Alcaloide de la familia de las xantinas. Su nombre químico es 1,3 metilxantina. Potente relajante de la fibra muscular lisa, en particular de los bronquios y de los vasos periféricos, por lo que es usado como broncodilatador. Además, aumenta el aclaramiento mucociliar y tiene cierta actividad antiinflamatoria. Además, presenta otras acciones: estimula la actividad cardiaca, activa el sistema nervioso central e incrementa la diuresis. Presenta un margen terapéutico estrecho: pequeños incrementos en los niveles séricos pueden resultar tóxicos.

USO CLÍNICO

Prevención y tratamiento del asma bronquial y de estados de broncoespasmo reversible asociados a bronquitis crónica en niños >1 año (**A**). A pesar de sus efectos broncodilatadores, se trata de un fármaco de segunda línea en el tratamiento actual de las crisis asmáticas por su potencial toxicidad. En caso de crisis de broncoespasmo grave se recomienda administrar la teofilina por vía intravenosa, mientras que en las crisis leves o moderadas se podría emplear la teofilina por vía oral, por lo que no se recomienda en la actualidad.

Tratamiento de apneas primarias, como coadyuvante en las apneas sintomáticas y en el broncoespasmo de patologías pulmonares neonatales (**E**: *off-label*). Estimula la ventilación mediante un mecanismo central y mejorando la contractilidad diafragmática.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ir orientado al mantenimiento de niveles plasmáticos estables de teofilina. El ajuste de la dosis debe ser individualizado.

Margen terapéutico:

- Neonatos: 5-12 µg/ml.
- Niños: 10-15 µg/ml.

Neonatología:

- **Apnea del prematuro:**
  - Dosis de carga: 5-6 mg/kg/dosis.
  - Dosis de mantenimiento: 2-6 mg/kg/día, dividida cada 8-12 horas.
- **Broncoespasmo en enfermedad pulmonar:**
  - Dosis de carga: 4,6 mg/kg/dosis.
  - Dosis de mantenimiento:
    - Prematuro de <24 días: 1 mg/kg/dosis cada 12 h.
    - Prematuro de ≥24 días: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 h.
    - Recién nacidos a término: dosis total diaria (mg): [(0,2 × edad en semanas) +5] × (peso en kg); dosis dividida cada 8 horas.
  - Monitorización: observación de las constantes vitales, respuesta clínica y niveles de fármacos.

- Intervalos terapéuticos: comprobar la concentración sérica a la quinta dosis (o antes de la quinta dosis si aumenta el número o gravedad de las crisis de apnea); posteriormente cada semana o según sea necesario por aumento de la gravedad clínica.

En general, para un aumento deseado de 2 µg/ml de la concentración sérica de la teofilina, es necesario administrar 1 mg/kg.

- **Asma:**

Formulaciones de liberación inmediata. Dosis de carga: si no se ha administrado teofilina 24 h previas: dosis 5 mg/kg. Si se ha administrado teofilina en las 24 h previas:

- Se desconocen niveles séricos: 2,5 mg/kg.
- Se conocen niveles séricos: (concentración plasmática deseada-concentración plasmática calculada) dividida por 2 (se administra 1 mg/kg para un incremento de la concentración sérica de teofilina de 2 µg/ml).
- Dosis de mantenimiento:

Edad	Dosis teofilina oral (mg/kg/día)
Lactante 4-6 semanas (apnea-bradicardia)	4 A
6 semanas-6 meses	10 A
Lactante 6 meses-1 año	12-18 A
Niño 1-9 años	20-24
Niño 9-12 años	16
Adolescente 12-15 años (no fumador)	13
Adolescente ≥16 años (no fumador)	10
Adolescente >12 años (fumador)	16
A: Dosis alternativa en lactantes <1 año: Dosis total diaria (mg): [(0,2 x edad en semanas) + 5] x peso (kg) Edad posnatal 4-6 semanas: dosis total diaria divida cada 8 h Edad posnatal >26 semanas: dosis total diaria dividida cada 6 h	

Las dosis deberán ser ajustadas en función de los niveles séricos. La dosis máxima diaria no debe superar 600 mg/día.

Formulaciones de liberación prolongada: no recomendadas en <6 años.

Si el paciente presenta riesgo de alteración de la eliminación o no es posible monitorizar las concentraciones plasmáticas, no exceder 16 mg/kg/día; dosis máxima diaria: 400 mg/día.

Niños ≥6 años y adolescentes <16 años, con peso ≤45 kg:

- Dosis inicial:
  - Días 1-3: 12-14 mg/kg/día; dosis máxima: 300 mg/día.
  - Días 4-6: 16 mg/kg/día; dosis máxima: 400 mg/día.
- Mantenimiento: 20 mg/kg/día; dosis máxima: 600 mg/día. Intervalo posológico (específico del producto):
  - Comprimidos liberación prolongada de 12 horas: dividir en 2 tomas y administrar cada 12 horas.
  - Comprimidos liberación prolongada de 24 horas: solo en niños ≥12 años y adolescentes, administrar cada 24 horas.

Niños ≥6 años y adolescentes con peso >45 kg o adolescentes ≥16 años:

Comprimidos liberación prolongada de 12 horas:

Inicial:

- Días 1-3: 300 mg/día divididos cada 12 horas.
- Días 4-6: 400 mg/día divididos cada 12 horas.
- Mantenimiento: 600 mg/día divididos cada 12 horas

Comprimidos liberación prolongada de 24 horas: solo en niños ≥12 años y adolescentes.

Inicial:

- Días 1-3: 300-400 mg, 1 vez al día.
- Días 4-6: 400-600 mg, 1 vez al día.

Mantenimiento:

Edad	Dosis teofilina oral (mg/kg/día)
Niño 6-9 años	20-24
Niño 9-12 años	16
Adolescente 12-16 años (no fumador)	13
Adolescente >16 años (no fumador)	10
Adolescente >12 años (fumador)	16
A: Dosis alternativa en lactantes <1 año: Dosis total diaria (mg): [(0,2 x edad en semanas) + 5] x peso (kg) Edad posnatal 4-6 semanas: dosis total diaria divida cada 8 h Edad posnatal >26 semanas: dosis total diaria dividida cada 6 h	

La dosis máxima diaria no debe superar los 600 mg/día.

Monitorización de niveles plasmáticos:

A continuación, mostramos las directrices sobre cuándo realizar las extracciones sanguíneas para conocer concentraciones séricas del fármaco.

Modo de administración	Cuándo extraer la muestra*
Presentación oral suspensión Fórmula liberación rápida	**Pico**: 1h tras la dosis, pacientes con al menos 1 día de tratamiento **Valle**: justo antes de la siguiente dosis, en pacientes con al menos 1 día de tratamiento

*Las concentraciones estables séricas se alcanzarán más tarde en lactantes. En estos pacientes, deberán monitorizarse los niveles tras 48-72 h de tratamiento.

Sin embargo, puede ser necesario solicitar niveles antes de alcanzar el equilibrio estacionario para evaluar la situación del paciente y potencial toxicidad.

Dosis tóxica: niveles plasmáticos >20 µg/ml. Tratamiento: inducir inmediatamente el vómito. Lavado gástrico si no presenta convulsiones, junto con laxantes y carbón activado 1 g/kg por sonda de alimentación cada 2-4 horas. Evitar los preparados con sorbitol usados en el tratamiento de la toxicidad porque pueden causar diarrea osmótica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a teofilina o algunos de sus excipientes.
- Pacientes con taquiarritmia aguda.
- Infarto agudo reciente.

PRECAUCIONES

Usar con precaución en pacientes con úlcera péptica, hipertiroidismo, trastornos convulsivos e hipertensión, y en pacientes con arritmias cardiacas (excluyendo las bradiarritmias).

EFECTOS SECUNDARIOS

Se han observado los siguientes efectos adversos con niveles terapéuticos plasmáticos:

- Cardiovasculares: *flutter*, taquicardia.
- Sistema nervioso central: cefalea, hiperactividad, insomnio, inquietud, convulsiones, estatus epiléptico.
- Endocrino-metabólicos: hipercalcemia (con hipertiroidismo concomitante), hiperglucemia, hiperuricemia.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la secreción gástrica de ácido.
- Neuromusculares-esqueléticos: temblor.
- Renales: aumento de la diuresis (transitoria).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Metabolizada en el hígado por la isoenzima citocromo P450, principalmente la CYP1A2. Muchos fármacos interactúan con la teofilina, bien por inhibición o por potenciación de su metabolismo.
- Aumentan los niveles plasmáticos de teofilina: aciclovir, alopurinol, amiodarona, antihelmínticos (albendazol, mebendazol), anticolinesterasa, cafeína, cefaclor, ticlopidina, cimetidina, hormonas anticonceptivas, josamina y claritromicina (se han descrito casos en los que se alcanzaron niveles tóxicos), eritromicina, quinolonas, hormonas tiroideas.
- Descenso de niveles plasmáticos de teofilina: aminoglutetimida, fenobarbital y pentobarbital, carbamazepina, loperamida (disminuye su absorción); con lansoprazol y omeprazol se han descrito casos de descenso y ascenso de niveles de teofilina sin repercusión clínica; rifampicina.
- Administrado junto con beta-agonistas broncodilatadores, puede provocar hipocalemia y taquicardia.
- Propranolol reduce el aclaramiento de teofilina.
- Se han descrito casos de taquicardia, al administrarse junto con dobutamina y epinefrina.
- Alimentos altamente proteicos, disminuyen su vida media; los carbohidratos aumentan su vida media.
- Furosemida: usado conjuntamente pueden causar hipocalemia.
- Vacuna antigripal: se han descrito algunos casos de incremento de niveles de teofilina cuando se ha administrado la vacuna conjuntamente.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: acetoftalato de celulosa, dietilftalato, alcohol cetílico, alcohol miristílico, almidón de maíz, sacarosa, cera blanca, esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz), estearato de magnesio, goma acacia, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa hidratada, laurilsulfato sódico, monoestearato de glicerol, talco.

Conservación: a temperatura ambiente (20-25 °C) no requiere condiciones especiales.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 05/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Baxter K. Stockley Interacciones farmacológicas. 3.ª edición. Barcelona: S.L. Pharma Editores; 2009.
- Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, *et al.* Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. An Pediatr (Barc). 2007;67(3):253-273.
- Eichenwald EC, Hansen AR, Ann R. Stark, *et al*. Cloherty y Stark. Manual de Neonatología. 6.ª edición. España: Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health; 2015.

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf
- Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD000140.
- Paniagua Calzón N, Benito Fernández J. Diagnóstico y tratamiento de la crisis asmática en Urgencias. Protoc diagn ter pediatr. 2020;1:49-61. Disponible: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_crisis_asmatica.pdf
- Pedersen SE, Hurd SS; Global Initiative for Asthma; *et al*. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Pediatr Pulmonol. 2011;46(1):1-17.
- Pérez Rodríguez J, Cabrera Lafuente M, Sánchez Torres AM. Apnea en el periodo neonatal. Protoc diagn ter pediatr. 2008. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32.pdf
- Theophylline. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 05/01/2021]. Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/home
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 05/01/2021]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).