

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**“VALOR DE LA MEDICIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO
MAXIMO COMO INDICADOR INDIRECTO DE LOS
NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN NIÑOS
ASMATICOS”**

**(Estudio prospectivo efectuado en 25 niños asmáticos de la Clínica
de Asma del Hospital General San Juan de Dios
Agosto - Octubre, 1984)**

EDGAR RENE ORDÓÑEZ COMPARINI

GUATEMALA, FEBRERO DE 1985

CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA.....	3
3. OBJETIVOS	5
4. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
5. MATERIAL Y METODOS	15
6. PRESENTACION DE RESULTADOS	19
7. ANALISIS DE RESULTADOS	31
8. DISCUSION DE RESULTADOS.....	33
9. CONCLUSIONES	37
10. RECOMENDACIONES.....	39
11. RESUMEN	41
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	43
13. ANEXO	47

INTRODUCCION

Los estudios efectuados en los últimos años han demostrado que existe una gran variabilidad en los niveles séricos de teofilina, con dosis similares de ésta administrada a diferentes individuos. Por lo que se ha recomendado efectuar mediciones del nivel sérico de teofilina en forma regular para un manejo más adecuado de los pacientes asmáticos. (2,3,7,8,15,19,21).

Por los altos costos que esto implica, en nuestro medio no es posible efectuar una medición ocasional y mucho menos regular de los niveles séricos de teofilina en pacientes asmáticos.

Con el propósito de encontrar un método sencillo y de bajo costo para la evaluación de los pacientes asmáticos tratados con teofilina y no tener que recurrir a la medición de los niveles séricos de este medicamento, se decidió efectuar esta investigación. Teniendo como principal objetivo el encontrar la relación entre los niveles séricos de teofilina y una medida de la función pulmonar conocida como flujo espiratorio máximo, el cual se midió utilizando un aparato portátil, de fácil manejo y bajo costo, que se conoce como "Mini-Wright peak flow meter".

Se trabajó con una muestra de 25 pacientes de ambos sexos, comprendidos entre las edades de 6 a 13 años, asistentes a la Clínica de asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios. Pacientes que recibían tratamiento continuo con teofilina de liberación lenta por un período no menor de una semana. A cada paciente se le midió el flujo espiratorio máximo (FEM) y los niveles séricos de teofilina. A aquellos pacientes que se les encontró con un FEM menor del 85o/o del esperado para su talla⁽¹³⁾, se les aumentó la dosis oral de teofilina en un 50o/o; quedando como grupo control los pacientes con FEM mayor del 85o/o del esperado para su talla, sin incremento de la dosis oral de teofilina. Cuatro días después se efectuó una nueva medición tanto del FEM como de niveles séricos de teofilina a cada paciente.

No se encontró una correlación directa entre los niveles séricos de teofilina y el flujo espiratorio máximo, pero se estableció que 100o/o de los pacientes que presentaban un FEM mayor de 85o/o mantuvieron niveles séricos de teofilina en un valor mayor de 10 ug/ml, considerándose como valor terapéutico. (2,3,7,8,12,15,18,19,21) Un 88o/o de los pacientes con FEM menor de 85o/o presentaron niveles séricos de teofilina menores de 10 ug/ml; 55o/o de estos pacientes aumentaron sus niveles séricos a un valor igual o mayor de 10 ug/ml luego de incrementar la dosis de teofilina oral, y al mismo tiempo aumentaron su FEM a un valor mayor de 85o/o.

La medición de los niveles séricos de teofilina se efectuó por el método de Fluoroimmunoensayo en un laboratorio privado de la ciudad de Guatemala. Los reactivos fueron importados exclusivamente para la realización de este estudio siendo todos los gastos del mismo cubiertos por el investigador.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

En la actualidad el tratamiento de los pacientes asmáticos con teofilina implica la medición de los niveles séricos de este medicamento, pues el uso óptimo del mismo requiere la individualización de las dosis, de manera que la concentración sérica se mantenga en un rango terapéutico de 10 a 20 ug/ml. (15,24).

Actualmente se sabe que la actividad broncodilatadora de la teofilina es directamente proporcional a sus concentraciones séricas, y que así mismo se podría relacionar paralelamente con las mediciones de la función pulmonar. (1,3,7,9) Existen varias formas de medir la función pulmonar, pero la mayor parte de estas mediciones solo se realizan en laboratorios especializados, equipados con aparatos de alto costo. (20) Sin embargo se ha desarrollado el "Mini-Wright peak flow meter" un aparato de bajo costo y fácil utilización, que además se puede utilizar a nivel ambulatorio, de consulta externa o clínica privada; el cual mide el flujo espiratorio máximo de los pacientes. Esta medida está relacionada en forma directa con el grado de obstrucción bronquial. (11,16,20,22)

En vista de lo anterior, este trabajo trató de establecer la existencia de alguna relación entre la medición de la función pulmonar a través de la determinación del flujo espiratorio máximo (utilizando el Mini-Wright peak flow meter) con los niveles séricos de teofilina en niños asmáticos.

El estudio se efectuó en la Clínica de asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, en 25 pacientes de ambos sexos con diagnóstico establecido de asma, comprendidos entre las edades de 6 a 13 años; no pudiendo extenderse el estudio a niños menores pues ellos colaboran poco con la medición del flujo espiratorio máximo. Se estudiaron únicamente pacientes que estaban recibiendo tratamiento con preparados de teofilina de liberación lenta, dosificada cada 12 horas. Para fines de estandarización de la muestra se llenaron los siguientes requisitos: Ingestión continua del

medicamento durante un período no menor de una semana, los niveles séricos de teofilina se midieron 6 a 8 horas después de la toma de la última dosis del medicamento, no se permitió la ingestión de bebidas o alimentos con contenido de xantinas (café, té, chocolate y bebidas con cola) 24 horas antes de las pruebas, para no interferir con las mediciones de los niveles de teofilina. (19,23,24)

La medición de los niveles séricos de teofilina se efectuó utilizando un método relativamente nuevo, conocido como Fluoroimmunoensayo, el cual tiene una alta correlación con los métodos ya existentes para medición de los niveles de este medicamento. Puesto que las muestras no se procesaron inmediatamente, el suero fue congelado durante un período de 6 a 7 días, lo que según la literatura y la técnica propuesta por los fabricantes no altera los resultados. (12)

OBJETIVOS

1. Establecer la relación existente entre la medición del Flujo espiratorio máximo, utilizando el Mini-Wright peak flow meter, y los niveles séricos de teofilina en niños asmáticos de la Clínica de Asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.
2. Conocer los principios de funcionamiento y manejo del Mini-Wright peak flow meter.
3. Conocer los principios de funcionamiento y manejo de el Fluoroimmunoensayo para la medición de niveles séricos de teofilina.

REVISION BIBLIOGRAFICA

A. TEOFILINA:

Durante muchos años la teofilina ha sido el único medicamento eficaz en el tratamiento de la crisis asmática, y en el tratamiento de fondo del asma bronquial. La aparición de nuevos agentes broncodilatadores, parecía relegar a la teofilina a un segundo plano, debido a los efectos tóxicos y a su corta vida media, que obligaba a la administración del medicamento cada seis horas, lo que ocasionaba una frecuente falta de colaboración del enfermo para respetar las pautas posológicas. ⁽¹⁵⁾ La terapia crónica con teofilina oral es uno de los puntos principales en la profilaxis del asma en niños. Algunos reportes han demostrado que la teofilina es la única droga requerida para eliminar los síntomas en casi el 70o/o de los niños asmáticos. ⁽⁸⁾

1) QUIMICA:

La teofilina es un alcaloide perteneciente al grupo de los compuestos conocidos como xantinas, siendo un derivado metilado (1,3 dimetilxantina) de este grupo.

2) PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

El grupo de las metilxantinas tiene varias acciones farmacológicas de interés terapéutico estimulan el sistema nervioso central, actúan sobre el riñón para producir diuresis, estimulan el músculo cardíaco y relajan el músculo liso especialmente el bronquial. La teofilina es la más efectiva en la relajación del músculo liso bronquial.

3) MECANISMO DE ACCION:

Tres acciones celulares básicas de las metilxantinas han sido objeto de gran atención en los estudios destinados a explicar sus diversos efectos. Enumerados en orden de sensibilidad creciente a las metilxantinas son a) las asociadas con translocación del calcio intrace-

lular, b) las mediadas por acumulación creciente de nucleótidos cíclicos, especialmente adenosinmonofosfato cíclico (3', 5' AMPc) y c) las mediadas por el bloqueo de los receptores para la adenosina. Hay varios tipos más de acciones poco conocidas que quizá sean muy importantes para algunos efectos de las metilxantinas y que son su potenciación de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

La utilidad de la teofilina en el tratamiento del asma, provocando broncodilatación se basa en dos de estas acciones celulares, la primera de ellas es la inhibición de la fosfodiesterasa, enzima que cataliza la conversión del nucleótido cíclico 3', 5' AMPc a 5' AMP; inhibición que provoca un aumento del AMPc el cual es un potente broncodilatador. La segunda acción se basa en la capacidad de mejorar la contractilidad del diafragma, debido probablemente a la sensibilización del mecanismo para la liberación del calcio desde las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático. (5)

4) FARMACOCINETICA:

ABSORCION: Las metilxantinas se absorben fácilmente después de su administración oral, rectal o parenteral. Se sabe que las tabletas no revestidas de teofilina anhidra se absorben totalmente, lo mismo que algunas, pero no todas las formulaciones de liberación prolongada. Las presentaciones no revestidas de teofilina producen concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas. (5) Mientras que las presentaciones de liberación prolongada producen concentraciones plasmáticas máximas en 6 horas (1,2,3,8), manteniendo niveles terapéuticos por 10 - 12 horas. (1,8,15,18)

DESTINO: Las metilxantinas se distribuyen en todos los compartimientos corporales y atraviesan la placenta. La teofilina está ligada aproximadamente en un 50o/o a las proteínas plasmáticas.

EXCRECION: Las metilxantinas se eliminan principalmente por su metabolismo hepático. 10o/o de la teofilina administrada se recupera en orina sin cambios, acompañada de sus metabolitos, siendo

el principal el ácido 1,3 dimetilúrico y pequeñas cantidades de ácido 1 metilúrico y 3 metilxantina; este último compuesto se acumula hasta concentraciones aproximadas de 25o/o de teofilina. Como la 3 metilxantina tiene aproximadamente la mitad de la potencia que la teofilina para relajar el músculo liso de las vías aéreas in vitro, puede contribuir en cierto grado a los efectos terapéuticos de la teofilina.

5) USOS TERAPEUTICOS:

Las diversas acciones farmacológicas de las metilxantinas han encontrado muchas aplicaciones terapéuticas. Las preparaciones de teofilina se emplean principalmente para relajar el músculo liso bronquial en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos de teofilina, particularmente la aminofilina, tienen un papel importante en el tratamiento del paciente asmático. Son útiles como drogas profilácticas y valiosos auxiliares en el tratamiento de los ataques prolongados y del estado asmático. (5)

Los estudios con sujetos asmáticos revelan que los efectos terapéuticos de la teofilina requieren una concentración plasmática que debe oscilar entre 10 - 20 ug/ml. (2,3,7,8,12,15,18,19,21) Concentraciones por debajo de 10 ug/ml parecen ser poco efectivas (19) y concentraciones mayores de 20 ug/ml pueden tener efectos tóxicos. (5)

Los estudios con teofilina han revelado una amplia variación entre individuos, en la tasa de eliminación del medicamento. Estas observaciones aunadas al hecho de que la teofilina tiene su efecto óptimo en un nivel mayor de 10 ug/ml, sugieren que los pacientes que requieren teofilina deberían tener mediciones séricas para optimizar su tratamiento. (15,24) Por otra parte, se han observado variaciones entre los niños en las concentraciones séricas de teofilina mientras reciben dosis orales iguales (13,15,19,24), y se ha demostrado que la eliminación de teofilina cambia con la edad, por lo que se deberían medir niveles séricos cada 6 meses en aquellos niños con tratamiento continuo. (3,24) Además de los factores de desarrollo y genéticos la eliminación de la teofilina parece acelerarse al fumar y por otros agentes

que aumentan la capacidad de los sistemas metabolizantes de drogas del hígado. (5)

Se necesita menos de una semana de tratamiento con teofilina para alcanzar niveles séricos estables. (1,5) El tratamiento con tabletas de teofilina de liberación lenta, puede mantener niveles terapéuticos en niños con dosis cada 12 horas (8), recomendándose una dosis de 20 - 25 mgs/kg/día. (5,7,9)

6) MEDICION DE NIVELES SERICOS DE TEOFILINA:

Para la medición de los niveles séricos de teofilina existe una serie de pruebas tales como Radioinmunoensayo (RIA), Inmunoensayo enzimático (EIA), Cromatografía de gas (GC) y Cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Un método aún más nuevo, desarrollado en los últimos 5 años, es el que se conoce como Fluoroimunoensayo, el cual está basado en el principio de una unión competitiva entre la droga en el suero del paciente y un reactivo fluorogénico, que al reaccionar con una enzima genera un producto fluorescente. Esta fluorescencia es medida en un fluorómetro, y es proporcional al nivel de droga en el suero del paciente. El método para niveles séricos de teofilina tiene una sensibilidad de 2 ug/ml. Tiene una correlación entre 0.95 a 0.99 con los métodos anteriormente mencionados. (12)

Al medir niveles séricos de teofilina, potencialmente, puede haber reacción cruzada con otros compuestos que tengan similitud con la teofilina, entre ellos los principales son otras xantinas como la cafeína, por lo que se recomienda que 24 horas antes del ensayo no se ingieran productos que los pueden contener, tales como café, té, bebidas de cola y chocolate. (19,22,24) Aunque esto no es de importancia práctica, debido a los niveles séricos bajos que estas sustancias mantienen en condiciones normales. (12)

7) TOXICIDAD:

La rápida administración intravenosa de dosis terapéuticas de

aminofilina lleva a veces a una muerte súbita probablemente de origen cardíaco. Se cree que esto puede ser una consecuencia de la precipitación de teofilina libre, al PH sanguíneo, con la consiguiente producción de altas concentraciones locales. Casi toda la toxicidad es el resultado de la administración repetida de la droga por vía oral y parenteral. Los síntomas tóxicos incluyen cefalea, palpaciones, mareos, náuseas, hipotensión, dolor precordial, taquicardia, gran inquietud, agitación y emesis; estos efectos se asocian a concentraciones plasmáticas de más de 20 ug/ml. También son posibles crisis focales y generalizadas, a veces sin signos previos de toxicidad, se producen generalmente cuando las concentraciones plasmáticas exceden de 40 ug/ml. (5)

B. PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR:

Se ha reconocido desde hace largo tiempo lo inadecuado del examen físico para determinar la existencia o no del broncoespasmo. Los pacientes asmáticos tienden a tener broncoespasmo residual, que varía desde leve a moderado, durante los intervalos asintomáticos entre las crisis asmáticas. Estos signos subclínicos de obstrucción de las vías aéreas pueden ser detectados y medidos por aparatos que evalúan distintos aspectos de la función pulmonar. (20) Entre las mediciones que se alteran con la presencia de broncoespasmo están la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), el flujo espiratorio máximo a 50o/o de la capacidad vital espirada (Vmax50o/o) y el flujo espiratorio máximo (Peak Expiratory Flow Rate, PEFr). (9)

Entre las características farmacológicas de la teofilina una de las más importantes es que sus efectos broncodilatadores se relacionan directamente con la concentración sérica de la misma, (3,7) y que además existe una asociación entre la estabilidad de la concentración sérica de teofilina y las mediciones de función pulmonar, especialmente el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en 1 segundo). (1,9)

Todas estas mediciones de la función pulmonar deben llevarse a cabo en laboratorios especializados, equipados con aparatos sofisticados

dos y costosos, lo que no permite su utilización en la evaluación médica rutinaria de pacientes con problemas pulmonares. ⁽²⁰⁾ En vista de esto en los últimos 20 años se han desarrollado una serie de aparatos simples y de bajo costo que permiten tomar ciertas mediciones de la función pulmonar que se correlacionan con las tomadas en aparatos sofisticados. ^(22,23)

El medidor de flujo espiratorio máximo (peak flow meter) desarrollado por Wright y McKerrow en 1959, es un instrumento simple, que mide un aspecto de la función pulmonar similar a aquel estimado por el FEV₁. ⁽¹⁷⁾ Este aparato mide lo que es la tasa de flujo espiratorio máximo, conocido en inglés como Peak Expiratory Flow Rate (PEFR), que se define como la tasa máxima de flujo espiratorio sostenida por un sujeto durante 10 milisegundos, expresada en litros por minuto. ^(9,11) Esta medición se correlaciona en forma directa con la estatura y edad del individuo. ^(6,13,16,17)

La medición del flujo espiratorio máximo (FEM) es un índice indirecto de obstrucción de las vías aéreas. ^(6,16) El espirómetro de Wright determina la presencia y severidad del asma midiendo el flujo espiratorio máximo, esta medida aumenta o disminuye, dependiendo del grado de obstrucción bronquial. La medición del FEM se correlaciona con medidas espirométricas del FEV₁, determinando la severidad del asma, esta medida se aproxima a las de los más elaborados instrumentos. ^(11,14,20,22)

Durante los últimos años para efectuar la medición del FEM se ha utilizado un aparato, que es una versión modificada del primer espirómetro de Wright, el cual se conoce como Mini-Wright Peak Flow Meter, el que ha resultado ser tan exacto y preciso en la medición del flujo espiratorio máximo como el espirómetro standard de Wright. ⁽²³⁾

La técnica requerida para operar el mini-Wright peak flow meter es tan simple que el aparato está siendo usado por niños que son incapaces de manejar otro test ⁽²⁰⁾, ha probado ser de utilidad en la

evaluación de niños mayores de cinco años con problema respiratorio obstructivo. ⁽¹⁷⁾ Además tiene la ventaja de no necesitar calibración subsecuente posterior a la efectuada durante su fabricación. ⁽²³⁾

El Mini-Wright peak flow meter (Fig. 1) es un aparato de forma cilíndrica en el cual el aire exhalado durante una espiración forzada no puede escapar, sino hasta que se mueve un pistón que deja descubierta parcialmente una ranura lateral. Cuando el área descubierta de la ranura es tal que la presión por detrás del pistón es suficiente para balancear la fuerza del resorte, el pistón entonces descansa en una posición que depende del flujo espiratorio. Dicha posición queda marcada por un fiel sobre una escala graduada que va de los 60 hasta los 800 Lits/min. ⁽²³⁾

Se sabe que el flujo espiratorio máximo de un individuo es directamente proporcional a ciertas medidas antropométricas de éste (talla, peso y superficie corporal), encontrándose la más alta correlación con la talla. ^(11,13,16,17,20) Por lo que los resultados obtenidos deben ser interpretados en tablas o gráficas que relacionan el flujo espiratorio máximo con la talla del individuo; dependiendo entonces los valores normales del flujo espiratorio máximo de la talla del individuo evaluado. ^(11,13,17)

Para fines de nuestra investigación se tomaron como valores normales del flujo espiratorio máximo aquellas mediciones que se encontraban en un valor por encima del 85o/o del flujo espiratorio máximo esperado para la talla del paciente. ^(4,20)

En cuanto a la relación del FEM y los broncodilatadores, se ha encontrado que estos últimos al ser efectivos pueden aumentar hasta en un 20o/o el FEM. ⁽²⁰⁾ Por otra parte no se han encontrado diferencias en la medición de la función pulmonar, a través de la determinación del FEM, en pacientes que reciben tratamiento con teofilina común y teofilina de liberación lenta. ⁽¹⁸⁾

MATERIAL Y METODOS

LUGAR:

Clínica de asma, consulta externa del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

TIEMPO:

El trabajo de campo se efectuó durante los meses de agosto y septiembre de 1984.

MUESTRA:

Debido al costo per-cápita que implicaba la investigación se escogió una muestra de 25 individuos, los cuales debían llenar los siguientes requisitos:

- a. Ser pacientes de la "Clínica de asma" del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico ya establecido de Asma.
- b. Edad comprendida entre 6 y 13 años.
- c. Sexo femenino o masculino.
- d. Ninguna otra patología asociada, aguda o crónica.
- e. Tratamiento continuo, por un período no menor de 1 semana, únicamente con teofilina de liberación lenta, dosificada cada 12 horas.
- f. Sintomáticos o asintomáticos al momento de la prueba.
- g. Consentimiento de los padres o encargados para que el niño participara en el estudio.
- h. Se prohibió la ingestión de alimentos o bebidas que contengan xantinas (café, té, chocolate y bebidas de cola) veinticuatro horas antes de efectuar las pruebas.

VARIABLES:

- a. **FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO (FEM):**
Definición: Tasa máxima de flujo espiratorio sostenida por un sujeto durante 10 milisegundos. (9,11)

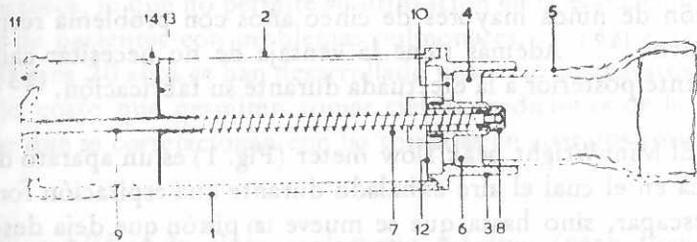


DIAGRAMA DEL MINI-WRIGHT PEAK FLOW METER: 1) Cuerpo cilíndrico, 2) Ranura (escala graduada) 3-4) Extremo con cavidad cónica, 5) Boquilla, 6) Agujero central, 7) Resorte a tensión, 8) Tuerca estriada, 9) Varilla central, 10-11) Extremos hexagonales agujereados, 12) Válvula de disco, 13) Pistón, 14) Fiel. (23)

ESPECIFICACIONES:

Diámetro: 5 Cms.
Longitud: 15 Cms.
Peso: 75 Grs.



Forma correcta de utilizar el Mini-Wright peak flow meter. (23)

FIGURA 1

Escala: Litros por minuto (Lit/min.)

El FEM esperado para cada paciente se calculó utilizando las fórmulas publicadas por Liu⁽¹³⁾ en 1983.

$$\text{NIÑOS: } -441.4702 + 5.6574(X) = Y$$

$$\text{NIÑAS: } -311.2457 + 4.6105(X) = Y$$

DONDE: Y = Volumen espiratorio máximo (Lit/min.)

X = Talla (Cms.)

El porcentaje con respecto al FEM esperado se calculó de la siguiente forma:

$$\text{o/ob} = \frac{\text{FEMo}}{\text{FEMe}} \times 100$$

DONDE:

FEMo = FEM obtenido durante las mediciones de cada paciente de la muestra.

FEMe = FEM esperado calculado por las fórmulas de Liu⁽¹³⁾.

o/ob = Porcentaje de FEM obtenido con respecto al esperado.

b. NIVELES SERICOS DE TEOFILINA: (NST)

Definición: Concentración de teofilina en una muestra de suero o plasma.⁽⁵⁾

Escala: Microgramos por mililitro (ug/ml).

INSTRUMENTOS DE MEDICION:

1. Instrumento de medición para el Flujo espiratorio máximo (FEM):

Se utilizó el Mini-Wright peak flow meter (Fig. 1).

Forma de aplicación:

El instrumento debe ser sostenido con cualquiera de las manos,

teniendo cuidado de que la escala graduada de medición quede en el lado opuesto a la palma de la mano que lo sostiene. No es necesario que esté en posición horizontal. Debe tomarse una inspiración profunda y luego espirar rápidamente a través de la boquilla, la cual debe estar bien colocada y ajustada herméticamente dentro de la boca, para evitar escapes de aire. La lectura se toma en la escala graduada donde indique el marcador.^(16,17,23)

2. Instrumento para medición de niveles séricos de teofilina (NST):

Fluoroinmunoensayo para teofilina sérica. (AMES TDA ANTI-ASTHMATIC ASSAY No. 3775).

Forma de aplicación:

- Se utilizan 50 uL de suero o plasma, fresco o congelado. Los que se colocan en un tubo de dilución con 2.5 mL de solución buffer.
- En un tubo de reacción se colocan 50 uL de reactivo anti-cuerpo-enzima.
- 50 uL de la solución del tubo de dilución, más 500 uL de buffer se colocan en cada tubo de reacción.
- A intervalos constantes se agregan 50 uL de reactivo fluorogénico a la droga, y 500 uL de buffer en cada tubo de reacción.
- Se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente.
- Se colocan los tubos de reacción en un fluorómetro y se toman las lecturas las cuales se deben comparar con una curva de calibración.⁽¹²⁾

PROCEDIMIENTO:

- Se citó a los pacientes una semana antes para explicarles las características del estudio y obtener el consentimiento de los padres o encargados.
- Los pacientes fueron pesados y medidos antes de las pruebas.
- Se procedió a medir el FEM de la siguiente manera:

1. Se explicó al niño como utilizar el aparato.
2. Se le permitió ensayar con el aparato, bajo supervisión, hasta que se observó que lo utilizaba adecuadamente.
3. Se efectuaron 5 mediciones sucesivas, permitiendo un descanso de 15 segs. entre cada una de ellas. Las mediciones se efectuaron con los pacientes de pie.

Se tomó para el estudio la lectura máxima obtenida de las 5 mediciones.

D. Inmediatamente después se tomó una muestra de sangre venosa (2 mL). La sangre coagulada se centrifugó inmediatamente extrayéndose el suero el cual fué congelado para posteriormente someterlo al fluoroinmunoensayo.

E. Como grupo control se utilizó el mismo grupo de estudio de la siguiente forma:

1. Los pacientes se dividieron en dos grupos:

GRUPO A: Pacientes con FEM inicial mayor del 85o/o del esperado para su talla.

GRUPO B: Pacientes con FEM inicial menor del 85o/o del esperado para su talla.

2. Los pacientes del grupo A continuaron con el tratamiento ya establecido, y se citaron 4 días más tarde para repetir los pasos indicados de B a D.

3. Los pacientes del grupo B se les aumentó la dosis total diaria de teofilina en un 50o/o con respecto a la dosis inicial, sin exceder los 25 mgs/kg/día. Advirtiéndose a los padres sobre los síntomas de intoxicación, y en caso de presentarlos debían reducir la dosis y comunicarse con el investigador. Los pacientes se citaron 4 días después repitiéndose los pasos de B a D.

F. Todos los datos de los pacientes fueron registrados en una boleta diseñada específicamente para la investigación.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO 1
PACIENTES ASMATICOS ESTUDIADOS CLASIFICADOS POR EDAD Y SEXO
 Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	M		F		No	o/o
	No	o/o	No	o/o		
6 - 7	2	8	1	4	3	12
7 - 8	3	12	3	12	6	24
8 - 9	7	28	1	4	8	32
9 - 10	1	4	1	4	2	8
10 - 11	1	4	-	-	1	4
11 - 12	1	4	-	-	1	4
12 - 13	3	12	1	4	4	16
TOTAL	18	72	7	28	25	100

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

CUADRO 2

VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN GRUPO DE PACIENTES CON FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO INICIAL > 85o/o

Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

PRIMERA MEDICION						SEGUNDA MEDICION					
No	FEM	NST	No	FEM	NST	No	FEM	NST	No	FEM	NST
	o/ob	ug/ml		o/ob	ug/ml		o/ob	ug/ml		o/ob	ug/ml
1	100	20	9	90	10	1	120	17	9	95	17
2	88	25	10	100	19	2	88	16.5	10	90	16
3	130	26	11	110	10	3	100	16	11	95	13
4	116	18	12	100	24	4	116	15	12	103	14
5	106	17	13	88	14	5	100	25	13	88	12
6	100	14	14	100	20	6	85	18	14	100	14
7	100	15.5	15	102	23	7	110	20	15	100	15
8	91	17	16	100	15	8	100	20	16	112	15

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

Primera medición: FEM: $\bar{X} = 101.31$ $Sx = 10.4$ NST: $\bar{Y} = 17.97$ $Sy = 4.7$ Segunda medición: FEM: $\bar{X} = 100.12$ $Sx = 9.9$ NST: $\bar{Y} = 16.46$ $Sy = 3.1$

CUADRO 3

RELACION ENTRE VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN GRUPO DE PACIENTES CON FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO INICIAL > 85o/o

Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

	PRIMERA MEDICION			SEGUNDA MEDICION		
	NST > 10 ug/ml	NST < 10 ug/ml		NST > 10 ug/ml	NST < 10 ug/ml	
FEM > 85o/o	16	0	16	16	0	16
FEM < 85o/o	0	0	0	0	0	0
	16	0		16	0	

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

CUADRO 4

VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA ANTES Y DESPUES DEL AUMENTO DE LA DOSIS DIARIA TOTAL DE TEOFILINA ORAL EN PACIENTES CON FEM INICIAL < 85o/o

Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

ANTES DE AUMENTAR DOSIS ORAL			DESPUES DE AUMENTAR DOSIS ORAL		
Pte.	FEM	NST	Pte.	FEM	NST
No	o/ob	ug/ml	No	o/ob	ug/ml
1	77	7	1	96	12
2	83	7	2	96	13
3	84	3	3	100	10
4	83	8	4	100	13
5	78	7	5	100	13
6	78	10	6	78	9
7	74	2	7	51	2
8	71	8	8	82	7
9	43	2	9	32	2

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

CUADRO 5

RELACION ENTRE VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA ANTES Y DESPUES DEL AUMENTO DE LA DOSIS DIARIA TOTAL DE TEOFILINA ORAL EN PACIENTES CON FEM INICIAL < 85o/o

Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

		ANTES DE AUMENTAR DOSIS		DESPUES DE AUMENTAR DOSIS	
		NST > 10 ug/ml	NST < 10 ug/ml	NST > 10 ug/ml	NST < 10 ug/ml
FEM > 85o/o		0	0	5	0
FEM < 85o/o		1	8	0	4
		1	8	5	4

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

CUADRO 6

VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO AGRUPADOS SEGUN RANGO TERAPEUTICO O SUBTERAPEUTICO DE NIVELES SERICOS DE TEOFILINA
Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

NIVELES TERAPEUTICOS (>10 ug/ml)						NIVELES SUBTERAPEUTICOS (<10 ug/ml)					
FEM						FEM					
No	o/ob	No	o/ob	No	o/ob	No	o/ob	No	o/ob	No	o/ob
1	100	11	100	21	110	31	100				
2	120	12	85	22	95	32	112	1	78	7	83
3	88	13	100	23	100	33	100	2	78	8	43
4	88	14	110	24	103	34	100	3	74	9	32
5	130	15	91	25	88	35	100	4	51	10	84
6	100	16	99	26	88	36	95	5	71	11	83
7	116	17	90	27	100	37	96	6	82	12	77
8	116	18	95	28	100	38	78				
9	106	19	100	29	102						
10	100	20	90	30	100						

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

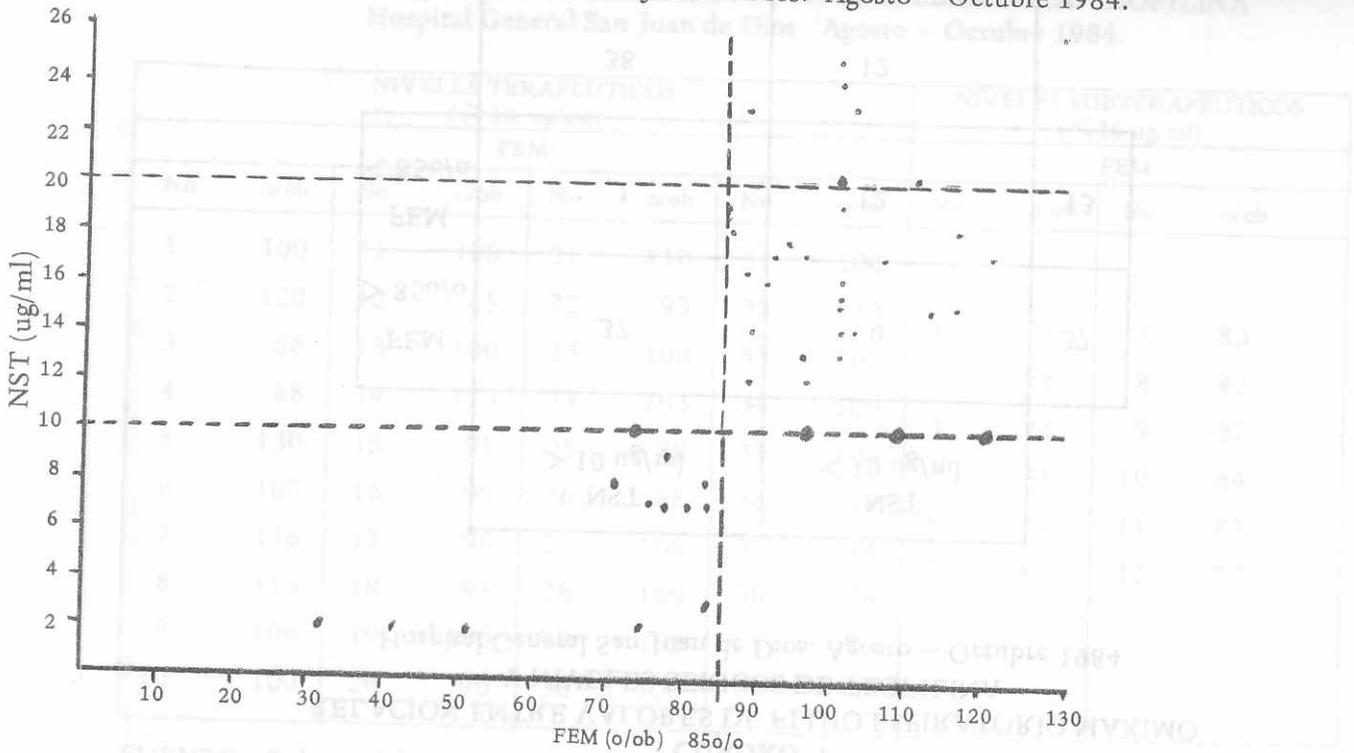
CUADRO 7

RELACION ENTRE VALORES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA
Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

	NST > 10 ug/ml	NST < 10 ug/ml	
FEM > 85o/o	37	0	37
FEM < 85o/o	1	12	13
	38	12	

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

GRAFICA 1
RELACION ENTRE MEDICIONES DE FLUJO ESPIRATORIO MAXIMO
Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA EN NIÑOS ASMATICOS
 Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.



FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

CUADRO 8
RELACION ENTRE DOSIS DIARIA TOTAL DE TEOFILINA
ORAL Y NIVELES SERICOS DE TEOFILINA
 Hospital General San Juan de Dios. Agosto - Octubre 1984.

No	DOSIS	NST												
	mg/kg	ug/ml												
1	13.1	20	11	8.9	14	21	13.7	10	31	11.7	15	41	9.8	8
2	13.1	17	12	8.9	18	22	13.7	13	32	11.7	15	42	14.7	13
3	10	25	13	9.2	15.5	23	9.2	24	33	9.8	9.5	43	7.1	2
4	10	16.5	14	9.2	20	24	9.2	14	34	9.8	10	44	21.4	2
5	13.1	16.5	15	8.5	17	25	11.9	14.5	35	9.8	7	45	20	3
6	13.1	26	16	8.5	20	26	11.9	12.5	36	15	13	46	25	10
7	8.9	18	17	11	10	27	10.2	20	37	9.2	2	47	11	7
8	8.9	15	18	11	17	28	10.2	14	38	13.7	2	48	16.5	13
9	8.9	17	19	9.5	19	29	8.7	23	39	8.7	8	49	8.9	7
10	8.9	25	20	9.5	16	30	8.7	15	40	12.5	7	50	13.4	12

FUENTE: Boletas elaboradas para la investigación.

DOSIS: $\bar{X} = 11.38$ $S_x = 3.45$ NST: $\bar{Y} = 13.76$ $S_y = 6.14$

ESCUELA DE FARMACIA Y QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA, ARGENTINA, ABRIL DE 1984

No	FEM (o/o)		NST (ug/ml)		No	Sexo	Edad (años)
	1	2	1	2			
1	80	37	14	20	20	M	13
2	80	12	16	50	15	F	6
3	80	70	12	38	25	M	12
4	80	10	10	20	22	M	2
5	147	30	18	10	18	M	16
6	121	17	16	16	18	M	3
7	10	10	14	20	18	M	3
8	10	34	14	16	18	M	3
9	171	15	10	10	18	M	17
10	131	24	14	16	18	M	4

TABLA N.º 1
 DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE FEM Y NST EN LOS PACIENTES DE LA CLINICA DE ASMA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

ANALISIS DE RESULTADOS

Para realizar la presente investigación se tomó un grupo de 25 niños asmáticos, pertenecientes a la Clínica de Asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios. En el cuadro No. 1 se presenta la distribución de este grupo clasificado por edad y sexo. Podemos observar que el grupo está compuesto por 18 pacientes de sexo masculino y por 7 de sexo femenino, 72o/o y 28o/o respectivamente; encontrándose la mayor parte de los pacientes (68o/o) comprendidos entre las edades de 6 a 9 años.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, dependiendo de que si su FEM en la primera medición era mayor o menor del 85o/o esperado para la talla del paciente. (13) En el cuadro No. 2 se presenta el grupo de pacientes con FEM inicial mayor de 85o/o, se observa que este grupo está compuesto por 16 pacientes, que corresponde al 64o/o de los pacientes estudiados. Junto con los valores de FEM se presentan los valores de nivel sérico de teofilina (NST) tanto de la medición inicial como de la segunda medición, efectuada cuatro días después. Encontrando que los 16 pacientes con FEM inicial mayor de 85o/o (100o/o) presentaban niveles séricos de teofilina en rango terapéutico (mayor de 10 ug/ml) tanto en la primera como en la segunda medición; observación que se esquematiza en mejor forma en el cuadro No. 3 en el que los datos de este grupo han sido colocados en tablas de 2 x 2.

En el cuadro No. 4 se presenta el grupo de pacientes con FEM inicial menor de 85o/o, a quienes después de esta medición inicial se les aumentó la dosis diaria de teofilina oral en un 50o/o con respecto a la dosis que tomaban al efectuar la primera medición; presentándose los resultados obtenidos cuatro días después. Se observa que 8 pacientes (88o/o) presentaban inicialmente un FEM menor de 85o/o acompañado de niveles séricos de teofilina en valores subterapéuticos (menos de 10 ug/ml), y un paciente (12o/o) con FEM menor de 85o/o con nivel sérico de teofilina en valor terapéutico (mayor de 10 ug/ml), pero en el límite inferior.

DISCUSION DE RESULTADOS

Para la realización de la investigación que aquí se presenta se tomó un grupo de 25 niños con diagnóstico de asma, comprendidos entre las edades de 6 a 13 años, quienes recibían tratamiento continuo con teofilina oral de liberación lenta. A estos pacientes se les efectuó medición del flujo espiratorio máximo (FEM) utilizando el Mini-Wright peak flow meter, el cual es un espirómetro portátil cuyas mediciones se correlacionan bastante bien con las efectuadas en laboratorios especializados utilizando aparatos más sofisticados. (17,20) También se efectuaron mediciones de los niveles séricos de teofilina utilizando la técnica de fluoroinmunoensayo. (12)

Dependiendo del valor de su FEM inicial los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno compuesto por los pacientes con FEM inicial mayor del 85o/o del esperado para su talla⁽¹³⁾ y el otro grupo compuesto por los pacientes con FEM menor del 85o/o. Se tomó también una medición inicial de los niveles séricos de teofilina. A los pacientes del segundo grupo se les incrementó la dosis diaria de teofilina después de la primera medición; y a los pacientes del primer grupo se les continuó el tratamiento con las mismas dosis, cuatro días después se les midieron nuevamente FEM y niveles séricos de teofilina.

El objetivo de la investigación era el de encontrar alguna relación entre el FEM, medido con el Mini-Wright peak flow meter, y los niveles séricos de teofilina de estos pacientes; con el propósito de incluir en la evaluación clínica de los niños asmáticos de la Clínica de Asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, un parámetro que pudiera substituir la medición del nivel sérico de teofilina, ya que éste último debido a su alto costo es muy difícil de realizar en nuestro medio.

La medición del FEM utilizando el Mini-Wright peak flow meter ha demostrado ser de valor en la evaluación clínica y dosificación de medicamentos en niños asmáticos, ya que puede evidenciar signos de obstrucción bronquial cuando estos no han sido detectados por el

Después de aumentar la dosis de teofilina encontramos que 5 pacientes (55o/o) aumentaron su FEM a un valor mayor de 85o/o, prácticamente 100o/o, y que estos mismos pacientes aumentaron sus niveles séricos de teofilina a un valor mayor de 10 ug/ml. Cuatro pacientes (45o/o) continuaron con un valor de FEM menor de 85o/o, acompañándose todos ellos (100o/o) de un nivel sérico de teofilina menor de 10 ug/ml. Estas observaciones se esquematizan en mejor forma en el cuadro No. 5 donde se presentan los datos del grupo anterior en tablas de 2 x 2.

En el cuadro No. 6 se presentan las 50 mediciones de FEM divididas en dos grupos, según el nivel sérico de teofilina mayor o menor de 10 ug/ml. Se observa que 38 mediciones (76o/o) de FEM se acompañaban de un nivel sérico de teofilina mayor de 10 ug/ml, encontrando en este grupo 37 mediciones de FEM (97o/o) en un valor mayor de 85o/o. Hay 12 mediciones de FEM (24 o/o) acompañadas de un nivel sérico de teofilina menor de 10 ug/ml, estando el 100o/o de las mediciones de FEM en este grupo en un valor menor de 85o/o. En el cuadro No. 7 se presentan los datos del grupo anterior en una tabla de 2 x 2. Estas observaciones se esquematizan en mejor forma en la gráfica No. 1.

En el cuadro No. 8 se presentan los datos de dosis oral diaria de teofilina, expresada en mgs/kg/día, acompañados del valor correspondiente de nivel sérico de teofilina encontrado durante la investigación. 96o/o de las dosis administradas estaban comprendidas entre 5 mgs/kg/día y 20 mgs/kg/día, con 2 dosis (4o/o) en valores mayores a 20 mgs/kg/día. Se alcanzaron niveles séricos menores de 10 ug/ml en 12 de las mediciones (24o/o), niveles entre 10 - 20 ug/ml en 33 de las mediciones (66o/o) y niveles mayores de 20 ug/ml en 5 mediciones (10o/o).

examen clínico del médico ni percibidos por el propio paciente. (1,19,20)

El grupo estudiado estuvo compuesto por 18 niños (72o/o) y 7 niñas (28o/o) comprendidos entre las edades de 6 a 13 años con una edad promedio de 8.39 ± 1.99 años. No se pudieron incluir en el grupo niños de menor edad porque ellos colaboran poco con la medición de la función pulmonar, en este caso el FEM. Estos datos son congruentes con lo descrito por varios autores que mencionan que el asma es más frecuente en niños que en niñas en una proporción de 2:1, aunque algunos otros describen una frecuencia mayor en niñas que en niños en una proporción de 1-1.5:3.⁽⁹⁾ Un estudio efectuado en nuestro país en niños asmáticos, por la Dra. M. Lee en 1984 también mostró una frecuencia mayor en niños (67o/o).⁽¹⁰⁾ (CUADRO 1)

El grupo de pacientes con FEM inicial mayor del 85o/o (CUADROS 2 y 3) estuvo formado por 16 pacientes (64o/o de los pacientes estudiados). En este grupo se encontró que la correlación existente entre niveles séricos de teofilina y FEM es bastante débil, tanto en la primera medición como cuatro días después ($r=0.27$ y 0.12 respectivamente). A pesar de no haberse encontrado una correlación lineal, es importante hacer la observación de que el 100o/o de estos pacientes presentaron niveles séricos de teofilina en valores mayores de 10ug/ml en ambas oportunidades, valores que son considerados como terapéuticos^(2,3,7,8,12,15,18,19,21); y en este caso, como se menciona en la literatura revisada, el FEM posiblemente esté reflejando la efectividad de la teofilina al encontrarse en un nivel sérico terapéutico.^(1,4,18,19,20)

El grupo de pacientes con FEM inicial menor del 85o/o (CUADROS 4 y 5) estuvo compuesto por 9 pacientes (36o/o de los pacientes estudiados), es importante mencionar que en su estudio la Dra. Lee⁽¹⁰⁾ únicamente encontró que el 6o/o de los pacientes tratados con xantinas presentaban FEM por debajo de lo "normal", esta diferencia con nuestro estudio se debe probablemente a que en el estudio antes mencionado se definieron los valores normales del FEM utilizando otros

criterios, por lo que incluso se tomaron como normales valores de FEM hasta del 65o/o del esperado para la talla, mientras que en nuestro estudio se tomó como aceptable un valor de FEM mayor del 85o/o del esperado para la talla del paciente.^(4,20)

En este grupo se observó que el 88o/o de los pacientes presentaban niveles séricos de teofilina menores de 10 ug/ml niveles que según la literatura se consideran poco efectivos.^(1,7,20) A todos estos pacientes se les aumentó la dosis oral de teofilina en un 50o/o con respecto a la dosis que tomaban inicialmente. Al evaluarlos 4 días después se encontró que el 55o/o de estos pacientes habían incrementado su FEM a un valor mayor de 85o/o, con un incremento promedio de FEM entre la primera y la segunda medición de 17.4o/o, al mismo tiempo se observó que todos los pacientes que aumentaron su FEM a un valor mayor de 85o/o aumentaron también sus niveles séricos de teofilina a un nivel mayor de 10 ug/ml, con un incremento promedio entre la primera y la segunda medición de 5.8ug/ml. La falla del incremento de los niveles séricos de teofilina en el 45o/o restante, de los pacientes de este grupo, podría explicarse por varias razones, entre ellas que el paciente no hubiese tomado la dosis que se le indicó; o que a pesar de haber tomado la dosis indicada, la absorción del medicamento hubiera sido afectada por el vaciamiento gástrico, motilidad intestinal y tiempo de tránsito de los alimentos⁽²⁾; o bien que el metabolismo y aclaramiento de la teofilina en estos pacientes sea demasiado rápido, hecho que ha sido descrito en algunas publicaciones.^(3,21)

En vista de lo anterior este estudio plantea la posibilidad de que el encontrar un valor de FEM mayor del 85o/o del esperado para la talla del paciente, en niños asmáticos, sugiere que los valores de teofilina sérica se encuentran en un nivel mayor de 10 ug/ml.

Se efectuó un análisis de la dosis de teofilina oral administrada a los pacientes estudiados y los niveles séricos del medicamento correspondientes a cada una de ellas, encontrándose una dosis promedio de 11.38 ± 3.45 mgs/kg/día y un nivel sérico de teofilina promedio de 13.76 ± 6.14 ug/ml. En varias publicaciones^(1,2,3,5,8,19) ha sido

descrita la amplia variabilidad existente entre los individuos en cuanto a los niveles séricos de teofilina y la dosis administrada en este medicamento, lo que ha llevado a recomendar la medición de los niveles séricos de teofilina para individualizar las dosis requeridas por cada paciente. Esta variabilidad entre los individuos fue también observada en nuestro estudio, encontrándose además una correlación débil entre dosis de teofilina y sus niveles séricos en los distintos individuos estudiados ($r = 0.24$) (CUADRO 8)

Durante la investigación se encontró que 5 (20o/o) de nuestros pacientes presentaron, durante una de sus mediciones de nivel sérico de teofilina, valores mayores de 20 ug/ml, niveles que según la literatura están asociados a manifestaciones de toxicidad tales como cefalea, palpitaciones, mareos, náuseas, inquietud, convulsiones (5,7,8,15,19). Sin embargo ninguno de estos pacientes presentó alguno de estos síntomas. Woodcock en un estudio efectuado en 1983⁽²¹⁾ encontró 28 pacientes con niveles séricos de teofilina mayores de 25 ug/ml, de los cuales 4 (14o/o) presentaron síntomas severos de toxicidad (convulsiones, muerte); en nuestro estudio solamente un paciente sobrepasó los 25 ug/ml, llegando a 26 ug/ml sin presentar ningún problema.

CONCLUSIONES

- 1.— De los 25 pacientes estudiados el 64o/o presentó un flujo espiratorio máximo (FEM) mayor del 85o/o del esperado para su talla, tanto en la primera como en la segunda medición.
- 2.— El 100o/o de los pacientes con FEM mayor del 85o/o del esperado para su talla presentaban niveles séricos de teofilina mayores de 10 ug/ml.
- 3.— El 88o/o de los pacientes con FEM menor del 85o/o del esperado para su talla, presentaron durante la primera medición niveles séricos de teofilina menores de 10 ug/ml.
- 4.— De los 9 pacientes a los que se les aumentó la dosis oral de teofilina, 55o/o aumentaron sus niveles séricos de este medicamento a valores mayores de 10 ug/ml; aumentando al mismo tiempo su FEM a un valor mayor del 85o/o del esperado para su talla.
- 5.— Ninguno de los pacientes que NO aumentó sus niveles séricos de teofilina a un valor mayor de 10 ug/ml, después del incremento de la dosis oral de este medicamento, presentó un FEM mayor del 85o/o del esperado para su talla.

RECOMENDACIONES

- 1.- Efectuar investigaciones más amplias para determinar cual es la relación que existe entre los niveles séricos de teofilina y la medición del flujo espiratorio máximo utilizando el Mini-Wright peak flow meter, en niños asmáticos.
- 2.- Mientras se efectúan investigaciones más amplias, sugiero utilizar la medición del flujo espiratorio máximo con el Mini-Wright peak flow meter como un parámetro más en la valoración clínica de los pacientes asmáticos de la Clínica de asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

RESUMEN

Los estudios efectuados en los últimos años han demostrado que existe una gran variabilidad en los niveles séricos de teofilina, con dosis similares de ésta administrada a diferentes individuos. Por lo que se ha considerado necesario efectuar mediciones del nivel sérico de teofilina en forma regular para un manejo más adecuado de los pacientes asmáticos.^(2,3,7,8,15,19,21)

Con el propósito de encontrar un método sencillo y de bajo costo para la evaluación de los pacientes asmáticos tratados con teofilina y no tener que recurrir a la medición de los niveles séricos de este medicamento, se decidió efectuar esta investigación. Teniendo como principal objetivo el encontrar la relación entre los niveles séricos de teofilina y una medida de la función pulmonar conocida como flujo espiratorio máximo, el cual se midió utilizando un aparato portátil, de fácil manejo y bajo costo, que se conoce como "Mini-Wright peak flow meter".

La investigación se efectuó con un grupo de 25 pacientes asmáticos, de ambos sexos, comprendidos entre las edades de 6 a 13 años, asistentes a la clínica de asma del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios. Pacientes que recibían tratamiento continuo con teofilina de liberación lenta por un período no menor de una semana.

Dependiendo del valor de su flujo espiratorio máximo (FEM) inicial los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno compuesto por los pacientes con FEM inicial mayor del 85% del esperado para su talla⁽¹³⁾ y el otro grupo compuesto por los pacientes con FEM menor del 85%. Se tomó también una medición inicial de los niveles séricos de teofilina. A los pacientes del segundo grupo se les incrementó la dosis diaria de teofilina después de la primera medición; y a los pacientes del primer grupo se les continuó el tratamiento con las mismas dosis, cuatro días después se les midieron nuevamente FEM y niveles séricos de teofilina.

No se encontró una correlación directa entre los niveles séricos de teofilina y el flujo espiratorio máximo, pero se estableció que 100o/o de los pacientes que presentaban un FEM mayor de 85o/o mantuvieron niveles séricos de teofilina en un valor mayor de 10 ug/ml, considerándose como valor terapéutico. (2,3,7,8,12,15,18,19,21) Un 88o/o de los pacientes con FEM menor de 85o/o presentaron niveles séricos de teofilina menores de 10 ug/ml; 55o/o de estos pacientes aumentaron sus niveles séricos a un valor igual o mayor de 10 ug/ml luego de incrementar la dosis de teofilina oral, y al mismo tiempo aumentaron su FEM a un valor mayor de 85o/o.

Se recomienda efectuar investigaciones más amplias para determinar cual es la relación exacta entre los niveles séricos de teofilina y el FEM.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bell, T. and J. Bigley. Sustained-release theophylline therapy for chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1978 Sep; 62(3): 352-357
2. Dederich, R. A. et al. Intrasubject variation in sustained-release theophylline absorption. *J. Allergy Clin Immunol* 1981 Jun; 67(6):465-471
3. Ginchansky, E. and M. Weinberger. Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma. *J Pediatr* 1977 Oct; 91(4):655-660
4. Godfrey, S. and P. König. Inhibition of exercise-induced asthma by different pharmacological pathways. *Thorax* 1976 Apr; 31(2):137-142
5. Goodman, L. A. et al. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6a. ed. México, Interamericana, 1982. 1756p. (pp. 587-601)
6. Gregg, I. et al. Peak expiratory flow in normal subjects. *Brit J Dis Chest* 1973 Aug; 3(8):282-284
7. Hendeles, L. et al. Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am J Dis Child* 1978 Sep; 132(3):876-880
8. Kelly, H. W. and S. Murphy. Serum theophylline levels in asthmatic children receiving sustained-release theophylline tablets. *Am J Hosp Pharm* 1979 Dec; 36 (12):1698-1701
9. Kendig, E. L. and V. Chernick. *Disorders of the respiratory tract in children*. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1983. 968p. (pp. 125-134, 496-543)

10. Lee, Y. M. *Flujo espiratorio máximo en niños asmáticos asintomáticos*; determinación del flujo espiratorio máximo en 126 niños asmáticos asintomáticos en correlación con tipo de tratamiento y grado de severidad de asma en la Clínica de asma de los departamentos de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios y Hospital Roosevelt. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1984. 65 p.
11. Leiner, G. C. *et al.* Expiratory peak flow rate. *Am Rev Resp Dis* 1963 Nov; 88(5):644-651
12. Li, T. M. *et al.* Homogeneous substrate-labeled fluorescent immunoassay for theophylline in serum. *Clin Chem* 1981 Jul; 27(1):22-26
13. Liu, C. A. *Volumen espiratorio máximo en niños sanos*; determinación del volumen espiratorio máximo en 200 niños sanos de la ciudad de Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1983 51p.
14. Lockhart, M. B. *et al.* Practical experience with the peak flow meter. *Brit Med J* 1960 Jan 2; 1(5265): 37-38
15. Mariño, E. L. *et al.* Monitorización de niveles séricos de teofilina en pacientes ambulatorios con asma bronquial. *Archivos de Bronconeumología* 1983 Junio; 19 (3):106-108
16. Murray, A. B. and C. D. Cook. Measurement of peak expiratory flow rates in 220 normal children from 4.5 to 18.5 years of age. *J Pediatr* 1963 Feb; 62(2):186-189
17. Nairn, J. R. *et al.* A study of respiratory function in normal school children. *Arch Dis Child* 1961 Jun; 36 (6):253-258
18. Tabachnik, E. *et al.* Sustained-release theophylline: A significant advance in the treatment of childhood asthma. *J Pediatr* 1982 Mar; 100(3):489-492
19. Weinberger, M. M. and E. Bronsky. Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 1974 Mar; 84(3):421-427
20. Williams, M. H. Expiratory flow rates: Their role in Asthma therapy. *Hosp Pract* 1982 Oct; 17(10):95-110
21. Woodcock, A. A. *et al.* Theophylline prescribing, serum concentrations and toxicity. *Lancet* 1983 Sep 10; 2 (8350):610-613
22. Wright, B. M. and C. B. McKerrow. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Brit Med J* 1959 Nov 21; 2(5159):1041-1047
23. Wright, B. M. *et al.* A miniature Wright peak flow meter. *Brit Med J* 1978 Dec 9; 2(6152):1627-1628
24. Zaske, D. E. *et al.* Oral aminophylline therapy. *JAMA* 1977 Apr 4; 237(14):1453-1455

To Go

E. Anguilla



BOLETA PARA RECOLECCION DE DATOS
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CLINICA DEL ASMA

No. _____
GRUPO _____

INVESTIGACION FEM-NIVELES SERICOS DE TEOFILINA
DATOS GENERALES:

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Historia Clínica: _____ Peso: _____ Talla: _____

- a) Tiempo de tomar Teofilina: _____
- b) Dosis (Mg-/kg.): _____
- c) Crisis presentadas en el presente año: _____

PRUEBA FEM-NIVELES SERICOS DE TEOFILINA

1- FECHA: _____
FEM (Lit./Min.) A: _____ B: _____ C: _____ D: _____ E: _____
Máximo valor de FEM: _____ Lit./min.
o/o FEM obtenido respecto al normal esperado: _____ o/o
Niveles Séricos de TEOFILINA: _____ Ug/Ml.

2- FECHA: _____
Dosis de TEOFILINA: _____ Mg/Kg.
Aumento con respecto a dosis anterior _____ o/o
FEM (Lit./Min.): A: _____ B: _____ C: _____ D: _____ E: _____
Máximo valor de FEM: _____ Lit./Min.
o/o FEM obtenido con respecto al normal esperado: _____ o/o
Niveles séricos de TEOFILINA: _____ Ug./Ml.

OBSERVACIONES: _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Luis Pérez Martini

LUIS PEREZ MARTINI
MEDICO Y CIRUJANO
Col. No. 4551

Dr. Luis Pérez Martini
ASESOR.

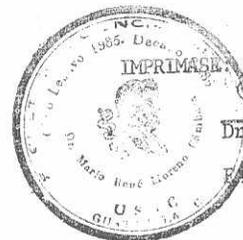
SATISFECHO:

Julio Montenegro Leiva
Dr. Julio Montenegro Leiva
CATEDRÁTICO DE NEUMOLOGÍA
CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGIA
CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA

APROBADO:

[Signature]

DIRECTOR DEL CICS



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

Guatemala, 5 de *Mayo* de 1985. -

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).

BOLETA PARA RECEPCION DE DATOS

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

CLINICA DEL ASMA

No. _____
GRUPO _____

INVESTIGACION FEM NIVEL SERICO DE TEOPILINA

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Historia Clínica: _____

a) Tiempo de tomar Teofilina _____

b) Dosis Mg/kg _____

c) ¿Se ha presentado algún efecto adverso? _____

FIGURA 1: NIVEL SERICO DE TEOPILINA

1. SERICIA _____
FECHA DE TOMADA DE LA MUESTRA _____
Muestra extraída de: FEM _____
La TLM obtenida con respecto al normal esperado _____
Nivel sérico de TEOPILINA _____
Ug/ml _____

2. FECHA _____
FECHA DE TOMADA DE LA MUESTRA _____
Muestra extraída de: FEM _____
La TLM obtenida con respecto al normal esperado _____
Nivel sérico de TEOPILINA _____
Ug/ml _____

INSTRUCIONES