

## En defensa de la aminofilina

Sugiera la utilización de teofilina anhidra a jóvenes residentes de clínica médica y quedará inscripto en el listado de "médicos de antes". Sin lugar a dudas sus efectos terapéuticos más importantes pueden conseguirse ahora con nuevos medicamentos, más eficaces y más tolerables, lo que no significa que la antigua aminofilina se "haya mandado guardar". Neumonólogos, cardiólogos y pediatras la utilizan aún con provecho.

Los libros de texto<sup>1</sup> advierten de entrada que "las metilxantinas han disminuido en importancia en el tratamiento del asma". Por temor a sus efectos tóxicos nadie se animaría a usar 500 mg por vía intravenosa rápida, como se utilizaba frecuentemente 50 años atrás cuando no se disponía de las drogas actuales más efectivas y menos tóxicas. No obstante, para las indicaciones actuales más acotadas, se puede indicar con poco riesgo 12 a 16 mg/kg/día, aunque es aconsejable no pasar de 800 mg/día.

Los "consensos" que tanta autoridad han adquirido en la última década, reconocen la utilidad de la teofilina en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): La *American Thoracic Society*<sup>2</sup> avala la mejoría que produce por "relajación de los músculos respiratorios, estimulación del centro respiratorio, efecto anti-inflamatorio, y la evidencia clínica de mejoría de la actividad diaria en afectados de EPOC, sobre todo cuando se la asocia adecuadamente a nuevos broncodilatadores". El mismo documento avala también el aumento de volumen minuto cardíaco, la disminución de la resistencia vascular pulmonar y el aumento de la perfusión del músculo cardíaco isquémico.

El Consenso Argentino sobre EPOC<sup>3</sup>, aún reconociendo que el efecto broncodilatador ha sido puesto en tela de juicio, admite su indicación para el control de los síntomas nocturnos por su efecto prolongado, y también en los casos en que no se consigue mejoría satisfactoria con los broncodilatadores inhalados.

La Sociedad Argentina de Terapia Intensiva<sup>4</sup> también reconoce que no debe abandonarse su uso, y que constituye una opción terapéutica de segunda línea para el asma aguda cuando no hay respuesta rápida al tratamiento inicial con otros broncodilatadores, pese a sus efectos adversos frecuentes. (El libro *Terapia Intensiva*, en su segunda edición incluye un listado de drogas y circunstancias clínicas en las que la teofilina aumenta o disminuye su clearance).

Las guías clínicas o protocolos (así llamados) redactados por mandato de financiadores o prestadores de salud, a los que otorgaríamos desde el más benigno de los análisis una intención de evitar errores, recomiendan su uso en bronquiolitis infantil severa que requiere internación en sala general, en asma infantil clase funcional 3 y 4 rebelde a  $\beta$ -agonistas y dexametasona, exacerbación de EPOC y en asma del adulto clase funcional 3 y 4 con el mismo criterio que en niños. Nosotros agregaríamos, con el mismo fin de aliviar, la respiración de Cheyne Stokes y la disnea de la linfangitis carcinomatosa con broncoespasmo asociado que no mejora con corticoides.

Una revisión muy reciente y completa de Vasallo y Lipsky<sup>5</sup> de la Mayo Clinic, Rochester, admite que el uso de la teofilina en los países que no reparan tanto en costos, está declinando. No obstante los autores rescatan que se ha renovado el interés por la droga para el tratamiento del asma crónica, tanto para el asma nocturna como para la exacerbación matinal de la hiperactividad bronquial. Para el asma aguda, si bien alertan como la mayoría de los referentes bibliográficos acerca de sus efectos adversos, no la descartan del todo y expresan que el tema es aún controvertido. Para el caso de EPOC admiten

que el uso de teofilina "a largo término" reduce la disnea, y mejora la capacidad de ejercicio, aunque no aumenta el FEV1 ni mejora los gases en sangre. También aumenta la contractilidad diafragmática, aumenta el clearance mucociliar y posee efectos antiinflamatorios. La revisión transcribe todo lo que se ha conseguido demostrar sobre la utilidad de la teofilina en la apnea asociada a neonatos prematuros y a apnea del sueño (por tratarse de un Editorial no podemos mencionar aquí los trabajos originales sobre estos dos últimos temas, que sí son mencionados en la revisión de Vasallo y Lipsky<sup>5</sup>).

Quienes somos conscientes de haber corrido grandes riesgos en aquellos años en que inyectábamos la famosa aminofilina a asmáticos agudos sin poder dosarla en sangre, recordamos también el alivio inmediato que lográbamos y por eso, aliviarnos también nuestras conciencias cuando sentados frente a la computadora comprobamos la presencia continua de la teofilina (t) en inabarcable cantidad de títulos: t y otros broncodilatadores o antiinflamatorios, t en insuficiencia cardíaca, t en profilaxis de daño renal producido por medios de contraste, t en la eritrocitosis post trasplante renal, t en la poliglobulia del EPOC, t como diurética en EPOC, t en profilaxis de hipoxemia del sueño en distrofia muscular de Duchenne, t durante la angioplastia, t en la bradicardia post trasplante cardíaco. Respecto de esta última indicación puede consultarse el trabajo que comunica los resultados finales de un protocolo iniciado en 1989 que pudo demostrar la utilidad de la teofilina oral en bradicardia sinusal o nodal y en paro sinusal post trasplante ortotópico y cómo la droga disminuyó significativamente la indicación de marcapaso<sup>6</sup>. Sus resultados son ratificados más recientemente por Heinz<sup>7</sup>. Los efectos sobre la bradicardia sinusal sintomática están descriptos en los libros de texto.

Respecto de la bondad de la asociación de marcapaso y teofilina oral en la enfermedad de nódulo sinusal, está avalada por el ensayo *Theopace Study* (debiéramos escribir *trial* para que fuera más creíble) publicado en *Circulation*<sup>8</sup>. Tal vez esté menos divulgada la conveniencia del uso de teofilina en pacientes con síncope vasopresor. El bloqueo del receptor de adenosina con metilxantinas pudo prevenir la hipotensión provocada por el tilt-test o la hipotensión espontánea por un mecanismo no conocido aún<sup>9</sup>.

El interés por encontrar nuevas virtudes de la teofilina puede comprobarlo también cualquier usuario de *Medline*, donde encontrará numerosas referencias a trabajos experimentales en ratas, conejos y voluntarios sanos.

Con la redacción de este Editorial pretendemos exhibir un certificado de "exentos de vejez".

Alberto J. Cardone, Amadeo P. Barousse  
Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía

1. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9º edición. McGraw-Hill-Interamericana, 1996, p 726.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
3. Figueroa Casas JC, Abbate E, Matelli NA, Mazzei JA, Raimondi G, Roncoroni AJ. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Consenso Argentino. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 671-96.
4. Schiavi E. Asma Agudo. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Buenos Aires: Panamericana, 1995, p 79-88.
5. Vasallo L, Lipsky JJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 346-54.
6. Redmond JM, et al. Use of theophylline for treatment of prolonged sinus node dysfunction in human orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 133-8.
7. Heinz G. Bradycardia after heart transplantation: reversal with theophylline. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 470-1.
8. Alboni P, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome; the THEOPACE study: randomized controlled trial. *Circulation* 1997; 96: 260-6.
9. Nelson SD, Stanley M, Love CI, Coyne KS, Schaal SF. The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasopressor syncope. *Arch Int Med* 1991; 151: 2425-9.