamente significativos). La investigación de antígenos HBs y de anticuerpos antiHBc debía ser negativa, las ASAT y ALAT inferiores a los límites superiores de normalidad del laboratorio



y la creatinina inferior a 120 micromoles/litro.

6. Dar su conformidad para la investigación de los anticuerpos anti-VIH y para que el resultado de la prueba le fuera comunicado. Esta prueba debía ser negativa.
7. Dar su consentimiento por escrito.

### 3.4.2. Criterios de exclusión

1. Sujeto bajo tratamiento medicamentoso.
2. Fumador.
3. Consumidor diario de más de 5 tazas o equivalente de café, té o bebidas de cola.
4. Consumidor de más de 0,5 litro de vino al día (o equivalente).
5. Antecedentes de alergia: manifestaciones alérgicas mayores o alergias medicamentosas.
6. Antecedentes patológicos de afecciones cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, renales y/o hematológicas.
7. Antecedentes de intoxicación medicamentosa y/o alcohólica.
8. Presencia de una afección clínica y/o biológicamente evidente de origen hepático, cardiovascular, endocrino, pulmonar, renal o gastrointestinal.
9. Anestesia general en los 60 días previos al inicio del estudio.

10. Haber participado en otro ensayo clínico con medicamentos en los tres meses precedentes al inicio de este estudio.
11. Haber donado sangre en los dos meses precedentes al inicio de este estudio o la previsible donación durante el mismo.
12. Negarse a firmar el consentimiento informado.

### 3.5. Restricciones

Los sujetos participantes en el estudio debieron abstenerse:

1. De tomar medicamentos desde 15 días antes del ensayo hasta su finalización.
2. Durante el ensayo de:
  - abusar de bebidas alcohólicas (más de 0,5 l de vino o equivalente al día).
  - fumar.
  - practicar cualquier actividad intensa, en particular deportiva.
  - trabajar en el turno de noche.
3. De consumir bebidas que contuvieran metilxantinas durante los días de tratamiento con teofilina.

### 3.6. Criterios de valoración farmacocinéticos

#### 3.6.1. Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos que se calcularon en este

estudio fueron:

1. Para la teofilina:

- \*  $t_{\max}$  (h): tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima.
- \*  $C_{\max}$  (mg/l): concentración plasmática máxima.
- \*  $C_{\min}$  (mg/l): concentración plasmática mínima, medida inmediatamente antes de la siguiente administración.
- \*  $AUC_{0-12}$  (mg.h/l): área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo entre las 0 y 12 horas.
- \*  $AUC_{0-24}$  (mg.h/l): área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo entre las 0 y 24 horas.
- \*  $t_{1/2\beta}$  (h): vida media de eliminación.
- \*  $t_{1/2a}$  (h): vida media de absorción.

2. Para los metabolitos de la teofilina:

- \*  $C_{\max}$  (mg/l): concentración plasmática máxima.
- \*  $C_{\min}$  (mg/l): concentración plasmática mínima, medida inmediatamente antes de la siguiente administración.
- \*  $AUC_{0-12}$  (mg.h/l): área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo entre las 0 y 12 horas.

3. Para la mizolastina:

- \*  $C_{\min}$  (mg/l): concentración plasmática mínima, medida inmediatamente antes de la siguiente administración.

### 3.6.2. Determinación de la teofilina y sus metabolitos en plasma humano

Los niveles de teofilina y sus metabolitos, 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) se midieron por HPLC. El ácido 1-metilúrico no fue medido ya que su pico sufrió una interferencia endógena.

A 0,5 ml de plasma que contienen  $\beta$ -hidroxietilteofilina, como estándar interno, se añadieron 80  $\mu$ l de ácido tricloroacético al 20% para conseguir la precipitación de las proteínas. Posteriormente se centrifugó a 10.000 g, y se inyectaron automáticamente 50  $\mu$ l del sobrenadante en una columna tipo  $C_8$  conectada a un detector UV, verificándose la lectura a una longitud de onda de 274 nm. El coeficiente de variación interensayo para la teofilina, a una concentración de 1,6 y 8  $\mu$ g/ml, fue de 4,8 y 7% respectivamente, a lo largo de un período de 18 días. El coeficiente de variación para la 3-metilxantina y el ácido 1,3-dimetilúrico a una concentración de 0,4 y 2  $\mu$ g/ml fue 8,3 y 7,1%, y 7,8 y 8,6% respectivamente, a lo largo de un período de 18 días. El límite de cuantificación fue de 0,4  $\mu$ g/ml para la teofilina y 0,2  $\mu$ g/ml para ambos metabolitos.

### 3.6.3. Determinación de la mizolastina en plasma humano

Los niveles de mizolastina se midieron por HPLC con detección UV. El método se basa en una extracción líquido-líquido en condiciones alcalinas con éter. La postextracción y la

preconcentración de la fase éter se efectuó mediante una solución acuosa acidificada y se inyectaron automáticamente 150  $\mu$ l en una columna tipo  $C_8$  conectada a un detector UV, efectuándose la lectura a una longitud de onda de 285 nm. El coeficiente de variación interensayo de la mizolastina a 20 ng/ml fue de 3,7% a lo largo de una semana. El límite de cuantificación fue de 0,5 ng/ml.

#### 3.6.4. Análisis farmacocinético

Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos de la teofilina se efectuaron según se expresa a continuación:

1. La vida media de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) y la vida media de absorción ( $t_{1/2\alpha}$ ) se calcularon a partir de la constante de eliminación y de absorción respectivamente, determinadas por la regresión de mínimos cuadrados de los logaritmos de las concentraciones plasmáticas del fármaco en la fase terminal y de absorción respectivamente.

2. Las AUC (área bajo la curva) se determinaron utilizando la regla de trapezoides lineales.

Estos parámetros fueron evaluados por medio del programa SIPHAR v.4 (Gomeni R. An interactive graphic program for individual and population pharmacokinetic parameter estimation. Comput Biol Med 1984;14:25-34) usando el modelo de análisis independiente.

3. La  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  (a las 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 y 132 horas) se determinaron experimentalmente.

### 3.7. Criterios de valoración de la tolerancia

Efecto adverso se define como cualquier signo o síntoma clínico, incluyendo los acontecimientos intercurrentes, que tienen lugar durante el tratamiento, independientemente de su relación causal con los fármacos en estudio. Se recogió cualquier anormalidad detectada de los parámetros de laboratorio o de las constantes vitales, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas. Además se especificaron las características de cada reacción adversa, describiendo el efecto, la duración, la severidad (leve, moderada y grave), la relación potencial con los fármacos en estudio (excluida o no excluida), etc.

La tolerancia se valoró desde varios puntos de vista:

1. En cada visita el investigador evaluó todos los efectos adversos observados por él o por sus colaboradores y los comunicados por el voluntario cuando fue interrogado diariamente de forma sistemática. En cada caso se hizo una descripción del mismo, si hubo compromiso vital, si requirió hospitalización, la fecha de aparición, si estaba presente antes del período considerado, la severidad del efecto indeseable, la demora de aparición tras la última toma, la evolución, si requirió algún tipo de acción o tratamiento y cuál fue, si esta manifestación pudo deberse a otros medicamentos o a otras patologías, concluir

si hubo o no relación con el tratamiento en estudio y efectuar algún comentario si fuera necesario.

2. Antes de cada administración de teofilina se determinó la  $C_{min}$  de este fármaco, mediante el método inmuno-enzimático (EMIT) que permitió un cálculo rápido para establecer la vigilancia del tratamiento con teofilina. Se estableció que toda  $C_{min}$  superior a 15 mg/l con o sin efecto secundario clínico, conllevaría una salida del ensayo y una sustitución del sujeto, circunstancia que no llegó a ocurrir.

3. Balance biológico estándar en el momento de la inclusión y de la salida del ensayo: durante la fase de selección y al finalizar el estudio se efectuó un balance biológico a cada sujeto. Toda desviación de los parámetros biológicos sobre los valores de referencia se juzgó por el clínico responsable en cuanto a su significado clínico. A continuación se indican los valores considerados normales de referencia en nuestro hospital para cada parámetro:

## SANGRE: Parámetros hematológicos:

Hemoglobina	14-18 g/dl
Hematocrito	42-52 %
Hematíes	4,7 - 6,1 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Leucocitos	4,8 - 10,8 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	1,4 - 6,5 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Linfocitos	1,3 - 3,4 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Monocitos	0,11 - 0,59 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Eosinófilos	0 - 0,7 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Basófilos	0 - 0,2 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	150 - 450 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Velocidad de sedimentación	
(1ª hora)	5 - 10 mm/h
Tiempo de protrombina	
(actividad protrombina)	70 - 100 %



## Parámetros bioquímicos:

Sodio		136 - 148 mmol/l
Potasio		3,5 - 5 mmol/l
Cloro		100 - 113 mmol/l
Urea		2,9 - 8,6 mmol/l
Creatinina		44 - 106 micromol/l
Ácido úrico	Hombre	232 - 416 micromol/l
	Mujer	131 - 416 micromol/l
Fosfatasa alcalina		25 - 120 U/l
ASAT		5 - 42 U/l
ALAT		5 - 52 U/l
Bilirrubina total		3,4 - 19 micromol/l
Proteínas totales		63 - 80 g/l
Albumina		32 - 56 g/l
Glucosa		3,8 - 6,9 mmol/l
Colesterol		3,1 - 6,5 mmol/l
Triglicéridos		0,4 - 2 mmol/l
GGT		0 - 65 mmol/l
CPK		33 - 180 mmol/l
Calcio		2,2 - 2,7 mmol/l
Fósforo		0,7 - 1,4 mmol/l

## ORINA: Parámetros bioquímicos:

Proteínas	< 0,1 g/l
Glucosa	Negativo
Cuerpos cetónicos	Negativo
Bilirrubina	Negativo
Sangre	Negativo
pH	4,5 - 8

### 3.8. Consideraciones prácticas

#### 3.8.1. Presentación de los tratamientos

La mizolastina y el placebo se presentaron en blister de aluminio, conteniendo 15 comprimidos de color blanco. La teofilina se presentó en un envase de plástico con tapón roscado, conteniendo 11 cápsulas de color azul y blanco.

La apariencia externa de los comprimidos de mizolastina y placebo fue idéntica. Se suministraron en paquetes individuales etiquetados con el número de protocolo, el código de los compuestos, el número del sujeto, el período de tratamiento (1 ó 2) y el número de día de tratamiento (del día 1 al día 15). La teofilina se suministró en paquetes individuales etiquetados con el número de protocolo, el número de sujeto, el período de tratamiento (1 ó 2), el número de día de tratamiento (del día 10 al día 15) y el tiempo de dosificación (8 a.m. o 8 p.m.).

##### 3.8.1.1. Mizolastina

- Código: SL85.0324-00
- Denominación química: 2-[[[1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-benzimidazol-2-yl]-4-piperidinil]metilamino]-4(3H)-pirimidinona.
- Denominación genérica: mizolastina.
- Lote N°: PQN01-20B
- Caducidad: Enero/1994.
- Forma de administración: comprimidos.

- 
- Dosis unitaria: comprimidos de 10 mg.
  - Dosis cotidiana: 10 mg (toma única).
  - Duración del tratamiento: 15 días.

### 3.8.1.2. Placebo de mizolastina

- Código: SL85.0324-00
- Denominación química: placebo puro constituido por:
  - . lactosa 92,32 mg
  - . celulosa 104,2 mg
  - . hidroxipropilmetilcelulosa 10,42 mg
  - . sílice coloidal 0,41 mg
  - . estearato de magnesio 1,05 mg
- Denominación genérica: placebo de mizolastina
- Lote Nº: QPE01-05A
- Caducidad: Enero/1994.
- Forma de administración: comprimidos.
- Dosis unitaria: comprimido 10 mg
- Dosis cotidiana: 1 comprimido.
- Duración del tratamiento: 15 días.

### 3.8.1.3. Teofilina

- Marca registrada: Armophylline<sup>®</sup>.
- Denominación química: 3,7-Dihidroxi-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona.
- Denominación genérica: teofilina.
- Caducidad: Enero/1994.

- 
- Forma de administración: cápsulas.
  - Dosis unitaria: cápsula de 300 mg.
  - Dosis cotidiana: 600 mg divididos en dos tomas.
  - Duración del tratamiento: 11 tomas en 6 días (el último día únicamente a las 8 am, cada período, constando de dos períodos.

### 3.8.2. Método de administración de los tratamientos

Los fármacos en estudio se tomaron por vía oral de la siguiente manera:

\* Del día 1 al día 9: un comprimido de mizolastina o placebo entre las 7h30 a.m. y las 8h30 a.m. con 150 ml de agua. No fue necesario ayunar. Los tiempos exactos de dosificación se anotaron en los respectivos cuadernillos de recogida de datos.

\* Del día 10 al día 15:

- 8 a.m. (del día 10 al día 15): se administró un comprimido de mizolastina o placebo y una cápsula de teofilina.

- 8 p.m. (del día 10 al día 14): se administró una cápsula de teofilina.

Del día 10 al día 14, los voluntarios no tuvieron que ayunar. El día 15, los fármacos en estudio se tomaron tras un período de ayuno que comenzó a las 10 p.m.

En cada período de tratamiento, los voluntarios acudieron a la sala de ensayos clínicos del Servicio de Farmacología Clínica el día 1 a las 8 a.m. a tomar la medicación

correspondiente y llevarse los comprimidos de mizolastina o placebo de los días 2, 3 y 4. El día 5 tuvieron que volver y recibieron la medicación de los días 6, 7, 8 y 9. Por tanto, los voluntarios tomaron la medicación asignada (placebo o mizolastina) fuera de la unidad de ensayos clínicos los días 2, 3, 4, 6, 7, 8 y 9.

Durante el último día de cada período (día 15) las dos comidas se sirvieron a las 4 horas y 30 minutos y 11 horas tras la dosis.

### 3.8.3. Aleatorización

Los sujetos fueron tratados aleatoriamente con mizolastina o placebo siguiendo un diseño de bloques equilibrados, basado en el método de permutación randomizada (bloques de 4 sujetos).

### 3.8.4. Obtención de las muestras

Las extracciones sanguíneas se realizaron en función de los objetivos farmacocinéticos perseguidos:

1. Para calcular la  $C_{\min}$  de teofilina los días D10, D11, D12, D13 y D14 por la mañana (8 a.m.) y por la tarde (8 p.m.), justamente antes de la administración de teofilina.

2. Para calcular la  $C_{\min}$  de mizolastina los días D1, D5, D12, D14 y D15, justamente antes de la administración de mizolastina.

3. Para conocer la farmacocinética completa de la teofilina el D15 a los siguientes tiempos: basal, a las 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h y 24 h después de la última toma de teofilina (permitirá el cálculo de los siguientes parámetros farmacocinéticos:  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{0-12}$  y  $AUC_{0-24}$ ).

Las extracciones sanguíneas se obtuvieron mediante punción venosa directa ( $C_{\min}$ ) o mediante la colocación de un catéter intravenoso (el día 15 de cada período). Se tomaron 5 ml de sangre venosa en todas las extracciones, excepto en el día 15 de cada período que se hicieron extracciones de 8 ml. Las muestras de sangre se guardaron en tubos heparinizados. Cada muestra fue centrifugada durante 10 minutos a 1500 g, en los 15 minutos posteriores a la extracción. El plasma se separó en tubos de polipropileno seco e inmediatamente fue congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de los niveles plasmáticos de cada fármaco. El plasma que se obtuvo se repartió:

- en dos o tres tubos para las  $C_{\min}$  (dos tubos para la teofilina y uno para la mizolastina).

- en un tubo para la determinación de teofilinemia en el propio hospital.

- en dos tubos para la farmacocinética realizada el día 15.

### 3.8.5. Evaluación final

Se realizó a cada voluntario una exploración física, un electrocardiograma y todas las pruebas de laboratorio de inclusión (bioquímica y hematología), excepto las serologías. Los

---

voluntarios que presentaron anomalías clínicamente relevantes fueron monitorizados hasta que las mismas se normalizaron.

### 3.8.6. Criterios de retirada del estudio

1. Valores de  $C_{\min}$  superiores a 15 mg/l.
2. Alteraciones gastrointestinales, cardíacas o del sistema nervioso central, que fueran inaceptables para el voluntario.

### 3.9. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue sometido a la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona y, posteriormente, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad.

El investigador explicó a cada uno de los sujetos participantes, oralmente y por escrito, los objetivos, la metodología y diseño del estudio, el tratamiento que iba a ser administrado, los beneficios esperados y los riesgos potenciales de los fármacos en estudio. Asimismo, se informó a los sujetos el carácter voluntario de su participación y de la posibilidad de retirar su colaboración libremente en cualquier momento del estudio. Se garantizó la confidencialidad de los resultados y la compensación (seguro) en caso de ocasionar algún daño secundario al tratamiento administrado.

Todos los sujetos participantes en el estudio firmaron el impreso de consentimiento informado.

Los investigadores y colaboradores se comprometieron a observar con rigor las instrucciones derivadas del Código Deontológico Español, la Declaración de Helsinki (1964) con las revisiones de Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong-Kong (1989) y las directrices nacionales al respecto, sobre Ensayos Clínicos en humanos.

### 3.10. Análisis estadístico

#### 3.10.1. Características de los sujetos

Las características demográficas (edad, peso, altura) de los sujetos en la inclusión, se tabularon y representaron por estadísticas descriptivas. Los balances biológicos del inicio y fin del estudio se tabularon igualmente.

#### 3.10.2. Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos se analizaron de la siguiente forma:

1. Los valores de los parámetros cinéticos de teofilina  $C_{max}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ,  $t_{1/2\alpha}$ ,  $AUC_{0-12}$  y  $AUC_{0-24}$  obtenidos tras la administración del fármaco en combinación con placebo o mizolastina fueron comparados mediante un análisis de la variancia de dos vías.



2. Los valores de  $t_{\max}$  de la teofilina fueron evaluados mediante la prueba no paramétrica de Friedman.

3. Los valores de  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-12}$  de 3-metilxantina y del ácido 1,3-dimetilúrico obtenidos tras la administración de teofilina en combinación con placebo y mizolastina respectivamente, fueron comparados con un análisis de la variancia de dos vías.

4. Los valores de  $C_{\min}$  de teofilina y metabolitos obtenidos tras la administración de teofilina en combinación con placebo y mizolastina fueron comparados respectivamente utilizando un análisis de la variancia de dos vías.

5. Los valores de  $C_{\min}$  de mizolastina obtenidos tras su administración sola (días 5 y 10) y en combinación con teofilina (días 12,14 y 15) fueron comparados mediante un análisis de la variancia de dos vías.

El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante un programa estadístico interactivo, el S-STAT (S-STAT, versión 4.0 PC/MS-DOS, Interactive programs for statistical analysis, SIMED, 9-11 Rue G. Enesco, 94008 Créteil Cedex. France).

### 3.10.3. Tolerancia

Todos los efectos indeseables acaecidos en el curso del ensayo se describieron y contabilizaron (por el tipo de efecto y por sujeto). Los valores biológicos fuera de la normalidad

---

fueron igualmente descritos en un cuadro recapitulatorio y marcados en los listados individuales.