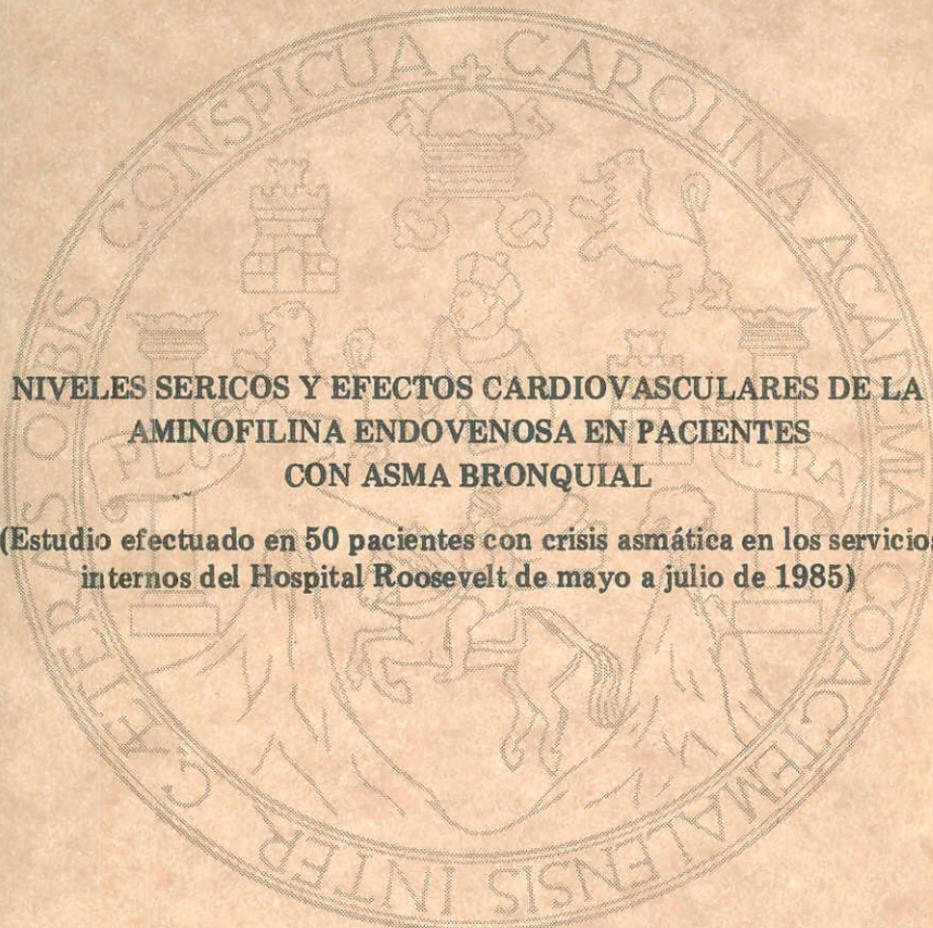


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure, likely a saint or historical figure, surrounded by various symbols including a crown, a lion, and architectural elements. The Latin text "UNIVERSITAS SAN CAROLINIENSIS" is visible around the perimeter of the seal.

**NIVELES SERICOS Y EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA
AMINOFILINA ENDOVENOSA EN PACIENTES
CON ASMA BRONQUIAL**

**(Estudio efectuado en 50 pacientes con crisis asmática en los servicios
internos del Hospital Roosevelt de mayo a julio de 1985)**

ADA MARITZA FERNANDEZ PEREZ

CONTENIDO

Introducción	1
Definición y Análisis del Problema	3
Revisión Bibliográfica	5
Material y Métodos	27
Hipótesis	23
Análisis y Discusión de Resultados	47
Conclusiones	51
Recomendaciones	53
Resumen	53
Referencias Bibliográficas	57
Anexos	61

INTRODUCCION

En la crisis asmática, los broncodilatadores son medicamentos necesarios para su adecuado control. (1-30)

La teofilina, un broncodilatador, es una xantina - medible en suero por diversos métodos de laboratorio y constituye el 85% de la aminofilina; preparado más utilizado por vía endovenosa. (21,25)

El paciente asmático, tratado con aminofilina, debe controlarse por medio de la determinación de niveles de teofilina en suero principalmente si hay síntomas que sugieran toxicidad, tales como: náuseas, vómitos, taquicardia, arritmias cardíacas o convulsiones.

La literatura, reporta que la teofilina debe alcanzar una concentración en suero que va de 5-20 ug/ml. para obtener efectos terapéuticos; siendo el nivel óptimo de 10-20ug/ml. con el cual se asegura el control del broncoespasmo sin efectos tóxicos. (21, 25, 28)

Este estudio surgió de la inquietud de conocer cómo eran los niveles séricos de teofilina en 50 pacientes adultos que ingresaron con crisis asmática al Hospital Roosevelt de mayo a julio de 1985.

El nivel de teofilina fue controlado luego de la primera dosis en bolus de aminofilina y a las 24 horas de tratamiento, utilizando el método espectrofotométrico de Waxler modificado por Atkow.

Se controló paralelamente la frecuencia cardíaca y respiratoria la presión arterial y el electrocardiograma, antes y al concluir el bolus, con el fin de detectar cambios a nivel cardiovascular; por lo reportado en otros estudios. (18,25)

Como resultado, pudimos observar, que el 88% de nuestros pacientes disminuyeron su frecuencia respiratoria, expresando también mejoría subjetiva del broncoespasmo al concluir la primera dosis de aminofilina. El promedio de teofilina en suero luego del bolus fue de 4.96 ± 0.62 ug/ml. No alcanzando ninguno niveles séricos óptimos. La frecuencia cardíaca, presión arterial y electrocardiograma no presentaron cambio alguno luego del bolus inicial de la droga.

A las 24 horas de tratamiento, pudimos comprobar que únicamente el 22% de los pacientes alcanzaron niveles óptimos entre 10-20 ug/ml. de teofilina, encontrando también 3 pacientes con niveles por encima de 20 ug/ml. sin presentar síntomas ni signos de toxicidad.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El paciente asmático tratado con teofilina, debe ser controlado por concentraciones séricas de la misma, en vista de lo cercano que están los niveles tóxicos a los terapéuticos. (21, 25)

Las condiciones económicas del paciente y lo oneroso de los métodos de laboratorio para conocerlos, obstaculizan su uso en nuestro medio.

La literatura insiste en que los niveles séricos de teofilina, deben mantenerse entre 10-20 ug/ml. con el fin de una adecuada broncodilatación sin efectos tóxicos. (20, 21, 25, 28, 29)

Lo expuesto anteriormente nos motivó a tomar 50 pacientes adultos de ambos sexos, (13-70 años), ingresados por crisis asmática al Hospital Roosevelt, de mayo a julio de 1985 y que recibieran aminofilina endovenosa.

El propósito, fue conocer las concentraciones séricas de la droga, tanto con la dosis inicial, como a las 24 horas, tratando de ver, qué porcentaje de los pacientes tenían concentraciones adecuadas, con el goteo endovenoso continuo, como se usa intrahospitalariamente.

Para fines de estandarización de la muestra, descartamos los pacientes cardíacos, cirróticos, fumadores, embarazadas, sobreinfectados y acidóticos. Tampoco se incluyeron los que tomaban medicamentos como: betaadrenérgicos, anticonvulsivantes, sulfas, alopurinol, digital, cimetidina o macrólidos, y los que tenían menos de 6 horas de haber ingerido teofilina o bebidas con xantinas, como: café, té, chocolate o cola. (4, 8, 9, 12, 14, 17, 25, 28)

La dosis de teofilina utilizada para el bolus inicial fue de 5.6 mg/kg en quienes no habían tomado teofilina y 2.5 mg/kg en quienes la habían ingerido 6 horas antes del ingreso, pasado endovenosamente, diluido en 50cc. de dextrosa al 5%, con dosis de mantenimiento entre 0.8-1mg/kg/hora en todos los pacientes. (21, 25, 28)

Se controlaron: la frecuencia cardíaca y respiratoria, la presión arterial y el electrocardiograma antes y después del bolus inicial y se extrajeron 6 cc. de sangre que se guardó coagulada, al terminar la primera dosis de teofilina y a las 24 horas de tratamiento. De terminándose la concentración de teofilina por medio del método espectrofotométrico de Waxler modificado por Atkow en el laboratorio de la Facultad de Medicina y el INCAP.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Asma Bronquial

El asma bronquial, es una entidad caracterizada por un aumento en la sensibilidad de la tráquea y los bronquios a variados estímulos. Se diferencia de otras patologías, por la disminución en el diámetro de las vías aéreas, aumento en las secreciones y edema de la mucosa bronquial. Estos cambios son reversibles espontáneamente o en respuesta al tratamiento medicamentoso. (5, 10, 12, 15, 26)

Mecanismos inmunológicos y humorales intervienen en su aparición. (5, 12, 15, 16, 26, 27, 28)

Etiología

Alérgica o no, se asocian al asma, estímulos ambientales, aire frío, irritantes industriales, infecciones virales, antígenos ambientales, ejercicio físico aspirina y stress. (15, 16)

Clasificación

- a. Intrínseca: Asma no infecciosa, no atópica, relacionada con pólipos nasales y uso de aspirina. Generalmente se da en adultos mayores de 35 años sin antecedentes de atopía en la infancia. Además se asocia al uso del cigarrillo y la exposición ocupacional. Su tratamiento es difícil por no conocerse bien su mecanismo de acción. (5, 16, 25)
- b. Extrínseca: Asma pura, a menudo no complicada, que se da más frecuente en niños y adultos jóvenes. Su

probabilidad de disminuir en la pubertad, es grande. La IgE está elevada y las reacciones dérmicas tipo I son positivas. (5) Su tratamiento y control es más sencillo. (21)

- c. Asma inducida por Ejercicio: Es común en adultos - jóvenes y se supone es causada por la entrada de - aire frío al árbol bronquial, durante el ejercicio, con la activación humoral y la producción de broncoespasmo. El ejercicio es bastante específico y generalmente incluye miembros superiores. Responde bien a las xantinas y al cromoglicato disódico. (16)
- d. Status Asmático: Es un episodio agudo severo de broncoespasmo, que no responde al tratamiento convencional. Es una emergencia médica.
- e. Otras: Pueden presentarse reacciones bronquiales - similares al asma bronquial por contacto con sustancias químicas, por fallo cardíaco o en la embolia pulmonar. (16).

Epidemiología

Se dice que es más frecuente en climas templados y ciudades desarrolladas. La edad más frecuente: niños. Más posible en masculinos que en femeninos. Hay antecedentes familiares en el 35-50% ya sea de asma o de atopia. Su mortalidad es de 1 en 100,000 habitantes. (12, 16, 10)

Fisiopatología

El asma, aún en estudio, forma parte de las reacciones de tipo inmunológico con liberación de mediado-

res químicos y reflejos neuronales. (16, 26)

Según Gell y Coombs, el asma es una reacción de hipersensibilidad tipo I en la cual, los mastocitos del árbol bronquial, se sensibilizan contra determinado antígeno, y, al exponerse de nuevo al mismo, liberan mediadores químicos broncoconstrictores. (5, 10, 12, 16, 26) El mastocito tiene en su membrana una gran afinidad por la fracción cristalizable de la IgE, adhiriéndose a ella.

En la reacción tipo I, el antígeno, ligado a un anticuerpo preformado (IgE), alcanza la superficie del mastocito, liberándose histamina y otros mediadores, los cuales aumentan la permeabilidad capilar las secreciones bronquiales y el riego sanguíneo, pueden dar escor, rinorrea, estornudos, broncoespasmo y congestión cutánea. El ejemplo clásico es la fiebre del heno y la urticaria, así como el asma extrínseca. (16,26)

Las alteraciones son rápidas, reversibles, no teniendo nada que ver con el complemento. (16, 26)

Algunos autores, sugieren que durante la reacción, se forma un puente entre la IgE y el antígeno, causando una entrada de calcio a la célula, activándose una prostaglandina que fomenta la liberación de mediadores. La liberación y formación de mediadores es inhibida por el 3, 5 AMP cíclico, que promueve la estabilidad del mastocito. (26)

Los mediadores químicos, considerados más importantes son:

Histamina H

Amina potente, liberada por los mastocitos con efecto broncoconstrictor indirecto y dependiente de la

estimulación de los receptores del epitelio bronquial y de un reflejo vagal. La autolimitación del broncoespasmo que produce, es secundaria al aumento de adenilciclasa, que la inhibe. (5, 26)

Substancia de Reacción Lenta de la Anafilaxis SRLA

Acido lipídico, que actualmente forma parte de los llamados leucotrienos, sustancias derivadas del 5-hidroxiicosatetranoico, un ácido que viene del ácido araquidónico, por una vía alterna a la producción de prostaglandinas, que se derivan del mismo. Existen 5 tipos (A, B, C, D, E)₄. Siendo el más potente constrictor bronquial el leucotrieno C₄ (LTC₄)

La SRLA o leucotrienos, se sintetiza y libera durante la reacción alérgica, siendo de efecto duradero. Es degradada e inactivada por la arilsulfatasa, de los eosinófilos, enzima que regula su acción. (16, 26)

Factor Activador Plaquetario PAF

Compuesto poco conocido, lipídico, que se sintetiza y libera durante la reacción alérgica. Causa agregación de plaquetas y aumenta la permeabilidad capilar. Puede ser causa de microembolias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Factor Quimiotáctico de los Eosinófilos ECF-A

Péptido liberado por los mastocitos, está en los gránulos citoplásmicos de los mismos. Atrae y posibilita reservas eosinófilas y de celularidad mixta. Libera la enzima arilsulfatasa, que degrada la SRLA; también histaminasa y fosfolipasa D, inhibiendo la liberación de histamina y PAF respectivamente. Cumple un papel regulador de los mediadores. Por sí mismo no puede tener efecto constrictor bronquial. Aumenta la permeabilidad

capilar, edematizando la mucosa. (15, 16, 26)

Prostaglandinas PG

Acidos grasos hidroxilados, que nacen del ácido araquidónico; se distribuyen sintetizan, liberan y actúan en el pulmón. Las prostaglandinas PGE 1 y 2 son broncodilatadoras y la PGF₂A es potente broncoconstrictor, habiendo mucho más PGF₂A que PGE por lo que juegan un papel importante en la génesis del asma. Se ha comprobado que las vías aéreas del asmático son 8,000 veces más sensibles al inhalar PGF₂A que pacientes normales. (5, 16, 26)

Serotonina S

Potente broncoconstrictor en animales y pacientes con carcinoma y otros tumores productores de aminas. Su papel en el asma aún se estudia. (5, 16)

Bradicinina y Calicreina B C

Péptidos que inducen broncoespasmo en hombres y animales cuando se inhalan. Aun en estudio. (16)

Células Apud

Están en la mucosa bronquial, descarboxilan a las aminas y las captan, aumentando la constricción bronquial. (16)

Hay pacientes, que pueden presentar raramente, reacción de hipersensibilidad tipo III o reacción de ARTHUS, que consiste en la formación de complejos inmunes 4-6 horas después de la reacción tipo I. El antígeno se combina con inmunoglobulinas precipitadas tipo G que activan el sistema de complemento, generando los fragmentos quimiotácticos C3A, C5A, C5, C6 y C7, que

atraen polimorfonucleares y plaquetas al sitio de acción liberándose mediadores químicos, los que producen edema local, daño tisular y un espasmo bronquial muy intenso, difícil de tratar ya que es violento, largo y acompañado de fiebre y leucocitosis. La reacción es demostrable por la presencia de anticuerpos precipitantes en sangre y por test en piel al producirse una escaldadura al cabo de 6-10 horas del contacto en el paciente sensibilizado. La reacción más característica es producida por el *Aspergillus Fumigatus*, por enzimas detergentes, piperazina, lanas, vapores, huevo y decolorantes del cabello. (5, 10, 16)

Mecanismos Neurohumorales

Alquist en 1948, introdujo el concepto de receptores adrenérgicos alfa y beta en la explicación de las acciones de los agonistas simpáticos en diferentes sitios del cuerpo. Lands en 1967, subdivide el receptor beta, en beta 1 y beta 2. (10, 26)

La estimulación del receptor beta 1, producía estimulación del gasto cardíaco, siendo sus representantes la epinefrina, el isoproterenol y la efedrina. (26, 25)

La estimulación de los receptores beta2, tenía acción exclusivamente broncodilatadora, siendo sus representantes, la terbutalina, la isohetarina y el albuterol. (26, 21, 27)

Los receptores alfa, se relacionaron con el broncoespasmo, en vista de que los bloqueadores alfa dilatan los bronquios. (26)

El metabolismo celular y sus funciones está mediado por dos sistemas: el humoral y el neuronal. Las neurohormonas como las catecolaminas, actúan en la célula incrementando la conversión de adenosintrifosfato (ATP)

a adenosinmonofosfato cíclico (3, 5 AMP) mediante la adenilciclasa; con la producción subsecuente de bronco dilatación. Los estimulantes beta, aumentan la adenilciclasa, ya sea endógenamente, al liberarse una catecolamina o por acción farmacológica de drogas estimulantes de receptores beta. (26)

El 3, 5 AMP puede disminuir por degradación provocada por la fosfodiesterasa (PDE), enzima citoplásmica que lo convierte en 5 AMP. Esta acción, se ha visto que la inhiben las metilxantinas como la cafeína y la teofilina, en dosis por encima de las que alcanzan valores séricos terapéuticos, o sea por encima de 20 ug/ml.

Metilxantinas, por un camino y betamiméticos, por otro, aumentan el 3, 5 AMP y dilatan los bronquios. (25, 26, 28)

Un segundo mensajero, también a nivel celular, ha sido motivo de estudio, el guanosinmonofosfato cíclico (GMP), que tiene bajo su control la producción de broncoespasmo por acción parasimpática. Su concentración en el músculo liso, aumenta por estímulos vagales, por acción de drogas como la metacolina y el carbacol que son colinérgicas y su efecto es bloqueado por la atropina y compuestos similares, que se usan en el tratamiento actual del asma. (16, 26, 28)

La inestabilidad del músculo bronquial, está dada entonces por un imbalance entre AMP-GMP o entre sistemas simpático-parasimpático. (26)

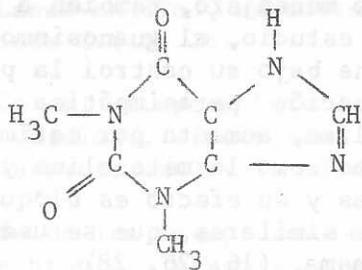
El GMP aumenta en la noche y con las infecciones virales, lo que podría jugar un papel importante en los ataques nocturnos y en invierno. Los irritantes relacionados con estímulos colinérgicos, como el ozono, aire frío, dióxido de zinc y sulfuro producen broncoespasmo. (16)

Farmacología Utilizada en el Tratamiento del Asma Bronquial

En el tratamiento del asma se utilizan: catecolaminas, metilxantinas, betamiméticos selectivos, oxígeno, esteroides e incluso anestésicos generales. La terapéutica dependerá del caso individual del paciente.

Consideraremos la farmacología de la teofilina, metilxantina que constituye nuestro tema central.

Las xantinas son estimulantes del sistema nervioso. El compuesto más utilizado para fines de broncodilatación es la teofilina, alcaloide relacionado con la cafeína y la teobromina contenidas en el té, café y chocolate.



1.3 dimetilxantina o teofilina

Historia

Se remonta a 1921, cuando Eihen Charles la usa por primera vez. Match y Ting la estudian y Hirsh la presenta en un estudio en Alemania en 1922. (21, 25)

En 1937 ya se utiliza en el tratamiento del asma bronquial. Saliendo los primeros estudios sobre su utilidad en el asma no reversible con adrenalina. (25, 27, 28)

Metabolismo

La teofilina es rápidamente y por completo absorbida cuando se administra oral, rectal o endovenosa. Las dosis se distribuyen a lo largo del espacio extracelular y en mayor porcentaje en el intracelular. Su volumen de distribución es de 0.3-0.7 lit/kg en el adulto, 0.45 lit/kg en el niño y 0.60 en el neonato. (21, 25, 28, 29, 30)

Cruza fácilmente la barrera placentaria y está presente en forma libre en la leche materna. (25, 28)

Se liga a las proteínas en un 60% en el adulto y en 40% en el neonato. (13, 21, 25, 4, 28)

La teofilina tiene una vida media muy variable, aún en pacientes normales, va de 2.9-12.8 horas con un promedio de 5.8 horas. Valores que en el niño son de 1.4-7.9 con promedio de 3.9 horas, ya que la metabolizan más rápido. (4, 8, 28)

Su degradación y metabolismo se efectúan en el hígado, primero, por conversión en ácido 1-3 metilúrico, 1, metil úrico y 3 metilxantina; metabolitos que son excretados por el riñón en porcentajes de 35%, 19%, 13% respectivamente. Eliminándose 10% en forma pura. (4, 28)

La variabilidad de su aclaramiento se relaciona directamente con la biotransformación hepática, que cambia con la edad y las distintas patologías hepáticas; que alargan su vida media. (3, 4, 8, 8, 9, 11, 12, 17, 19)

La biotransformación de la teofilina a nivel hepático, se explica por la acción de las enzimas hepáticas microsomales, teniendo mucha importancia la oxidasa - P-450, la que siendo activada o inhibida acorta o alarga la vida media de la teofilina.

Los casos en que la vida media se prolonga son: daño hepático, fallo cardíaco, obesidad, infecciones respiratorias, neumonía, fiebre, pacientes ancianos, niños prematuros, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamientos con eritromicina, toleandromicina o cimetidina. (1, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 14, - 17, 21, 25, 28)

Los casos en que la vida media se acorta son: fumadores, tratamientos con fenobarbital, dietas libres de xantinas, dietas pobres en carbohidratos y ricas en proteínas, acidosis, o en madres embarazadas. (16, 4, 9, 1, 21, 28, 29)

Modo de Acción

Después de descubierto el rol central del adenosin monofosfato en la regulación de muchos procesos corporales se comprobó que las xantinas, cafeína y teofilina - inhibían la degradación del AMP cíclico que provocaba - la fosfodiesterasa,

El hallazgo dió un posible mecanismo de acción de las metilxantinas, - acumulación de AMP cíclico - con - potenciación de los efectos de drogas estimulantes de - su producción, como las catecolaminas. (16, 21, 25, 27, 28)

Sin embargo, se comprobó que esta acción se daba - con niveles séricos por encima de los considerados terapéuticos, niveles que para el ser humano son tóxicos. - (28).

Un segundo mecanismo, fue descubierto en trabajos con músculo esquelético. Notándose que la cafeína y la teofilina causan marcadas contracturas por liberación - de calcio del retículo sarcoplasmico celular. Acciones que pueden explicar cierto efecto de las metilxantinas en el músculo liso. (21,28)

Un tercer mecanismo, propuesto en 1970 por Sattin y Rall, insiste en que la teofilina, antagoniza las acciones de la adenosina endógena. Muchas células en su superficie, están equipadas con receptores de adenosina en su superficie, los cuales pueden enlazarse a la adenilciclasa, interviniendo en su inhibición y su estimulación. Las metilxantinas, actúan en estos receptores, antagonizando los efectos de la adenosina endógena. Estos autores refieren que la teofilina no acumula AMP cíclico, sino que lo reduce. Por supuesto, en el asma bronquial, este mecanismo no es el de más ayuda en el control del espasmo bronquial.

Estudios recientes, refieren que la teofilina antagoniza las acciones de las prostaglandinas. (28)

Efectos

La teofilina, como otras xantinas, es estimulante del sistema nervioso central, del centro respiratorio y vasomotor y del sistema vagal del bulbo raquídeo. Aumenta la actividad refleja y excita directamente los centros vasomotores inferiores. Esta acción se ha involucrado en la producción de convulsiones en la intoxicación por teofilina. (18, 21)

A nivel del sistema cardiovascular, la teofilina - puede tener muchas acciones, de las cuales se ha sacado provecho terapéutico. (21)

En el corazón, la teofilina estimula directamente el miocardio, aumenta el gasto cardíaco y la frecuencia. Se le involucra también en la disminución de la presión de llenado venoso, con el mejor vaciamiento del corazón. En los jóvenes la baja en el llenado venoso, dura más que la estimulación miocárdica, de modo que el aumento del gasto cardíaco es breve y seguido de un descenso que muchas veces está por debajo del nivel inicial. (21)

La teofilina, en la insuficiencia cardíaca, al aumentar el gasto cardíaco y disminuir la presión del llenado venoso provocan en el paciente una mejoría notable que dura por 30 minutos o más al dar la droga endovenosamente.

Las xantinas potencian notablemente las respuestas inotrópicas cardíacas a agonistas adrenérgicos beta y a glucagón, estimulando también la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal. (21, 25)

A nivel de los vasos generales grandes, de los coronarios y los pulmonares, la teofilina provoca dilatación por acción directa en la musculatura lisa. Contriñe en cambio los vasos sanguíneos pequeños por estimulación del centro vasomotor del bulbo. A dosis terapéuticas (5-20 ug/ml.) predomina la acción vasodilatadora periférica, con aumento del riego sanguíneo. (25)

Las arterias coronarias son dilatadas por las xantinas, con un aumento en el gasto sanguíneo en las mismas; probablemente por ello se utilizó en el pasado la teofilina en el tratamiento de la angina. (21, 25)

Actualmente hay contradicción en vista de que la teofilina aumenta el gasto cardíaco y el coronario también, no estando claro aún si el riego sanguíneo que ésta aumenta en el miocardio, aumenta en mayor grado que la demanda de oxígeno, arriesgando al paciente a problemas isquémicos con su uso indiscriminado. (18)

A nivel de la presión sanguínea arterial, su efecto es impredecible ya que la estimulación vasomotora central y la directa ejercida en el miocardio, favorecen el aumento de la presión arterial, por otro lado, la estimulación vagal y la vasodilatación periférica tienden a bajar la presión. El resultado de ambas acciones, puede muchas veces provocar un ligero aumento de 10mm/Hg. con una mejor presión de pulso y una corriente sanguínea más rápida que permite una circulación sanguínea más eficiente. (18, 21, 25, 28)

En voluntarios normales, la teofilina aumenta la frecuencia cardíaca, reduce la eyección ventricular izquierda y la contracción isovolumétrica del corazón. En perros, disminuye el umbral de fibrilación ventricular lo mismo que en humanos con fallo ventilatorio, principalmente si se les trata con teofilina. (25)

Del conocimiento de todos los anteriores efectos, han surgido estudios acerca de las acciones de las xantinas en el ventrículo derecho e izquierdo, y la importancia de tomar en cuenta todas las acciones a nivel cardíaco, para utilizarla con precaución en los pacientes cardíacos, a quienes debemos calcular las dosis de teofilina de mantenimiento según las indicaciones de diversos autores, a una tercera parte de la dosis del individuo normal, en vista de que se ha presentado muerte súbita que se supone de origen cardíaco y se han reportado casos de arritmias cardíacas (18) secundarias a la administración indiscriminada de teofilina.

La teofilina, a nivel del músculo bronquial, lo dilata y aumenta la capacidad vital del individuo. (16, -20, 21)

Otras de sus acciones importantes son: aumento de la contracción del músculo esquelético, relajación de vías biliares, aumento de la diuresis, disminución del tiempo de sangría. (21)

Se le atribuye también un papel en la regulación del metabolismo del glucógeno y estimulación de la lipólisis. (21, 28)

Dosis y Preparados

La aminofilina es la sal soluble más utilizada para tratamiento endovenoso, contiene un 85% de teofilina pura y un 15% de etilenodiamina que le da un PH lo suficientemente alto para que sea soluble en agua. Se expende en ampollas de 10 ml. conteniendo, 25 mg por ml. de aminofilina y 21mg/ml. de teofilina. De uso exclusivo endovenoso. Se diluye en solución de D/A 5% o salino y debe pasarse lentamente para evitar efectos tóxicos cardíacos.

Para saber la dosis ideal de teofilina, que es muy variable, en cada paciente, existen varios esquemas. De los cuales mencionaremos los más utilizados.

Esquema de Cálculo de Aminofilina I.V. según Mitenko y Ogilvie (21,25,28)

Clasificación	Bolus Aminofilina	Dosis Mantenimiento
Adultos sanos	5.6 mg/kg	0.8-1.2 mg/kg/hr
Adulto con problema hepático o tratado con drogas que alargan la vida media	5.6 mg/kg	0.2 mg/kg/hora
Adultos cardíacos	5.6 mg/kg	0.4 mg/kg/hora
Adultos fumadores o que toman drogas que acortan la vida media de la teofilina	5.6 mg/kg	0.9-1.2 mg/kg/hr
Adultos que han ingerido teofilina, sin síntomas de toxicidad	2.5 mg/kg	0.8-1 mg/kg/hora
Adultos que tomaron teofilina, con broncoespasmo y sin tomas de toxicidad	No administrar teofilina hasta tener nivel sérico	Según nivel sérico de teofilina

Esquema de Tratamiento con Aminofilina I.V.

Según Weinberger (28,29,30)

Clasificación	Bolus inicial	Mantenimiento
Adultos sanos fumadores	5.6 mg/kg	0.65/mg/kg/hora
Adultos sanos no fumadores	5.6 mg/kg	0.45 mg/kg/hora
Carriacos o cirróticos	5.6 mg/kg	0.25 mg/kg/hora
Que hayan ingerido teofilina, <u>sín</u> tomas toxicidad	Hacer niveles séricos	Según niveles séricos
Tomando teofilina no síntomas toxicidad	2.5 mg/kg	Según niveles séricos

* Las soluciones se pondrán con infusión continua.

** Los niveles de teofilina sérica deben hacerse inmediatamente después de la dosis inicial, para saber la dosis adicional requerida.

La teofilina expresada en ug/ml hay que recalcar -
car que constituye el 85% de la aminofilina utilizada,
por lo que siempre deberá dividirse la dosis entre -
0.85.

Esquema de tratamiento con Aminofilina P.O

Según Weinberger (28)

Edad	Dosis diaria total
6-51 semanas	8 mg/kg/día sin pasar de 400 mg
1-8 años	24 mg/kg/día
9-12 años	20 mg/kg/día
12-16 años	16 mg/kg/día
Adultos sanos	13 mg/kg/día sin pasar de 1 gmo/día

** Se deberá tener conocimiento de la liberación de -
los preparados que se utilizan, siendo más útiles aque-
llos de liberación lenta, para que el paciente no se
retire del tratamiento. Sólo el 5% de los pacientes
no toleran estas dosis continuas. Deberán hacerse ni-
veles séricos de la droga cada 6 meses para saber que
concentraciones tiene el paciente y si está cumpliendo
con las indicaciones del médico. (28)

Importancia Clínica de las Concentraciones Séricas de Teofilina

El efecto broncodilatador de la teofilina es directamente proporcional (aproximadamente) al logaritmo de sus concentraciones en el suero, que van de 5-20 ug/ml. con una respuesta clínica óptima con niveles que están entre 10-20 ug/ml. La relación entre respuesta clínica y nivel sérico ha sido bien demostrada en pacientes con asma inducida por ejercicio. (16, 21, 25, 28)

Es importante por esto, mantener al paciente que es tratado con teofilina con un nivel sérico constante las 24 horas entre 10-20 ug/ml. para el adecuado sostén de la broncodilatación. (28)

En otro sentido, los efectos tóxicos de la droga también se relacionan con las concentraciones séricas de la misma, aunque no tienen un orden específico para darse. Las concentraciones séricas que dan problemas tóxicos al paciente, están por encima de 20 ug/ml. y los síntomas que nos orientan son, entre otros: Náusea, cefalea, insomnio, irritabilidad, taquicardia, pudiéndose presentar vómitos, arritmias cardíacas y convulsiones. (21, 28)

No todos los pacientes tratados con xantinas reaccionan igual y las arritmias, aunque se han dado con niveles cercanos a 20 ug/ml. pueden no darse con niveles mayores de la droga. (25, 28)

Es importante resaltar, que los pacientes que han presentado muerte súbita que se supone de origen cardiovascular, no han tenido síntomas previos a la misma, por lo cual hay una razón más para el control sérico de el medicamento en los pacientes sanos y en los que están en riesgo, como los cardíacos tratados con xantinas. (18, 25, 28)

Métodos para la Cuantificación de Teofilina en Suero

En 1949 sale a luz el primer método de determinación de teofilina en suero por medio de laboratorio. Fue ideado por Waxler y Schack, siendo un método cualitativo que utilizaba espectrofotometría con luz ultravioleta. Su uso se propagó siendo modificado por Peter Atkow varios años después. Algunos autores, no aconsejaron su uso, en vista de que se descubrió que interfería en su cuantificación el uso de ácido úrico, anticonvulsivantes, tiacidas, probenecid, sulfas, alopurinol, tiamina, digital y cumarínicos. (21, 28, 25) Esto siempre que se utilice debe tomarse en cuenta. (28, 30)

Años más tarde surgen otros métodos, la cromatografía de gases y la de alta presión, el radioinmunoensayo, el fluoroinmunoensayo y el método EMIT (Syva Corporation) que son un poco más específicos en vista de ser cuantitativos, pero su precio hace muy difícil su uso. (21, 25, 28)

Todos los métodos son útiles, lo más importante es que la persona que trabaje los sueros, tenga la suficiente experiencia y reproducibilidad, conociendo todo sobre el método y los factores que alteran los resultados de cada prueba, tratando los sueros y reactivos con exactitud. Este ha sido el principal problema a nivel de laboratorios que corren este tipo de muestras. (28)

El conocimiento de los niveles séricos de teofilina, fue el que permitió saber que a todo paciente se le debe iniciar el tratamiento con un bolus inicial y se debe mantener con infusión continua. (25, 28) Una guía útil para el seguimiento por niveles es:

Guía para el Ajuste de las Dosis de Teofilina
Según Concentración en Suero. (28)
sugeridas por Weinberger

Nivel sérico de teofilina	Camino a Seguir
10-20 ug/ml o nivel óptimo	Mantener la dosis si es tolerada. Chequear nivel sérico 6/horas, o meses, según vía de administración.
20-25 ug/ml o nivel alto	Disminuir dosis en un 10% hasta tener valores normales
25-30 ug/ml o dosis muy alta	Omitir dosis siguiente y las subsecuentes, bajarlas un 25% hasta valores normales. Hacer control de niveles séricos.
Más de 30 ug/ml o dosis altísima	Omitir las dos dosis siguientes y bajar las posteriores un 50%. Hacer niveles de control séricos.
7.5-10 ug/ml o dosis baja	Incrementar la dosis siguiente en un 25%. Control de niveles, o aumentar 1 mg/kg por cada 2 - ug/ml que falten para 10.
5-7.5 ug/ml	Incrementar la dosis siguiente un 25% y hacer control de niveles para reajustar dosis.

Efectos Adversos de la Teofilina

Se relacionan directamente con los niveles séricos de la droga. Los efectos producidos por las dosis tóxicas, son variados, en vista de su acción en muchos sistemas. Estos en la mayoría de pacientes se dan con niveles por encima de 20 ug/ml.

Náusea, vómitos, diarrea y hematemesis pueden darse. Se supone que ellos son por estimulación central más que local y están vagalmente mediados.

A nivel cardiovascular, por su acción inotrópica, taquicardizante, consumidora de oxígeno, liberadora de catecolaminas, reductora de la contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo y el tiempo de expulsión del mismo y por la disminución que provoca en el umbral de fibrilación ventricular, puede llegar a producir taquiarritmias supra y ventriculares si se aplica muy rápidamente (I.V.) o se usa indiscriminadamente en pacientes cardíacos. (16, 21, 25) 28, 14, 18, 22, 23, 24)

El efecto más peligroso y temido, de la teofilina, es la convulsión, que puede llevar a la muerte la paciente, es muy difícil de tratar y puede dejar secuelas cerebrales permanentes. Para que ocurran, generalmente los niveles séricos están por arriba de 25 ug/ml.

La muerte súbita, ha sido reportada en algunos estudios y se supone es de origen cardíaco. (12, 21, 24, 25, 26, 28, 29)

Tratamiento de la Intoxicación con Teofilina

1. Como primera medida, se omitirá la droga y se tomará muestra de sangre para hacer concentraciones de teofilina.
 2. Se usarán soluciones endovenosas salinas, para forzar diuresis, con niveles tóxicos bajos, siendo necesaria la reposición de potasio, en vista de que éste puede bajar. (12)
 3. Se puede utilizar diazepam, en caso de que se presenten convulsiones tónico-clónicas y se utilizarán betabloqueadores tipo propanolol, en el caso de arritmias cardíacas. Por supuesto con la debida monitorización del paciente, ya que los betabloqueadores pueden desencadenar crisis asmática. (12, 22, 25)
 4. La hemoperfusión con carbón activado, reduce rápidamente los niveles de xantina sanguíneos. Sin embargo su precio y complicaciones para el paciente, la hacen poco útil.
 5. El uso de carbón activado oral en dosis de 30 gms. en 300 ml. de agua cada hora hasta llegar a 120 gramos ha sido de utilidad, ya que disminuye la vida media de la teofilina de 10.2 a 4.6 horas, incrementando su aclaramiento de 35.6 a 72.6 ml/hora. (18, 22, 24)
- El mecanismo de acción de este método es la captación de la resina por el sistema gastrointestinal, lo cual permite la unión de la teofilina a la misma para su extracción.
6. La mejor manera de prevenir la intoxicación por teofilina es calculando las dosis según el paciente, su peso y su estado de salud. (2, 6, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 21, 18, 20, 25, 28, 29)

MATERIAL Y METODOS

Población: Pacientes adultos con asma bronquial.

Muestra: 50 pacientes adultos, de ambos sexos, comprendidos entre 13-70 años de edad que ingresaron por crisis asmática a los servicios internos del Hospital Roosevelt durante los meses de mayo, junio y julio de 1985 y recibieron tratamiento con aminofilina endovenosa.

Forma de Obtención de la Muestra

- a. Todo paciente adulto que consultó a la emergencia de adultos por crisis asmática, fue evaluado por la investigadora para ver si llenaba los requisitos para entrar en el estudio.
- b. Los pacientes que llenaban los requisitos, fueron monitorizados de sus signos vitales: frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial y se les tomó EKG.
- c. Se pesó al paciente en una balanza y según sus kilos de peso se le calculó la dosis en bolus de aminofilina I.V. a 5.6 mg/kg disuelto en 50cc de D/A 5% y se pasó en 30 minutos.
- d. Al concluir el bolus se tomaron de nuevo los signos vitales y se controló nuevamente EKG. Tomando se además 6 cc. de sangre coagulada para niveles séricos de teofilina, se centrifugó y guardó a -20 grados centígrados.
- e. Se calculó la dosis de aminofilina de mantenimiento a 0.8 mg/kg/hora a todos los pacientes.

- f. A las 24 horas de tratamiento con teofilina I.V. se habló de nuevo con el paciente y se le tomaron 6 cc. más de sangre para control de teofilina en suero.
- g. Se centrifugaron todas las muestras y se guardaron a -20 grados centígrados, en el laboratorio Multidisciplinario de la Facultad de Medicina.
- h. Se elaboró el patrón standard con teofilina concentrada, 10 mg. de teofilina pura en 10 ml de metanol, se hicieron 25 muestras de patrón diluido con una concentración de 1:100 (10 ug/ml) con plasma fresco libre de droga. El cual se refrigeró.
- i. El mismo día de la preparación de las muestras standard, se hicieron los reactivos necesarios para correr las muestras de los pacientes.
- j. Se procedió a correr las muestras para la estandarización del método y las primeras lecturas en (espectrofotómetro) para comprobar la exactitud y reproducibilidad del mismo durante 3 días.
- k. Se corrieron las muestras de los pacientes de 25 en 25 extrayéndose la teofilina por el método de Atkow y se leyó en espectrofotómetro de luz ultravioleta, en el INCAP.
- l. Se hicieron los cálculos matemáticos, para saber la concentración sérica de teofilina.
- m. Se recogieron los EKG para conocer el resultado dado por el Cardiólogo.
- n. Se le dió el tratamiento estadístico a los datos obtenidos.

Variables

- a. Signos Vitales antes y luego del bolus inicial: - Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial.
- b. Electrocardiograma antes y al terminar el bolus de aminofilina.
- c. Concentraciones séricas de teofilina al concluir el bolus inicial y a las 24 horas de tratamiento endovenoso.

Instrumentos de Medición de las Variables

- a. Cuestionario (ver apéndice)
- b. Esfigmomanómetro, estetoscopio, reloj digital.
- c. Electrocardiógrafo
- d. Espectrofotómetro de luz Ultravioleta
- e. Método espectrofotométrico. (29, 11)

Método Espectrofotométrico con Luz Ultravioleta

Reactivos a utilizar:

Cloroformo-Isopropanol en proporción de 95/5
 Buffer de fosfato 0.5 M a PH 7.4 En 200 ml. 2.30 de NaH_2PO_4
 11.83 de Na_2HPO_4
 NaOH 0.1 N (4 grs/litro)
 NH_4Cl 2M (26.74 grs. en 250 ml. de agua destilada)

Patrón concentrado: 10 mg. de teofilina en 10 ml. de metanol.

Patrón diluido: 1 ml. del patrón concentrado en 100 ml. de suero o plasma libre de droga. (10 ug/ml). Refrigerar.

Procedimiento

- a. En embudo de separación de 60 ml. se colocan 2 cc. de suero del paciente, 2 cc. de buffer y 30 cc. de cloroformo-ísopropanol.
- b. Se agita la muestra anterior suavemente por 5 minutos.
- c. Se filtra en papel Wathman # 1
- d. A 25 cc. del filtrado anterior se agregan 3 cc. de NaOH 0.1 N y se agita en vortex por 60 segundos. Se espera la separación de las fases.
- e. Se toman 2 cc. de la fase acuosa y se añaden 0,1 cc. de cloruro de amonio 2 M.
- f. Se efectúa muestra blanco: 2 cc de NaOH 0.1 N más 0.1 cc. de NH₄Cl 2 M.
- g. Se lee la muestra contra blanco a 280 mu. y a 200 mu. en espectrofotómetro de luz ultravioleta.

Cálculos:

$$\frac{\text{DOM 280} - \text{DOM 300}}{\text{DOS 280} - \text{DOS 300}} \times \text{valor de standard (10)''}$$

Valores normales: 5-20 ug/ml Valores óptimos: 10-20 ug/ml

DOM: Absorbancia de la muestra

DOS: Absorbancia del Patrón o Standard

" Valor que se le dá al standard.

Para la estandarización de la muestra, no se tomaron los pacientes: cardíacos, cirróticos, embarazadas, infectados, acidóticos, muy descompensados, que tuvieran tratamiento con anticonvulsivantes, cimetidina, digital, sulfas, cumadín, betamiméticos, macrólidos, adrenalina; o que tuvieran menos de 6 horas de tomar teofilina. Tampoco se incluyeron los que habían tomado bebidas con xantinas, como café, té, chocolate y cola.

HIPOTESIS

1. Las dosis de aminofilina endovenosa en bolus, utilizadas en el tratamiento de la crisis asmática, - provocan cambios a nivel de la frecuencia cardíaca, presión arterial y electrocardiograma.
2. Los niveles séricos de teofilina a las 24 horas de tratamiento con goteo continuo de aminofilina, no alcanzan el rango terapéutico óptimo de 10-20 ug/ml.

Cálculos:

$$\frac{DOS\ 180 - DOS\ 150}{DOS\ 180 - DOS\ 120}$$

Valores actuales: 1-20 ug/ml de teofilina

DON: Absorbancia de la muestra

CUADRO No. 1

Distribución de Pacientes Según Edad y Sexo*

Etario	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
11-20	1	5	6
21-30	0	6	6
31-40	1	14	15
41-50	2	10	12
51-60	2	3	5
61-70	3	3	6
	9	41	
	50		50

* FUENTE: Hoja de recolección de datos utilizada en pacientes asmáticos incluidos en el estudio.

CUADRO No. 2

Relación entre los Niveles Séricos de Teofilina y la Frecuencia cardíaca después del Bolus I.V.*

Niveles de Teofilina ug/ml.	Valores de frecuencia cardíaca			
	< 90	91-110	111-120	Total
< 5	5	13	4	22
5.1-9.9	6	17	5	28
10 a más	0	0	0	0
TOTAL	11	30	9	50

* FUENTE: Hoja de recolección de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

El promedio de la frecuencia cardíaca fue de 103' por minuto con una desviación standard de 4.78 latidos por minuto.

CUADRO No. 3

Relación entre la Edad y la Frecuencia Cardíaca Antes y Después del Bolus de Aminofilina*

Grupo Etario	Valores de Frecuencia Cardíaca			
	<90	91-110	111-120	Total
11-20	3	3	0	6
21-30	3	2	1	6
31-40	3	10	2	15
41-50	2	7	3	12
51-60	0	2	3	5
61-70	0	6		6
Total	12	30	9	50

* FUENTE: Hojas de recolección de datos de pacientes incluidos en el estudio.

CUADRO No. 4

Relación entre Frecuencia respiratoria
antes y después del Bolus de Aminofilina I.V.*

Respiración por minuto	Sin tratamiento		Después del Bolus I.V.	
	#	%	#	%
16-20	0	0	28	56
21-25	12	24	16	32
26-30	38	76	6	12
Total	50	100	50	100

* FUENTE: Hoja de recolección de datos de los pacientes.

Promedio de respiraciones antes del bolus: 26 por minuto

Promedio de respiraciones después del bolus: 21 por minuto.

CUADRO No. 5

Frecuencia respiratoria y Nivel de
teofilina después de Bolus*

Respiraciones	Nivel de Teofilina	
	<5 ug/ml.	5.1-9.9 Ug/ml.
16-20	8	20
21-25	9	7
26-30	5	1
Subtotal	22	28

* FUENTE: Hojas de recolección de datos de los pacientes.

El promedio de nivel de teofilina luego del bolus fue de 4.96 ± 0.62 ug/ml.

CUADRO No. 6

Concentraciones de Teofilina después del Bolus y a las 24 horas de Tratamiento *

Nivel de Teofilina ug/ml	Después del bolus		a las 24 horas	
	#	%	#	%
< 5	22	44	11	22
5.1-10	28	56	25	50
10.1-20	0	0	11	22
> 20	0	0	3	6

* FUENTE: Hojas de recolección de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

El promedio de teofilina alcanzado a las 24 horas fue de 9.11 ± 1.7 ug/ml.

CUADRO No. 7

Relación entre la Concentración de Teofilina después del Bolus Unicial y la Alcanzada a las 24 horas por los pacientes estudiados*

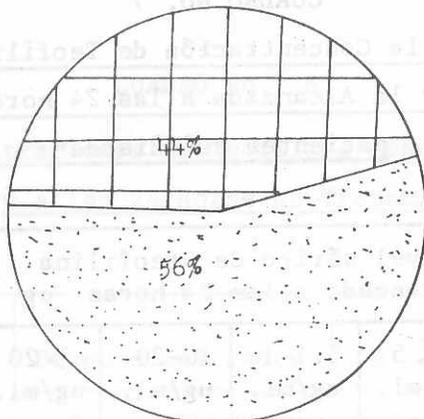
		Nivel sérico de teofilina alcanzado a las 24 horas ug				
		< 5 ug/ml.	5.1-10 ug/ml.	10-20 ug/ml.	> 20 ug/ml.	
Nivel de teofilina Bolus I.V.	< 5 ug/ml.	4	13	6	0	22
	5.1-10 ug/ml.	7	12	5	3	28
	10.1-20 ug/ml	0	0	0	0	0
	> 20 ug/ml.	0	0	0	0	0
		11	25	11	3	
		5		0		

* FUENTE: Hojas de recolección de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

5 ug/ml: nivel insuficiente 5.1-10 ug/ml: subóptimo

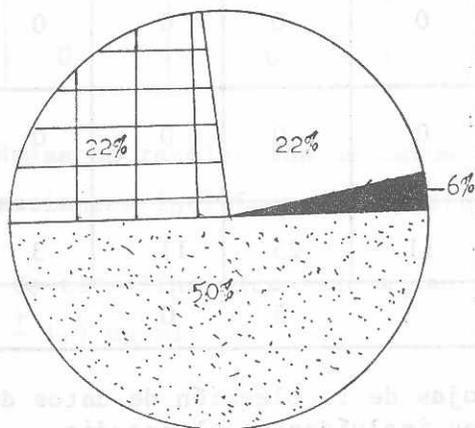
10.1-20ug/ml: nivel óptimo 20 ug/ml: tóxico

Gráfica # 1.
Concentración Sérica de Teofilina luego de Bolus*



*Fuente: Cuadro # 6

Gráfica # 2
Concentración Sérica de Teofilina de Mantenimiento *

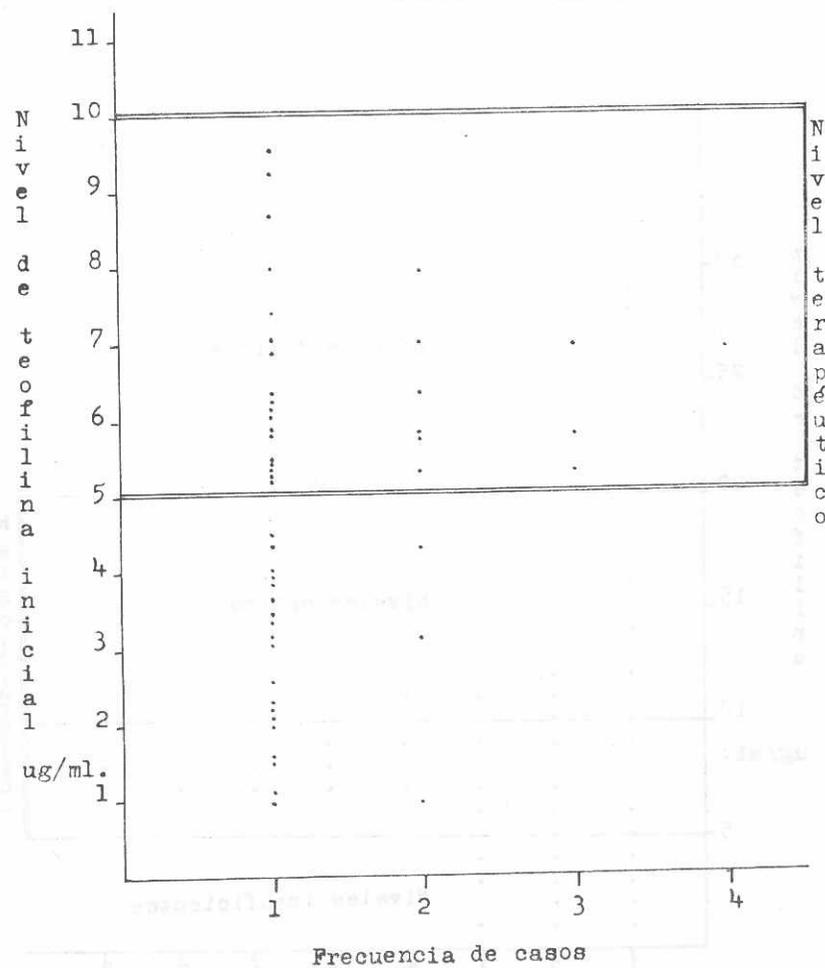


*Fuente: Cuadro # 6

Deficiente  Subóptima  Óptima  Tóxica 

Gráfica #3

Niveles séricos de teofilina después de la
dosis endovenosa inicial *

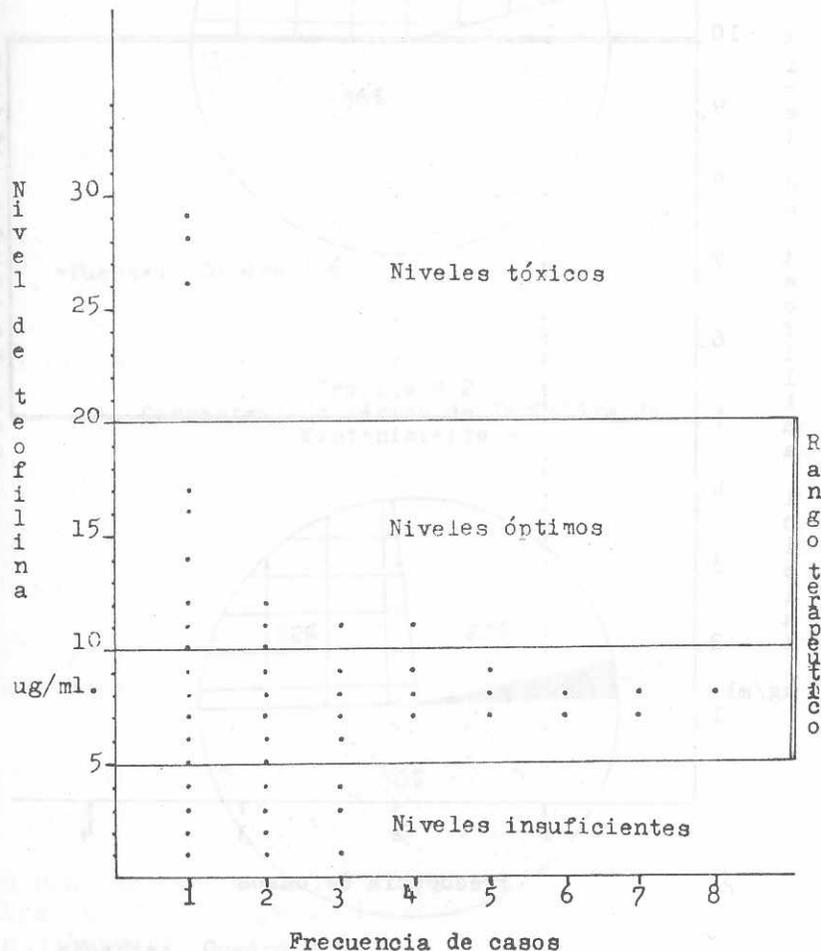


* Fuente: hoja de recolección de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

Gráfica #4

Niveles de teofilina alcanzados a las 24

horas de tratamiento *



*Fuente: hoja de recolección de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Existen múltiples estudios que apoyan la importancia de la medición de los niveles séricos de teofilina, en todos los pacientes asmáticos tratados con ella. (1, 6, 11, 16, 12, 13, 14, 18, 20, 25)

En nuestro medio esto no siempre ha sido posible, generalmente por lo caro de los métodos tanto para el médico como para el paciente.

Con esta base, tomamos 50 pacientes que ingresaron con crisis asmática al Hospital Roosevelt, tratados con aminofilina endovenosa. Midiéndose la concentración de teofilina de los mismos, luego del bolus inicial y a las 24 horas de tratamiento. Paralelamente se controlaron los signos vitales y el electrocardiograma antes y después de concluir la primera dosis de la droga.

Basados en los datos aportados por el paciente, el control de signos vitales y las concentraciones de teofilina que nos determinó el uso del método espectrofotométrico con luz ultravioleta, pudimos darnos cuenta de:

— El sexo predominante fue el femenino, con un 82% y una relación de 4.5:1 en comparación al masculino. (Cuadro No. 1)

— La edad predominante fue la comprendida entre 31-50 años con un promedio de 40 años. (Cuadro No. 1)

— Luego del bolus inicial de aminofilina, ningún paciente presentó cambios a nivel de su frecuencia cardíaca, presión arterial ni el trazo electrocardiográfico. Siendo el promedio de la presión arterial antes y luego del bolus de aminofilina 111/77 mm.Hg y el promedio de la frecuencia cardíaca antes y luego del medicamento de

103.6 latidos por minuto, con una desviación standard de 4.78 latidos por minuto, independientemente del nivel sérico de teofilina.

El 60% de las pacientes, tenían entre 91-110 de frecuencia cardíaca independientemente del bolus del medicamento. (cuadros 2 y 3)

— Al observar la frecuencia respiratoria, antes y luego del bolus de teofilina, el 88% de los pacientes disminuyeron su frecuencia respiratoria, con referencia de mejoría subjetiva de la disnea. Esta mejoría no se relacionó con el nivel sérico de teofilina alcanzado, en este estudio, ya que de los pacientes que mejoraron su respiración, que fueron 44, 28 de ellos, o sea el 63% tenían niveles séricos entre 5.1 y 9.9 ug/ml y el 37% restante no llegaron a 5 ug/ml. (Cuadros Nos. 4 y 5)

— Sugerimos, que por las diferencias individuales, en la biodisponibilidad de la teofilina, los valores que la literatura recomienda como óptimos para todos los pacientes, no lo sean para todos, ya que un buen porcentaje mejoran con valores menores a los considerados adecuados (10-20 ug/ml). Habiendo una gran variabilidad en los valores séricos que son útiles para la mejoría del broncoespasmo en cada paciente.

— Nuestra primera hipótesis por los resultados mencionados previamente, queda denegada, ya que no se detectaron cambios a nivel cardiovascular a través de las variables controladas, luego de la administración de aminofilina en bolus endovenoso.

Por lo cual no consideramos importante el control de frecuencia cardíaca, presión arterial y electrocardiograma, mientras haya como en este estudio una estrecha vigilancia del goteo de la solución endovenosa inicial del medicamento.

— Al concluir la primera dosis de aminofilina, ningún paciente alcanzó los niveles óptimos (10-20 ug/ml.) el 56% tenían niveles entre 5.1-1 ug/ml. y el 44% menores de 5 ug/ml. (Cuadro No. 6)

— Confirmamos nuestra segunda hipótesis, ya que a las 24 horas de tratamiento, el 22% de los pacientes alcanzaron niveles séricos de teofilina óptimos (10-20 ug/ml.) Es decir que sólo la quinta parte de ellos aseguran su mejoría sin efectos tóxicos con el goteo continuo utilizado dentro del hospital. (Cuadro No. 6)

— El 6% de los pacientes estudiados, tenían niveles tóxicos de teofilina en suero, aunque no presentaron signos ni síntomas de este tipo. Esto nos alerta, en vista de que según los reportes no todos presentan síntomas previos a la muerte súbita por intoxicación con teofilina. (18, 25, 28) (Cuadro No. 6)

— El promedio del nivel de teofilina después del bolus fue de 4.96 ± 0.62 ug/ml. y el de el mantenimiento fue de 9.11 ± 1.7 ug/ml.

— La evolución de los pacientes de su ingreso a las 24 horas de tratamiento, pudimos observar que de los 22 pacientes ingresados con niveles de teofilina luego del bolus menores a 5 ug/ml. que se consideran insuficientes y solo esclavizantes para el paciente; solo 6 o sea el 27% alcanzaron niveles óptimos a las 24 horas y de los 28 pacientes con niveles de 5.1-10 ug/ml. luego del bolus, sólo 5 o sea el 17% alcanzaron niveles adecuados a las 24 horas de tratamiento endovenoso. (Cuadro No. 7)

— Se demuestra en este análisis la necesidad del adecuado control de las soluciones endovenosas con aminofilina, en vista de no contar con bombas de infusión continua que aseguren el mantenimiento de niveles séricos adecuados.

— Consideramos importante dejar claro en este análisis que debemos tomar en cuenta el factor de confiabilidad del método utilizado entre otras variables, por lo que será necesario, en otra oportunidad, compararlo con otros métodos.

— Por otro lado puede ser necesario, que en nuestros pacientes en estudio, sea necesario aumentar las dosis de teofilina de mantenimiento, en vista de no alcanzar los niveles adecuados con las dosis calculadas.

CONCLUSIONES

1. La mejor manera de controlar al paciente asmático adulto que ingresa al hospital Roosevelt, con aminofilina endovenosa, es a través de la determinación de niveles séricos de teofilina.
2. El bolus inicial de aminofilina utilizado en los pacientes con crisis asmática, no provoca cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial ni en el electrocardiograma, pero sí disminuye la frecuencia respiratoria en el 88% de los pacientes.
3. Luego de concluir el bolus de aminofilina, no se alcanzan los niveles séricos terapéuticos adecuados.
4. El goteo continuo de aminofilina utilizado en el Hospital Roosevelt, no asegura que se alcancen los niveles de teofilina adecuados para el paciente, ya que solo el 22% están entre 10-20 ug/ml.
5. El 6% de los pacientes asmáticos con aminofilina I.V. de mantenimiento alcanzaron niveles de 20 ug/ml. que son considerados riesgosos.
6. El método espectrofotométrico de Waxler Schack modificado por Peter Atkow es de utilidad en el control de los niveles séricos de teofilina, en nuestro medio, siendo de fácil aplicación y menos oneroso que otros métodos.

RECOMENDACIONES

1. Controlar al paciente asmático tratado con aminofilina dentro del hospital, por medio de la determinación de niveles séricos de teofilina.
2. Utilizar el método espectrofotométrico con luz ultravioleta en la determinación de concentraciones de teofilina en suero.
3. Comparar el método espectrofotométrico, con otros métodos, en la determinación de niveles de teofilina en suero.
4. Profundizar más en el conocimiento de los niveles séricos de teofilina y su relación con los efectos en cada paciente, individualizando las dosis en cada uno.
5. Vigilar más estrictamente el goteo de las soluciones a nivel hospitalario, si no se cuenta con bombas de infusión continua, que aseguren su concentración constante.
6. Seguir las recomendaciones de Weinberger, (28) en el control del paciente asmático seguido con niveles séricos de teofilina.

RESUMEN

Dada la importancia del control de paciente asmático, a través de niveles de teofilina en suero, estudiamos 50 casos de pacientes adultos que ingresaron al Hospital Roosevelt por crisis asmática, de mayo a julio de 1985. Nuestro propósito fue conocer por medio del método espectrofotométrico de Waxler y Schack, los niveles séricos de teofilina alcanzados por los pacientes luego del bolus inicial y a las 24 horas de tratamiento con aminofilina endovenosa, utilizando las dosis sugeridas por Mitenko Ogilvie y tomando en cuenta que no tuviesen factores que afectaran la vida media del medicamento.

Se controló la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria y se les tomó electrocardiograma antes y al concluir el bolus inicial de aminofilina, para detectar efectos cardiovasculares.

Los resultados obtenidos, fueron de un nivel de teofilina luego del bolus de 4.96 ± 0.62 ug/ml. sin alteraciones en la frecuencia cardíaca, presión arterial ni electrocardiograma, con una mejoría clínica, expresada por la disminución en la frecuencia respiratoria en el 88% de pacientes, independientemente del nivel de teofilina alcanzado.

En el control sérico de teofilina a las 24 horas, el 22% de los pacientes alcanzaron niveles entre 10-20 ug/ml. Siendo el promedio verdadero de teofilina de 9.11 ± 1.7 ug/ml.

En el 6% se encontraron niveles de teofilina > 20 ug/ml. sin síntomas tóxicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berlinger, W. et al. Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. Clin Pharmacol Ther 1983 Mar; 33(3):351-354
2. Bierman, C. et al. The pharmacology management of status asthmaticus in children. Pediatrics 1974 Aug; 54(2):245-246
3. Blovin, C. et al. Theophylline clearance, effect of marked obesity. Clin Pharmacol Ther 1980 Nov; 28(5):619-623
4. Cornish, H. Study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. J Biol Chem 1957 Aug; 228(3):615-627
5. Cursillo de Inmunología de las Enfermedades Reumáticas. lro. San José, C. R. agosto 1981. Introducción a la inmunología. San José. (Publicación Pfizer) 61 p.
6. Ehlers, S. et al. Massive theophylline overdose: rapid elimination by charcoal hemoperfusion. JAMA 1978 Sept 30; 240(5):474-475
7. Gordon, W. et al. Tratamiento de urgencias del asma. JAMA en Centroamérica 1979 octubre; (10):883-981
8. Gryel, J. et al. Effects of age on patterns of theophylline metabolism. Clin Pharmacol Ther 1981 Oct; 30(4):491-496
9. Gryel, J. et al. Cigarette smoking and theophylline clearance and metabolism. Clin Pharmacol Ther 1980 Oct; 28(4):456-467

10. Howell, J. B. Asma: obstrucción aguda reversible de la vía aérea. En: Beeson, P. y McDermott, W. eds. Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. 14a. ed. México, Interamericana, 1977. t.1 (pp. 997-982)
11. Kordash, T. R. et al. Theophylline concentrations in asthmatic patients, after administration of aminophylline. JAMA 1977 Jul 11; 283(2): 139-141
12. Lippmann, M. et al. Asthma. En: Campbell, W. and Frisse M. eds. Manual of medical therapeutics. 25th. ed. Boston, Little Brown, 1983. 469 p. (153-164)
13. Maselli, R. A. et al. Pharmacology effects intravenous administered aminophylline in asthmatic children. J Pediatr 1970 May; 76(5):777-782
14. Mattay, R. A. et al. Effects of aminophylline upon right and left ventricular performance in chronic obstructive pulmonary diseases. Am J Med 1978 Dec; 65(6):903-910
15. McFadden, E. R. et al. Acute bronchial asthma. N Eng J Med 1973 Feb 10; 288(5):221-224
16. McFadden, E. R. et al. Asthma. En: Harrison's principles of internal medicine. 10th. ed. New York, McGraw Hill, 1983. 2212p. (pp. 1512-1519)
17. Miller, M. et al. Theophylline metabolism variation and genetics. Clin Pharmacol Ther 1984 Feb; 35(2):170-182
18. Mountain, R. et al. Oral theophylline intoxication.

- Arch Intern Med 1984 Apr; 144(4):724-727
19. Piafsky, K. et al. Theophylline disposition in patients with hepatic cirrosis. N Eng J Med 1977 Jun 30; 296(26):1495-1497
20. Piafsky, K. et al. Dosage of theophylline in bronchial asthma. N Eng J Med 1975 Jun 5; 292(23): 1218-1222
21. Richtie, M. Las Xantinas. En: Goodman, L. y Gilman, A. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. México, Interamericana, 1978. 1411 p. (pp. 309-318)
22. Russo, M. E. Management of theophylline intoxication with charcoal column hemoperfusion. N Eng J Med 1979 Jun 4; 300(1):24-26
23. Sintek, C. et al. Increase serum theophylline clearance with oral activated charcoal. Am Rev Respir Dis 1983 Feb; 127(2):93-94
24. True, R. J. et al. Increase serum theophylline clearance by oral activated charcoal. J Pediatr 1979 Feb; 94(2):314-316
25. Van Delle, R. et al. Theophylline practical application new knowledge. Mayo Clin Proc 1979 Nov; 54(5):733-745
26. Weeb, J. et al. Broncodilatador therapy, first part. N Eng J Med 1977 Sept 1; 297(9):476-482
27. Weeb, J. et al. Broncodilatador therapy, second part. N Eng J Med 1977 Oct 6; 297(14):758-763
28. Weinberger, M. et al. Clinical pharmacology of drugs used for asthma. Pediatr Clin North Am 1981 Feb; 28(1):47-71

29. Weinberger, M. et al. Intravenous aminophylline dosage of serum theophylline measurements for guidance. JAMA 1976 Oct. 3; 235(10):2110-2123
30. Weinberger, M. et al. Slow release theophylline rationale and basis for product selection. N Eng J Med 1983 May 10; 308(2):760-764

E. Guadalupe

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Tesis sobre Niveles de Aminofilina y Efectos Cardiovasculares en Pacientes con Crisis Asmática.

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Peso: _____ Cálculo de aminofilina al ingreso: _____

Ha tomado:

Aminofilina en las últimas 6 horas: SI NO

Ha tomado medicamentos para el asma y cuáles:

Ha tomado otro tipo de medicinas últimamente:

Está con fiebre o tiene esputo purulento:

Es cardíaco, crónico o bronquítico crónico:

Es fumador: Es obeso: Está embarazada:

Tomó café, té, chocolate o té hoy y ayer:

Examen Físico: Signos vitales al ingreso:

P/A: _____ FC: _____ FR: _____ T.O.: _____

Electrocardiograma al ingreso:

Signos vitales luego del bolus de aminofilina:

P/A: _____ FC: _____ FR: _____ T.O. _____

Electrocardiograma luego del bolus de aminofilina:

Nivel sérico de teofilina después del bolus: _____ ug/ml

Nivel sérico de teofilina a las 24 horas: _____ ug/ml

Alguna molestia a las 24 horas de tratamiento: SI NO

Cuáles:

Lista de orden ascendente de resultados de niveles de teofilina en los pacientes estudiados:

<u>Bolus - ug/ml.</u>		<u>Mantenimiento-ug/ml.</u>	
1	6.14	1	9.82
1	6.28	1	9.9
1.03	6.3	1.34	10.6
1.5	6.4	2.7	10.6
1.6	6.4	2.9	11.3
2	6.92	3.20	11.40
2.1	7.08	3.38	11.5
2.2	7.1	3.6	11.8
2.3	7.1	4.3	12.4
2.6	7.1	4.3	12.46
3.1	7.57	4.63	14.2
3.2	8	5.69	16.2
3.23	8	5.9	17
3.4	8.7	6.3	26.6
3.5	9.4	6.34	28.7
3.7	9.6	6.96	29.
3.9		7.31	
4.		7.42	
4.1		7.49	
4.4		7.5	
4.4		7.7	
4.6		7.8	
5.2		7.8	
5.3		8.08	
5.38		8.19	
5.4		8.36	
5.4		8.5	
5.4		8.67	
5.58		8.7	
5.8		8.72	
5.82		8.9	
5.9		9.17	
5.9		9.2	
5.97		9.36	

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr.

ASESOR

DR. HERIBERTO HERRERA
Médico y Cirujano
Cul. No. 2467

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS



Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 27 de septiembre de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 23).