

## Editorial

## ¿Hay un lugar para la teofilina en la EPOC?

## Is There room for Theophylline in COPD?

Núria Toledo-Pons y Borja G. Cosío\*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberes), Palma de Mallorca, España



La teofilina sigue siendo uno de los medicamentos más recetados para el tratamiento del asma y de la EPOC en todo el mundo, ya que es un fármaco barato y ampliamente disponible. Los datos de algunos estudios muestran que se sigue prescribiendo en el 35% de los pacientes con EPOC<sup>1</sup>. A pesar de su uso a nivel mundial, en los países industrializados el papel de la teofilina ha cambiado drásticamente en las últimas décadas convirtiéndose en un tratamiento de tercera línea para los pacientes mal controlados<sup>2,3</sup>. Este cambio fue debido principalmente a la introducción de nuevos fármacos como los  $\beta_2$ -agonistas y los corticoides inhalados (CI) con perfiles de eficacia y seguridad más favorables.

La teofilina por vía oral se ha utilizado en la EPOC por sus propiedades broncodilatadoras durante más de 70 años. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa, el incremento del AMPc intracelular, relajando así el músculo liso de la vía aérea. Sin embargo, para conseguir efectos clínicos modestos son necesarios niveles plasmáticos elevados (por encima de 10 mg/l) en un fármaco cuyo rango terapéutico es muy estrecho (10-20 mg/l) debido a la aparición de una amplia gama de efectos adversos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, acidosis metabólica, convulsiones y arritmias) como consecuencia de la inhibición no específica de las fosfodiesterasas. Por otra parte, actualmente sabemos que el papel broncodilatador de la teofilina es débil y, según un estudio *in vitro*<sup>4</sup>, la concentración plasmática necesaria para garantizar un efecto óptimo es de 67 mg/l, muy superior a la utilizada en la práctica clínica. Por todo ello, no es de extrañar que el uso de la teofilina a «altas dosis» se haya ido sustituyendo por la terapia broncodilatadora inhalada.

En 2002, Ito et al. describieron por primera vez un nuevo mecanismo de acción de la teofilina. Dichos autores, en un estudio preclínico, demostraron que en la EPOC la teofilina a «bajas dosis» (1-5 mg/l) aumenta la sensibilidad de la inflamación de las vías respiratorias a los efectos antiinflamatorios de los CI. Este nuevo efecto antiinflamatorio se produce a través del incremento de la actividad de la histona deacetilasa (HDAC) que potencia el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides disminuyendo la expresión de genes proinflamatorios<sup>5</sup>. Posterior a esta publicación, otros grupos han

confirmado dichos hallazgos y han aumentado el conocimiento de los mecanismos implicados *in vitro* y *ex vivo*<sup>6,7</sup>. Incluso alguno de ellos, de manera indirecta, han correlacionado algunos de los cambios moleculares que ofrece la terapia combinada de teofilina y CI (incremento del hidrógeno sulfuro [H<sub>2</sub>S]) con la mejoría de la función pulmonar<sup>8</sup>. Estos datos proporcionaron una base científica para apoyar el uso farmacológico de la teofilina combinada con CI.

Sin embargo, hay pocos estudios de los efectos clínicos de la teofilina a «baja dosis» *in vivo* y los resultados son heterogéneos. La administración de teofilina a bajas dosis en pacientes agudizados disminuyó significativamente la actividad HDAC a los 3 meses, lo que pudiera estar en relación con el tratamiento con glucocorticoides por vía oral de forma concomitante<sup>9</sup>. En un estudio en población india, el grupo de pacientes con EPOC tratados con CI y teofilina a «baja dosis» presentó menor grado de disnea y mejores resultados en el test de la marcha y función pulmonar (FEV1 prebroncodilatación)<sup>10</sup>. Contrariamente, en un ensayo clínico publicado recientemente por nuestro grupo<sup>11</sup>, la muestra de pacientes tratada con CI y teofilina a baja dosis no presentó diferencias en la tasa de agudización respecto al grupo que recibió tratamiento solo con CI. En este estudio tampoco se pudo confirmar *in vivo* el aumento de la actividad de la HDAC, efecto molecular antiinflamatorio observado previamente *in vitro*<sup>5</sup>.

En cualquier caso, su modesto efecto broncodilatador, su limitada y controvertida evidencia del efecto antiinflamatorio por vía oral y su estrecho margen terapéutico enmarca la teofilina como tratamiento de tercera línea en las guías de práctica clínica actuales<sup>12,13</sup> y se reserva su espacio, como una opción terapéutica en pacientes graves sin respuesta a los fármacos convencionales.

Entonces, ¿está la vida de la teofilina llegando a su final? La disponibilidad del fármaco y los numerosos estudios *in vitro* y *ex vivo* que muestran la mejoría de la eficacia antiinflamatoria de los glucocorticoides al administrarse junto a teofilina a baja dosis nos obliga, al menos, a buscar nuevas vías de administración, donde quizá se puedan administrar conjuntamente los 2 fármacos vía inhalada y poder comprobar entonces si sus efectos *in vitro* también se reflejan en resultados clínicamente relevantes. Hasta este momento, probablemente el lugar de la teofilina en la EPOC siga siendo como última opción terapéutica en pacientes graves sin respuesta a las líneas previas de tratamiento.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [borja.cosio@ssib.es](mailto:borja.cosio@ssib.es) (B.G. Cosío).

## Bibliografía

1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al., UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
2. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:901–6.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Strategy for the Diagnosis Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532–55.
4. Barnes PJ. Theophylline: New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:813–8.
5. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosío B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8921–6.
6. Gallelli L, Falcone D, Cannataro R, Perri M, Serra R, Pelaia G, et al. Theophylline action on primary human bronchial epithelial cells under proinflammatory stimuli and steroidal drugs: A therapeutic rationale approach. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:265–72.
7. Ford PA, Durhan AL, Russell RE, Gordon F, Adcock IM, Barnes PJ. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*. 2010;137:1338–44.
8. Kirkham PA, Whiteman M, Winyard PG, Caramori G, Gordon F, Ford PA, et al. Impact of theophylline/corticosteroid combination therapy on sputum hydrogen sulfide levels in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:1504–6.
9. Cosío BG, Iglesias A, Rios A, Noguera A, Sala E, Ito K, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax*. 2009;64:424–9.
10. Subramanian, Ragulan, Jindal, Viswambhar V, V AB. The study of efficacy, tolerability and safety of theophylline given along with formoterol plus budesonide in COPD. *J Clin Diagn Res*. 2015;9: OC10-OC13.
11. Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Córdova R, Palou A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone- salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: A pilot clinical trial. *Chest*. 2016;150:123–30.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of COPD., Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [acceso 5 Jun 2017]. Disponible en: <http://goldcopd.org>
13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.