

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**ANTECEDENTES MEDICOS**

**DICIEMBRE EN MARZO  
INTOXICACION POR TEOFILINA**

*Estudio observacional descriptivo-prospectivo de 119 pacientes con tratamiento de Teofilina intravenosa en la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios. Durante los meses de Diciembre de 1995 a Marzo de 1996. Guatemala de la Asunción.*

**TESIS**

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala*

**POR**

**LUIS FELIPE FORTIN MORATAYA**

*En el acto de investidura de:*

**PROPIEDAD DE  
MEDICO Y CIRUJANO**

**GUATEMALA, JUNIO DE 1996**

1957

DL  
05  
T(3023)

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE:

El (La) BACHILLER : LUIS FELIPE FORTIN MORATAYA

Carnet Universitario No. 8912927

Ha presentado para su Examen General Pùblico, previo a optar al  
Título de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Trabajo asesorado por:

Doctor JOSE ROMULO LOPEZ

y revisado por:

Doctor EDGAR AXEL OLIVA

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,  
firman y sellan la presente **ORDEN DE IMPRESION.**

Guatemala, Mayo 30 de 1996





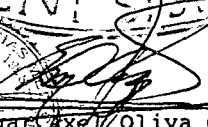
UNIDAD DE TESIS



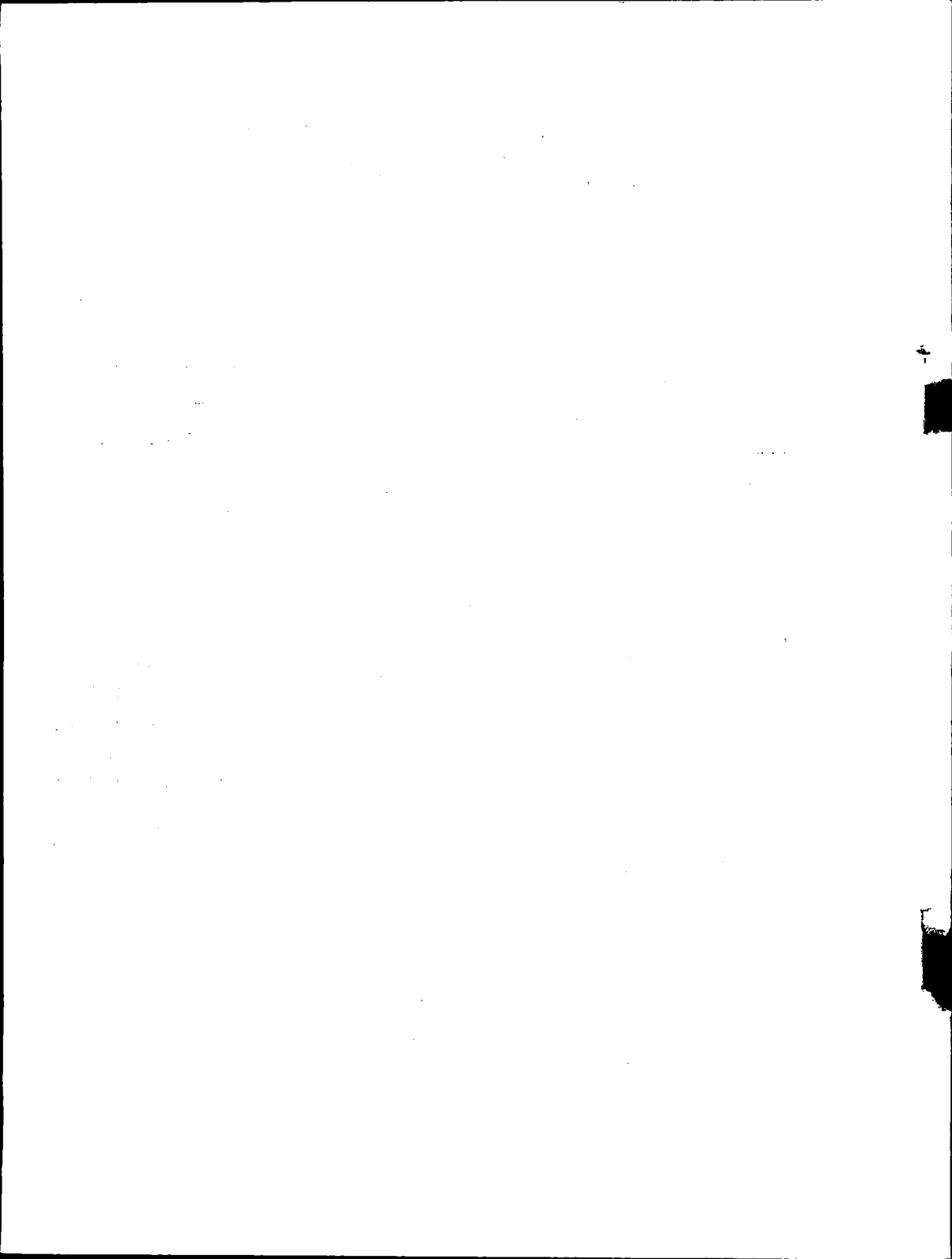


DIRECTOR  
CENTRO DE INVESTIGACIONES  
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRIMASE:

  
Dr. Edgar Axel Oliva Gonzalez  
DECANO







Guatemala, Mayo 28 de 1996

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Doctor  
Carlos Humberto Escobar Juárez  
COORDINADOR  
Unidad de Tesis  
Presente

Se le informa que el Profesor:

LUIS FELIPE FORTIN MORATAYA

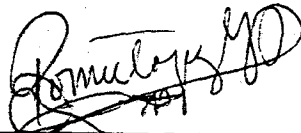
Nombres y Apellidos Completos

Carnet No.: 8912827 ; ha presentado el Informe Final de su trabajo de tesis titulado:


ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos; así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.

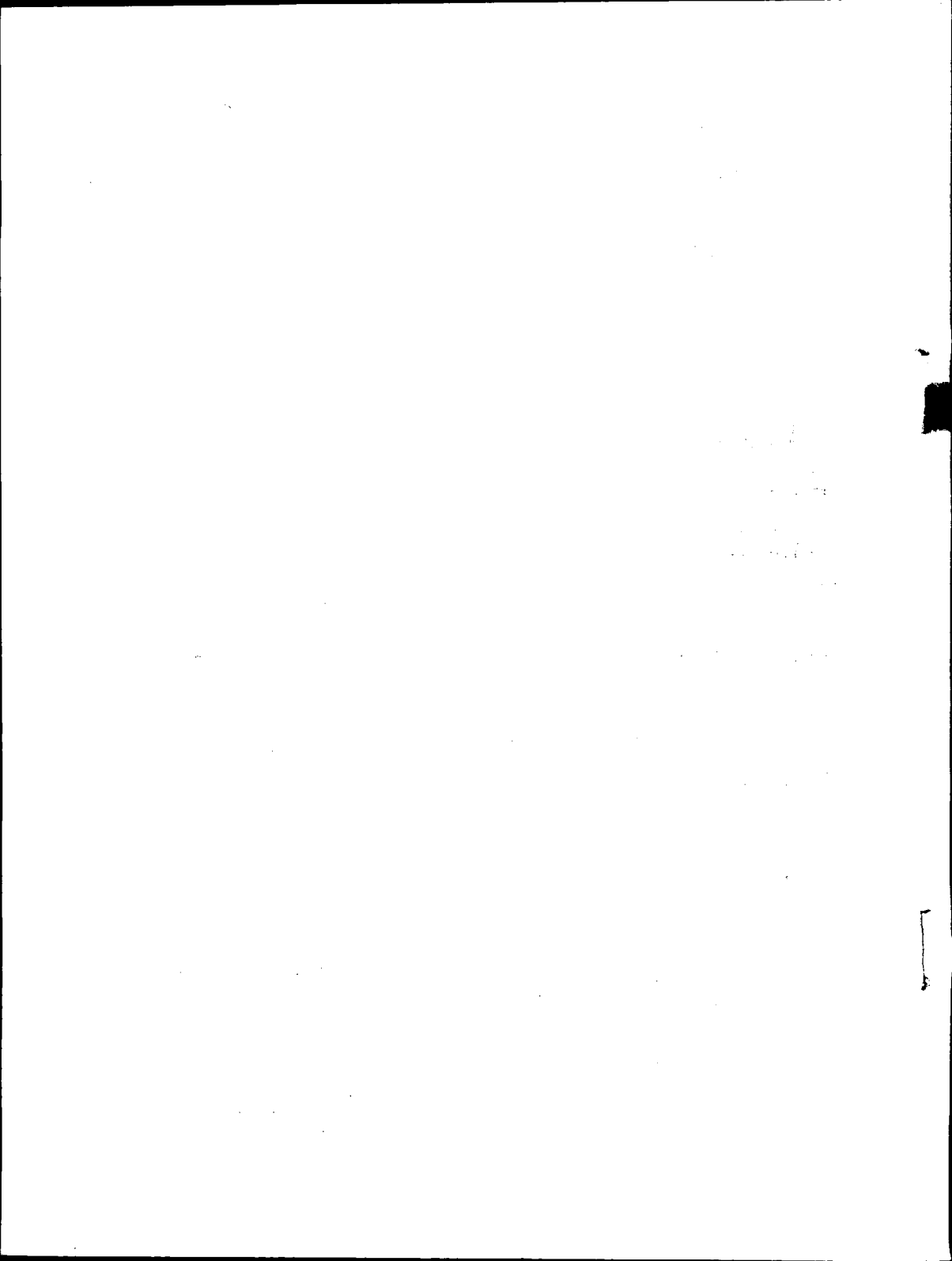
  
\_\_\_\_\_  
Firma del Estudiante

  
\_\_\_\_\_  
E: Asesor  
Nombre Completo y Sello Profesional

Dr. J. Rómulo López G.  
Internista - Cardiólogo  
Col. No. 5187

  
\_\_\_\_\_  
E: Revisor  
Nombre Completo y Sello Profesional  
Reg. de Personal: 9374

DR. EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ  
MEDICO Y QUIRURANO  
COL. No. 5200



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS  
DE GUATEMALA



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
Ciudad Universitaria, Zona 12  
Guatemala, Centroamérica

Of. APR-281-95

Guatemala, Mayo 30 de 1996

BACHILLER  
LUIS FELIPE FORTIN MORATAYA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
USAC  
Presente.

BACHILLER FORTIN:

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA

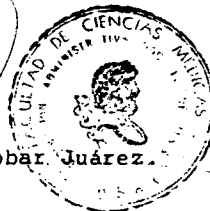
ha sido RECIBIDO, y luego de revisado se ha establecido que cumple con los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Respetuosamente,

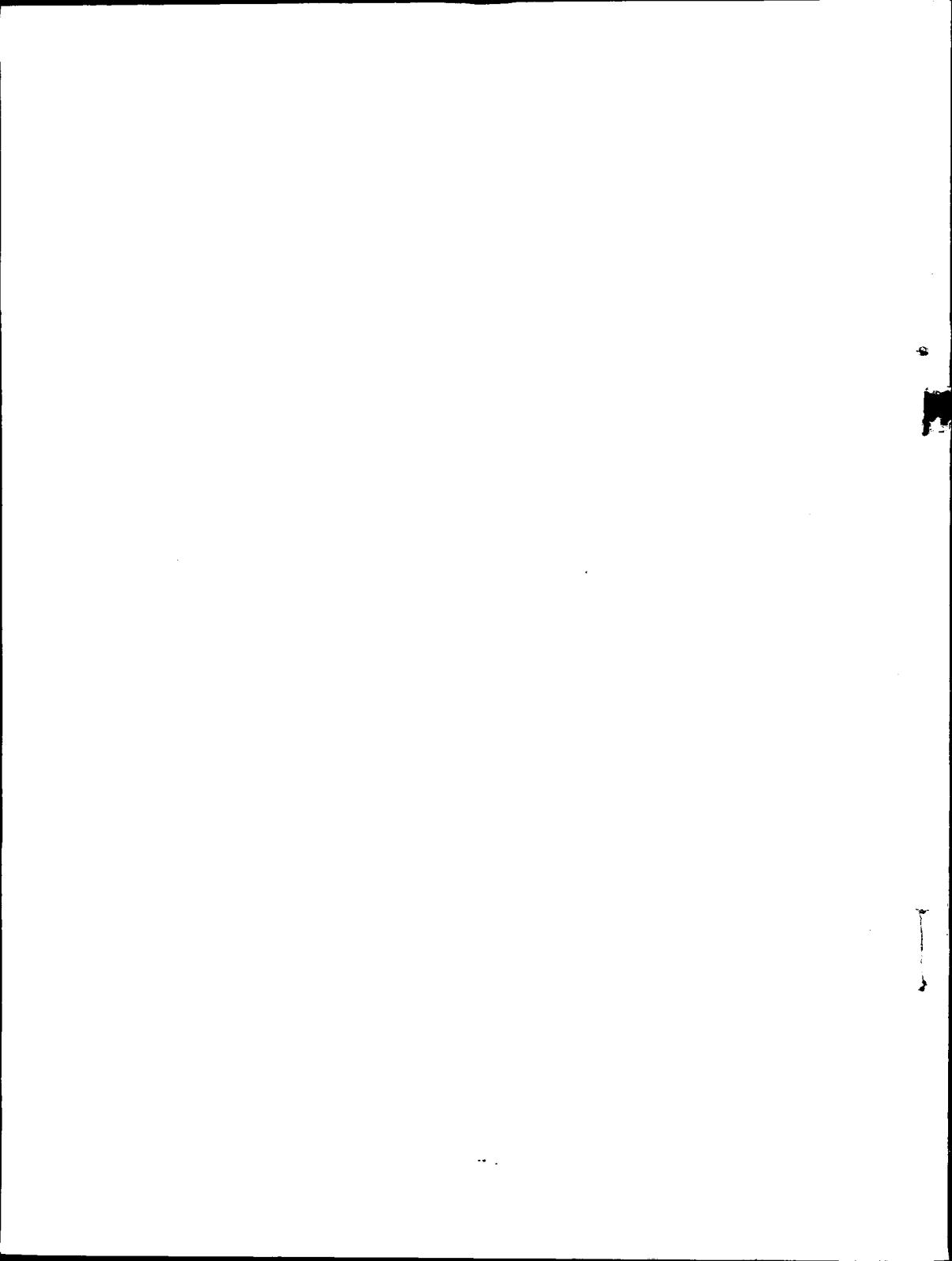
"ID Y ENSEÑAR A TODOS"

Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez.  
COORDINADOR



NOTA: La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es responsabilidad única del autor.

apme





## INDICE

	Pag.
I. INTRODUCCION.....	1
II. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	2
III. JUSTIFICACION.....	3
IV. OBJETIVOS.....	4
A. GENERAL.....	4
B. ESPECIFICOS.....	4
V. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	5
A. XANTINAS.....	5
1. Teofilina.....	5
2. Mecanismo de acción.....	6
3. Farmacodinámica.....	7
4. Farmacocinética.....	8
5. Efecto de enfermedades e interacciones medicamentosas.....	10
6. Uso y administración.....	10
B. INTOXICACION POR TEOFILINA.....	11
1. Factores prevenibles a intoxicación por teofilina.....	14
2. Tratamiento de intoxicación por teofilina....	15
C. ASMA.....	15
1. Anatomía patológica.....	15
2. Patogénesis.....	16
3. Manifestaciones clínicas.....	17
4. Tratamiento.....	17
VI. METODOLOGIA.....	18
A. Tipo de estudio.....	18
B. Sujeto de estudio.....	18
C. Tamaño de la muestra.....	18
D. Criterios de inclusión y exclusión.....	18
E. Recursos.....	18
F. Variables.....	19
G. Plan de recolección de datos.....	20
H. Aspectos éticos de la investigación.....	20
I. Grafica de Ghant.....	21
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS.....	22
VIII. DESCRIPCION DE RESULTADOS.....	30
IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	32
X. CONCLUSIONES.....	34
XI. RECOMENDACIONES.....	35
XII. RESUMEN.....	36
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37
XIV. ANEXOS.....	39

PROPIEDAD DE

1-1-1954

## I. INTRODUCCION

El asma es una enfermedad frecuente en nuestra población, la cual en episodios de crisis asmática es una de las principales causas de consulta en la sala de Emergencia de Medicina Interna de Adultos del Hospital General San Juan de Dios. Por este motivo se realizó el estudio observacional descriptivo-prospectivo sobre los antecedentes médicos en intoxicación por teofilina, realizando un análisis descriptivo de los resultados obtenidos en un total de 119 pacientes con crisis asmática que recibieron Teofilina (aminofilina) intravenosa. Este estudio se realizó en el período de diciembre de 1995 a marzo de 1996.

La información se obtuvo en una entrevista basada en una boleta pre diseñada, la cual se realizó en dos etapas: al inicio de el tratamiento y antes del egreso de la sala de Emergencia.

Los 119 casos con intoxicación clínica después de la administración de teofilina intravenosa, se clasificaron por sus síntomas y signos en Intoxicación Leve: palpitaciones, temblor y cefalea. Moderada: Los signos y síntomas anteriores más náusea, deshidratación y diaforesis. Severa : Los signos y síntomas leves y moderados más taquicardia, hipertermia, agitación, temor, ansiedad, dolor abdominal y vómitos.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Intoxicación Leve 47.9 % (57 casos); moderada 27.7 % (33 casos) y severo: 24.4 % (29 casos).

Los antecedentes médicos encontrados en el estudio según la clasificación clínica son: Intoxicación Leve : fumar, obesidad e historia de fiebre. Moderada: alcohol, obesidad y fumar. Severa: automedicación, hipertensión arterial y esquema de tratamiento con dosis de ataque.

El esquema de tratamiento, el 80.6 % es de mantenimiento. La dosis de teofilina inicial es 240 mgs. (una ampolla) en un 44.6 % y la dosis total de 240 Mgs. 39.5 %

Es importante realizar estudios de casos y controles para analizar los antecedentes médicos y la clasificación clínica que describimos en nuestro estudio y cuantificar las concentraciones sanguíneas de teofilina en pacientes asmáticos.

## II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La teofilina es uno de los dos broncodilatadores no esteroideos más poderosos, ella y un beta-2 adrenérgico participan en forma casi obligada en el esquema terapéutico de enfermedades obstructivas bronquiales, incluidas el asma y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y es posible que potencialice al broncodilatador adrenérgico. (1) La introducción en el arsenal de medicamentos en los años 50 como diurético y la identificación de su acción broncodilatadora, constituyen un importante aspecto de la ciencia moderna.

Al inicio de los 70, el empleo empírico de la droga comenzó a ser poco efectivo, iniciando episodios de intoxicación a veces grave. (2) Hace menos de 15 años, la verdadera revolución de conocimientos acerca de las xantinas facilitó su utilización, estudios sobre su farmacocinética establecieron criterios para el empleo de dosis adecuadas y la medición de las concentraciones séricas terapéuticas de 10 a 20 mg/ml.

El metabolismo de la teofilina presenta variaciones individuales; la vida media y la concentración sérica dependen inversamente de la rapidez de su metabolización. Los ajustes de las dosis deben hacerse con cautela, ya que la cinética de eliminación de la teofilina depende de la dosis. Un cambio relativamente pequeño puede ocasionar una variación desproporcionadamente grande en las concentraciones séricas, con la aparición de efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares o neurológicos. No es factible en la mayoría de las ocasiones establecer la dosis por medio de mediciones de los niveles en el suero, ello debe realizarse mediante UN ADECUADO SEGUIMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES CON VISTA A DETERMINAR LOS SINTOMAS DE INTOXICACION.

Hay que tener presente que a lo largo de la historia natural de la enfermedad, se presentan circunstancias que modifican la vida media de la teofilina, obligando a reajustar la dosis: las infecciones virales del tracto respiratorio, la aparición de insuficiencia cardíaca, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, hepatopatías, enfermedades cardíacas y pulmonares, fiebre sostenida por más de 24 horas, el uso de eritromicina, alopurinol o cimetidina, disminuyen el aclaramiento de este fármaco, teniendo que reducir la dosis diaria de teofilina. (4)

Por ello es conveniente describir los antecedentes médicos de los pacientes con intoxicación clínica por teofilina tratados en la Emergencia el Hospital General San Juan de Dios, por medio de un estudio observacional prospectivo durante y después del tratamiento con aminofilina intravenosa.

### III. JUSTIFICACION

La teofilina es un medicamento utilizado clasicamente en el tratamiento de pacientes con enfermedades bronquiales, entre ellas ASMA y EPOC, por su acción broncodilatadora.

Su eficacia y seguridad han mejorado sensiblemente por la ampliación de conocimientos acerca de sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas y la facilidad de determinar sus concentraciones plasmáticas en la mayoría de los laboratorios clínicos estableciendo dosis adecuadas, evitando efectos indeseables y sobredosis, que en algunos momentos pueden producir síntomas de intoxicación.

En nuestro medio no es factible determinar las concentraciones plasmáticas en la mayoría de los casos, por ello es conveniente identificar los antecedentes médicos que interactúan, aumentando o disminuyendo el metabolismo de absorción, eliminación, vida media; enfermedades en las cuales las dosis deben ser modificadas de acuerdo a su historia clínica o enfermedades actuales; por medio de una interrogatorio minucioso y observación clínica de los síntomas y signos que se producen luego o durante el tratamiento con teofilina.

El punto clave para entender el atributo riesgo/beneficio es identificar las consecuencias clínicas y el potencial de toxicidad de la teofilina. (6-7)

En nuestro medio, Asma es una patología frecuente, por ello es importante determinar la sintomatología después del tratamiento con teofilina IV e identificar cuales son los antecedentes médicos que predisponen a su intoxicación.

## IV. OBJETIVOS

## A: GENERAL:

Describir los antecedentes médicos en pacientes con intoxicación por teofilina, en la Emergencia de Adultos de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

## B: ESPECIFICOS:

Describir la sintomatología presentada en pacientes tratados con teofilina intravenosa.

Identificar y analizar los antecedentes médicos en pacientes con intoxicación por teofilina.

## V. REVISION BIBLIOGRAFICA

## A. XANTINAS

Es un grupo de drogas cuyo principal valor radica en su efecto en el músculo liso bronquial y el sistema nervioso central. La principal xantina es metilxantina. Entre las usadas en la medicina estan: CAFEINA, TEOFILINA, TEOBROMINA. La cafeina es una sal con mayor actividad de las xantinas; es estimulante del sistema nervioso central, se utiliza en el tratamiento específico de la apnea. La teofilina o cualquiera de sus sales (aminofilina, etamifilina, diprofilina, proxifilina, etc.) tabla 1.

El efecto broncodilatador de tales drogas tiene su valor en asma en ataques agudos. Componentes semejantes a teofilina provocan altas alcalosis causando irritación gastrointestinal; no en todos es bien tolerado. Las bebidas que contienen xantinas son muy utilizadas incluyendo: café, té, cocoa, bebidas con cola, mate, guarana. (4-8)

## 1. TEOFILINA

Es un derivado de las xantina, la cual deriva de las purinas. Las xantinas de importancia farmacológica resultan de la introducción de grupos metilo a nivel de los átomos de nitrógeno heterocíclico y por lo tanto son metil-xantinas; originando teofilina (teosona) y teobromina que son dimetilxantinas, es trimetilxantina la cafeina

La preparación de teofilina para propósitos terapéuticos es el complejo teofilina etilendiamina o AMINOFILINA, (9)

TABLA 1 Contenido de teofilina en diversas sales y derivados de la teofilina.

Nombre	Contenido (%)	teofilina
Teofilina anhidra	100 %	
Teofilina monohidrato	91 %	
Aminofilina intravenosa	79 - 85 %	
Aminofilina retard	73 %	
Teofilinato de colina(oxitriofilina)	60 - 65 %	
Glicinato sódico de teofilina	51 %	
Salicilato cálcico de teofilina	48 %	

PROPIEDAD DE  
 MINISTERIO DE SALUD  
 GUATEMALA

## 2. MECANISMO DE ACCION

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción, pero ninguno es en realidad causante del efecto broncodilatador in vitro se demuestra que inhibe la fosfodiesterasa, la cual hidroliza los nucleótidos cíclicos; esta inhibición hace que se eleven los niveles de AMPc intracelular. El efecto podría explicar la estimulación cardíaca y la relajación del músculo liso producida por estos medicamentos. ( 7-8 )

Otro mecanismo propuesto es la inhibición de los receptores de la adenocina de la superficie celular, los cuales modulan la actividad de la adenilato ciclasa. Se ha demostrado que la adenocina produce contracción del músculo liso aislado de las vías respiratorias y fomenta la descarga de histamina de las células que hay en el pulmón. La teofilina es considerada como antagonista universal de los receptores en la superficie celular para la adenocina.

Entre otras teorías sobre el mecanismo de acción de la teofilina se encuentran:

- a. Desviación de las concentraciones intracelulares de calcio
- b. Antagonismo de las prostaglandinas.
- c. Estimula la liberación de las catecolaminas.
- d. Inhibición del metabolismo de GMP CICLICO.
- e. Mejoría de la contractilidad de la musculatura respiratoria.
- f. Inhibición de la liberación de los mediadores del mastocito.
- g. Mejoría del Clearacen traqueobronquial.
- h. Disminuye la permeabilidad vascular y pulmonar.
- i. Acción sobre el PAF.
- j. Estimulación del centro respiratorio.

Cualquiera que sea el mecanismo de acción, los efectos secundarios se hacen evidentes en varios órganos y sistemas del organismo.(10)



### 3. FARMACODINAMICA

#### 3.1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es estimulado en varios niveles: MEDULA se incrementa la proporción respiratoria y la sensibilidad al CO<sub>2</sub>, náuseas y vómitos, los efectos vagales causan bradicardia. CORTEZA CEREBRAL: produce agitación, temblor, irritabilidad, impaciencia, cefalea, dificultad de concentración, disturbios en la conducta, ataque. HIPOTALAMO: hipertermia. MEDULA ESPINAL: hiperreflexia. (9)

#### 3.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el corazón son bien establecidos los efectos de la droga tanto inotrópicos como cronotrópicos, (efecto directo en el tejido regulador cardíaco, en la liberación de catecolaminas acción vagolítica periférica y estimulación medular). La taquicardia es encontrada en pacientes con intoxicación por teofilina. El incremento en el ritmo cardíaco es moderado de 3 a 16 RPM. El mecanismo de los efectos arritmogénicos producidos por la teofilina no es conocida; la liberación de catecolaminas en el suero puede ser secundaria al incremento de los niveles intracelulares de AMPc, se acepta como posible mecanismo. Reducen la circulación sanguínea y bajo ciertas condiciones pueden mejorar la circulación. (8-9)

En la circulación cerebral la aminofilina produce disminución del caudal sanguíneo cerebral, por vasoconstricción por un aumento de la resistencia periférica, que trae un descenso en la presión del líquido cefalorraquídeo, explicando el alivio de cefalea en los hipertensos. (6-9)

#### 3.3 SISTEMA RESPIRATORIO.

Es estimulante respiratorio que actúa sobre el centro bulbar respectivo, provocando un aumento en la amplitud, frecuencia y volumen minuto respiratorio, con aumento de la sensibilidad del centro respiratorio al bióxido de carbono, y como consecuencia se produce una disminución de dicho gas en el aire alveolar, por ello es utilizada en apneas del recién nacido prematuro, respiración periódica de Cheyne Stokes. (11) MUSCULO LISO: Relajación del músculo liso, Bronquios: Acción broncodilatadora, en especial en los contraídos por la histamina, cloruro de bario, pilocarpina o el shock anafiláctico. Se utiliza en asma (broncoconstricción) donde se produce un aumento en la capacidad vital, del volumen respiratorio forzado en un segundo FEC 1, cuya disminución es un signo importante de obstrucción bronquial, con alivio de la disnea como consecuencia de la broncodilatación.

Un segundo modo de acción es la inhibición de la liberación de los mediadores químicos broncoconstrictores (histamina y sustancias de reacción lenta SRS-A o LEUCOTRIENOS) de los mastocitos de los bronquios, esto ocurre en el asma como resultado de una reacción de hipersensibilidad. (8-11)

### 3.4 TRACTO DIGESTIVO:

**Estómago:** Provoca un aumento prolongado de la secreción gástrica y enzimas digestivas. **Rifón:** Es ampliamente reconocido que el uso de la teofilina como diurético ha cesado con la introducción de las tiazidas, pero su efecto es aumentando el volumen urinario; su acción diurética y salurética es por el aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio, en el túbulo proximal.

### 3.5 MUSCULO ESQUELETICO

Refuerza las contracciones del músculo esquelético mejorando la contractilidad y corrige la fatiga del diafragma en pacientes con EPOC, eso demuestra la capacidad de la teofilina para aliviar la reacción ventilatoria a la hipoxia y para aliviar la disnea, incluso en pacientes con obstrucción irreversible del flujo de aire.

## 4. FARMACOCINETICA

### 4.1 ABSORCION

La teofilina es rápida y completamente absorbida por el tracto gastrointestinal, cuando se administra en soluciones y comprimidos de liberación normal, pero en estas formulaciones se disuelve rápidamente y presentan mayor fluctuación en las concentraciones plasmáticas, incluso cuando los intervalos entre las dosis son tan sólo de 6 horas. Las formulaciones que disminuyen la velocidad de absorción proporcionan una concentración sérica más estable y permite una administración más espaciada. La velocidad de desintegración y disolución del preparado en el estómago es el principal determinante de la velocidad e integridad de la absorción.

Con cualquiera de los preparados la absorción varía de un paciente a otro, incluso en el mismo paciente, de un día al día siguiente. (9-11) La absorción de la teofilina parece que es más lenta por la noche y sigue un ritmo diurno con niveles mas altos por la mañana. (12) Combinando los tiempos de dosificación de las 11:00 hrs. AM y 11:00 hrs PM a las 5:00 hrs AM y 5:00 hrs PM respectivamente se suprime la variación circadiana por la concentración de la teofilina. (9-11)

La presencia de alimentos en el estómago modifica la liberación de la teofilina. La composición del fluido contenido en las comidas parece ser importante para un rápido incremento en el grado de la extensión de la absorción. Una comida con alto contenido de grasa, como ocurre con una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos ha sido reportada que incrementa el efecto de la teofilina. (13)

## 4.2 DISTRIBUCION

Una vez que la teofilina penetra en la circulación sistémica un 60% se une a las proteínas en el plasma; la albúmina es el mejor ligador; la unión es pH dependiente. Algunos estudios reportan que la unión a proteínas plasmática depende de la concentración sanguínea de teofilina, la unión a las proteínas se ha reportado incrementada en pacientes con asma comparado con los controles saludables. (14) Está reducida en pacientes con hipoalbuminemia, sujetos obesos posiblemente por la elevada concentración de ácidos grasos libres que desplazan a la teofilina de los sitios de captación. (15) El equilibrio entre la concentración plasmática y tisular despues de inyección IV es de 1 hora.

El volumen de distribución aparente oscila entre 0.3 a 0.7 L/Kg (30-70 del peso ideal). El volumen medio de distribución es ligeramente mayor en los recién nacidos prematuros; adultos con cirrosis hepática o acidemias o en ancianos, debido a que en ellos se reduce la unión a las proteínas. (14)

## 4.3 METABOLISMO DE EXCRECION

Es metabolizada en el hígado a 1-3 dimetil ácido úrico, 1 metil ácido úrico y 3 metilxantinas. Estos metabolitos se excretan en la orina, un 10 % en forma inalterada, en los neonatos, el 50 % se excreta en forma inalterada. (16) Edad: Desde 1 año de edad a la adolescencia es rápida; los infantes prematuros tienen una eliminación lenta debido a la inmadurez de la enzima hepática citocromo P450 y la N-dimetilación en la reacción de oxidación juega un papel menor (12).

En adultos fumadores por la inducción producida en los microsomas hepáticos por los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco y en pacientes con cirrosis hepática se necesita mayor dosificación. La vida media puede ser de 4 horas o menos.

El sexo: Es mayor la vida media y menor la eliminación en mujeres saludables que en hombres saludables por cambios en: metabolismo hepático, en la farmacocinética, de acuerdo a su estado en el ciclo menstrual; a la mitad del ciclo, la concentración de teofilina fue alta; la eliminación y vida media corta; al final del ciclo el efecto es bajo. (17)

Embarazo y neonatos: La eliminación puede alterarse durante el embarazo y el período post parto. (18) Los efectos sobre el metabolismo hepático son promovidos por factores como : edad, fumar, enfermedades, dieta e interacción con drogas.

La vida media es : en no fumadores adultos 7-9 hrs; en niños 3-5 hrs; fumadores de cigarrillos 4-5 hrs. En infantes prematuros, en pacientes con enfermedades pulmonares, hepáticas y fallo cardíaco la vida media es de 24 horas. ( 6-9-10)

## 5. EFECTOS DE ENFERMEDADES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La teofilina y la aminofilina debe ser dada con precaución en pacientes con úlcera péptica, hipertiroidismo, arritmias cardíacas y otras enfermedades cardiovasculares. En fallo cardíaco, disfunción hepática, alcoholismo crónico y fumadores, se incrementa el metabolismo y reduce su efecto. Enfermedades febriles agudas por mas de 24 horas justifica una reducción del 50% de la dosis. Hipoxia severa, cor pulmonale, enfermedades pulmonares, neonatos y gente mayor, en estas circunstancias se incrementa la concentración de teofilina en sangre, su vida media y sus efectos tóxicos. Puede disminuir su efecto por la interacción de: Cimetidina, Disulfiram, Macrólidos, Quinolonas, Dilticem y Ciprofloxacina inhibe su metabolismo. La Eritromicina aumenta su efecto inhibiendo el metabolismo hepático. Anticonceptivos orales y algunos otros anticonvulsivos pueden disminuir la dosis necesaria de teofilina. (1-4-17)

**Vacunas :** La inhibición del metabolismo hepático es posiblemente secundario a la producción de interferon, aumentando la vida media y la concentración de teofilina, según fue reportado después de la administración de las vacunas BCG y contra la influenza. (19)

## 6. USO Y ADMINISTRACION

La teofilina relaja el músculo liso, alivia el broncoespasmo estimula los efectos de la respiración, estimula el miocardio y el sistema nervioso central; disminuye la resistencia periférica de la presión venosa y causa diuresis. Aún no está claro como se ejercen estos efectos, la inhibición de la fosfodiesterasa disminuye el AMP CICLICO. Otro mecanismo es el antagonismo de los receptores de la adenocina y el de prostanglandinas sobre el calcio intracelular, lo cual ocurre con dosis altas.

La principal indicación es el alivio del broncoespasmo en el asma, bronquitis, enfisema, en la apnea del neonato, angina de pecho. En la obesidad la administración sugiere que la diferencia en el volumen de distribución, es la base ideal de teofilina en el total del peso del cuerpo que se incrementa según el grado de obesidad. (15)

La teofilina se encuentra en forma oral en dosis cada 4-6 hrs, en suero oral en 1-2 dosis diaria, en forma IV y supositorios. En asma aguda severa se utiliza aminofilina IV la cual no debe exceder de 20 ml, sino han tomado teofilina una dosis de carga 4-5 ml/kg, IV lento entre 20-30 minutos, determinada por 500 mg/kg de teofilina del peso del paciente; en la emergencia una dosis de carga es de 2.5 mg/kg IV, y una dosis de mantenimiento: en los Estados Unidos se sugiere una infusión: en niños de 6 meses a 9 años 950 mg/kg/peso, disminuirla a 750 mg/kg/peso a la hora, 390 mg/kg/peso a la hora, pacientes mayores o con Cor Pulmonale 470 mg/kg/peso a la hora, disminuir a 240 mg/kg/peso, con fallo cardíaco o enfermedad hepática 390 mg/kg/peso hora disminuir a 80 - 160 mg/kg/peso.

En el broncoespasmo agudo la vía es oral, en tabletas, cápsulas o preparaciones líquidas, los preparados de liberación sostenida no son recomendados en pacientes sin tratamiento previo con teofilina o aminofilina, en ellos debe de iniciarse en una dosis de carga 5 a 6 mg/kg de peso, y mantenerlo entre los 60 a 250 mg 4 veces diarias: niños de 6 meses a 9 años 4 mg/kg de peso cada 4 a 6 hrs. niños de 9 a 16 años y adultos fumadores 3 mg/kg de peso, cada 4 a 6 horas, adultos no fumadores 3 mg/kg de peso cada 6 a 8 horas, pacientes con Cor Pulmonale 2 mg/kg de peso cada 6 a 8 horas, en pacientes cardíacos o enfermedad del hígado 1 a 2 mg/kg de peso cada 8 a 12 horas. (5-9-10)

En EPOC: En adición a la actividad broncodilatadora aumenta más la contractilidad diafragmática, suprimiendo la fatiga del diafragma, produce un modesto mejoramiento en la percusión cardíaca, al igual que en la bronquitis crónica y enfisema. En eritrocitosis 8 mg/kg de peso diario reducen: significativamente el hematocrito, la cantidad de células rojas y la eritroproteína en suero durante 8 semanas de tratamiento en pacientes con trasplante renal. (20)

Hiposmia: Se reporta que la teofilina incrementa la actividad de los receptores al nivelar la actividad de la adenilato ciclasa, estimula los receptores olfatorios y aumenta la de sensibilidad, específicamente en la hiposmia tipo II. (21) Los ajustes posteriores de dosis deben hacerse con cautela por la cinética de eliminación dependiente de la dosis, un cambio pequeño ocasiona efectos secundarios, aunque es posible establecer la dosis definitiva, mediante la monitorización de los niveles en el suero, NO ES FACTIBLE EN LA MAYORIA DE LAS OCASIONES, y por ello debe realizarse generalmente mediante un adecuado SEGUIMIENTO CLINICO DE LOS PACIENTES con vistas a detectar los síntomas de intoxicación. Hay que tener presente que a lo largo de la historia natural de estos enfermos, acaecen circunstancias que al modificar la vida media de la teofilina obligan a reajustes transitorios. (3-5-7-10)

#### B. INTOXICACION POR TEOFILINA

Es un medicamento empleado en los procesos respiratorios que ocupa un lugar importante en la patología tóxica, representa la primera causa de convulsiones de etiología tóxica. La causa del incremento es por la introducción de preparados retard, lo que elevó las ventas de este producto entre un 30 a 100 %. La intoxicación tiene dos formas de presentarse:

1. Sobredosificación accidental en pacientes tratados crónicamente con teofilina.
2. Sobredosis aguda en adultos (intento de suicidio) o niños (accidente doméstico) .(7-9)

Encontrando también factores intrínsecos como; edad, estado de salud o enfermedad y extrínsecos : dieta, infecciones virales, fumadores, afectan la biodisponibilidad de la droga en el hígado; muchas de las reacciones adversas son debido a los efectos de uno de estos factores. (9)

La introducción de formulación de liberación prolongada o mantenida por más de 24 horas, ha complicado el control de las intoxicaciones por teofilina. La intoxicación severa no es precedida por síntomas suaves, la hipotensión es consecuencia de la inyección IV rápida de teofilina, ocasionando muertes repentinas.

El nivel terapéutico es de 10 a 20 mg/ml, mayores son niveles tóxicos, 20-30 mg/ml es toxicidad leve, (náusea, diarrea y cefalea) 30-40 mg/ml toxicidad seria, (vómitos y taquicardia) 40-50 mg/ml toxicidad grave (arritmias cardíacas y convulsiones) que pueden ser mortales. (3 7-9)

### B.1. SOBREDOSIS:

Está en evidencia que la eliminación de la teofilina depende de la dosis y de su concentración en el suero. Un pequeño cambio en la dosis causa un aumento desproporcionado en la concentración plasmática de teofilina debido a la reducción de su eliminación. (7-9-22) Es común observar manifestaciones agudas: náuseas, vómitos, diarrea, agitación, temblor, hipertonicidad, hiperventilación, arritmias supraventriculares, hipotensión, disturbios metabólicos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, demencia, psicosis tóxica, signos agudos de pancreatitis, rabdomiólisis asociado con fallo renal. (9-22)

Los pacientes se recuperan a pesar de concentraciones sanguíneas mayores de 200 mg/ml, pero ocurre fallecimiento con concentraciones menores, la severidad es correlativa con la edad, siempre se debe distinguir entre si es aguda o crónica y desde que aparecen los síntomas y disminuyan las concentraciones séricas de teofilina en una toxicidad crónica. (6-7-9-22)

### B.2. EFECTOS ADVERSOS;

**SISTEMA GASTROINTESTINAL:** (GIT) Los vómitos persistentes, la hematemesis, como efecto directo sobre la mucosa gástrica, por el trauma de vómitos fuerte o por una úlcera por estrés. A menudo los síntomas GIT, son el resultado de un efecto central o una excesiva concentración de teofilina en el suero. Los vómitos y náuseas ocurren al administrar por cualquier vía la teofilina. (PO, IV, Rectal,)

El eructo es un efecto angustioso causado por la relajación de los músculos cardiosofágicos de la boca en los adultos; en los niños se produce el reflujo gastroesofágico, el cual causa un agravamiento en el asma, por activación refleja del receptor neural del esófago distal. (7-9) Erosión esofágica o ulceración se ha reportado en pacientes que toman teofilina en tabletas mientras están acostados, sin acompañarlas por ningún fluido como: agua, jugos y otros. (13)

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** Ya mencionado en la farmacodinámica estimula a varios niveles. Las convulsiones generalizadas que ocurren en 8 pacientes, 4 de ellos mueren. (7-9) Otros síntomas reportados: náuseas, vómitos, incremento de la sensibilidad de CO<sub>2</sub> y la proporción respiratoria, bradicardia agitación, temblores, irritabilidad, cefalea, dificultades para concentración, disturbios en la conducta, hipertermia e hiperreflexia. En la función mental: algunos estudios asocian problemas del aprendizaje y conducta en niño, en especial con un IQ bajo, La consecuencia académica parece no estar afectada en pacientes asmáticos por el tratamiento en dosis apropiadas de teofilina. (23)

**SISTEMA CARDIOVASCULAR:** Arritmias, la teofilina pueden iniciar taquicardia supraventricular y contracciones prematuras; se puede asociar con varias dosis de teofilina o un nivel de teofilina en suero en rango 10-20mg/ml. Aumenta el ritmo cardíaco en el hombre. (10-26-34) Se debe al efecto directo en el tejido regulador cardíaco, la acción vagolítica periférica, estimulación de la médula central y la liberación de catecolaminas es secundaria, al incremento de los niveles intracelulares de AMPc o de hipocalcemia por la pérdida de potasio en los vómitos persistentes, son causa arritmogénica.

**EFFECTOS:** Respiratorios: Estimula el centro medular respiratorio y lo sensibiliza al incremento de CO<sub>2</sub> y la respiración volumen minuto (7-9-10-22) .

**EFFECTOS URINARIOS,** se ha reportado retención urinaria, el fallo renal, luego de la rabdomiólisis por sobre dosis de aminofilina(24)

**EFFECTOS ELECTROLITICOS:** Hipocalcemia, hipofosfatemia e hiponatremia ocurren aún en niveles terapéuticos, hiperglicemia y acidosis metabólica en sobredosis de teofilina, la hiperglicemia (secundaria a la activación de la fosforilasa hepática que incrementa los niveles celulares de la AMPc que conduce a gluconeogénesis y estimula la liberación de glucagón) causa diuresis osmótica, los vómitos persistentes empeoran la pérdida de potasio por el riñón. (9-24)

Deshidratación ocurre al incrementarse la actividad de la aldosterona, aumentando la pérdida de potasio. Las características anormales en la repolarización del ventrículo: aumento y amplitud de la onda U y depresión del segmento ST, se observa una conducción anormal, atrial y atópica ventricular que lo paraliza, la hipocalcemia se manifiesta por la debilidad del músculo esquelético, disfunción del músculo liso gastrointestinal íleo paralítico e inhabilitación del riñón por la concentración de orina que resulta en poliuria. (9-10-24)

OTROS EFECTOS; La acidosis láctica, en mujeres de 22 años, esto sugiere que la teofilina potencializa la producción láctea de algunos agentes beta adrenérgicos y aumenta el AMPc intracelular, mientras inhibe el fosfoglicerato. (25)

Hipersensibilidad: Puede ser de dos tipos: I. inmediato y IV. retardada. (26) Hematomas, salpullido, erosión con prurito, eritrodermia, dermatitis exfoliativa. Se ha reportado: dolor facial, enterocolitis necrotizante.

Síndrome de Withdraw: Los episodios de apnea principian 28 horas después del nacimiento y se incrementa en frecuencia y severidad sobre los cuatro días siguientes, le ocurre a un neonato cuya madre tomó teofilina durante el embarazo. (18-27)

#### 1. FACTORES PREVENIBLES A INTOXICACION POR TEOFILINA:

La teofilina es conocida por tener efectos tóxicos colaterales y la relación de toxicidad en la terapéutica tiene una proporción baja; su uso es cuestionado en muchos sitios. La estrategia de variación de dosis ha tratado de disminuir este problema, (6-22)

LA CONSECUENCIA CLINICA Y EL POTENCIAL DE TOXICIDAD DE LA TEOFILINA es el punto clave para entender el atributo de riesgo y beneficio. En muchos reportes de toxicidad aguda, una sobredosis intencional pudo ser la causa, siempre los factores iatrogénicos deben ser enfatizados: El 65 % de los reportes de laboratorio revelan que los niveles de teofilina no estaban tóxicos a la admisión de los pacientes. LARGARY, cree que los errores son responsabilidad de su administración el detalle de más de 10 horas de respuesta de los laboratorios a los médicos, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas, o para el ajustes de dosis, confusión de dosificación o la dosis en el departamento de emergencia, la interacción con otras drogas que simultáneamente se le administran; el desconocimiento de una prescripción previa sin conocimiento por el médico de su toxicidad. (28)

Estos errores no son tan obvios; se puede pensar que es improbable que le pasen a uno en su práctica o institución. A menudo esta clase de errores son del sistema del hospital, mas bien que del manejo médico. (28)

Los farmacólogos se han avocado a la segunda generación de cuidado en donde ellos toman una situación en el mundo real, en el laboratorio natural del cuidado del paciente, en vez de repartir con los académicos farmacocinéticos la responsabilidad.

La eficacia de una droga es consistente cuando actúa en situación controlada, es inefectiva en una situación clínica en donde varía en la manera en que ésta se prescribe. (6-10-28)



## 2. TRATAMIENTO EN LA INTOXICACION POR TEOFILINA:

Debe de iniciarse antes de las 8 horas; se inicia con un lavado gástrico. En pacientes con vómitos es innecesario inducir émesis, además de cuantificar la glucosa, gases arteriales y electrolitos en el suero, se coloca un monitor cardíaco y un cateter insertado dentro de la vejiga.

La administración intravenosa de fluidos es iniciada con una dosis suficiente manteniendo un adecuado flujo urinario, corregir el déficit de potasio.

El carbón activado en dosis de 30 a 50 mg es bien absorbido en el tracto gastrointestinal reduciendo la concentración de teofilina en suero, por medio de un fenómeno "DIALISIS GASTROINTESTINAL" indica que el carbón debe de administrarse cada 2 o 3 horas, por no más de 18 horas. Debe de administrarse solución salina y un laxante con cada dosis hasta que se encuentre carbón activado en las heces.

NO EXISTE ANTIDOTO, el tratamiento es eliminar la teofilina, por medio de administración de electrolitos, bicarbonato, antipiréticos anticonvulsivantes, antiarritmicos y betabloqueadores.

Se recomienda hemoperfusión en pacientes con niveles sanguíneos de teofilina menores de 80 mg/ml como resultado de ingestión por suicidio temprano, antes de que aparezcan problemas serios. Otros factores que intervienen en esta decisión son: edad, estado de la enfermedad, dosis de ingesta, tiempo de ingesta, estado clínico. (3-6-9).

### C. ASMA:

Se caracteriza por una respuesta de la tráquea y los bronquios a diversos estímulos que causan estrechamiento diseminado de las vías respiratorias; la anormalidad fundamental es la respuesta excesiva reversible del músculo liso traqueobronquial.

El diagnóstico se hace por la tríada: ESTRIDOR, TOS y DISNEA. Se clasifica: en el grupo extrínseco, se inicia durante la niñez y tiene variaciones estacionales y antecede una alergia ante diversos alérgenos inhalados (ATOPIA); en el grupo intrínseco inicia después de los 30 años es perenne y más grave, es habitual el estado asmático (STATUS ASTHMATICUS).

#### 1. ANATOMIA PATOLOGIA :

Los pulmones estan distendidos y no se colapsan, por la obstrucción casi total de bronquios, por tapones de moco espesos que suelen extenderse a bronquiolos terminales.

Los signos histopatológicos: hipertrofia del músculo liso bronquial, edema de la mucosa, engrosamiento de la membrana basal, y células inflamatorias de tejido submucoso, en particular eosinófilos. (3-10-29)

## 2. PATOGENESIS:

Control del sistema autónomo: el músculo liso bronquial tiene varios receptores beta adrenérgicos y su estimulación produce broncoconstricción. (10) Las catecolaminas producen efectos relajantes sobre la musculatura lisa bronquial activando la adenilciclase que estimula la producción de AMPc. Agentes colinérgicos pueden producir un aumento de GMPc, produciendo bronco espasmo. (29)

### 2.1 MEDIADORES QUIMICOS:

Las células cebadas y los basófilos localizados en la superficie de la mucosa traqueobronqueal, pueden ser activados mediante la interacción de antígenos y anticuerpos de Ig E; esta reacción causa liberación de hipersensibilidad inmediata.

Estos mediadores se dividen en: PRIMARIOS; que son liberados de las células cebadas, produciendo liberación de histamina, factor eosinófilo de anafilaxia, factor quimiotáctico de neutrofilos de la anafilaxia, kalikreina basofila de la anafilaxia y factor activador de las plaquetas.

SECUNDARIOS: Son producidos por los eventos inmunes primarios que incluyen la serotonina, prostaglandinas, tromboxanos, bradiquinina y los leucotrienos. (29)

El ácido araquidónico es un componente de la membrana celular, el cual da origen a las prostaglandinas, tramboxanos y leucotrienos.

Este ácido puede ser liberado por un número de eventos tales como: alteración de la membrana por ingreso de calcio a la célula y acción de la fosfolipasa A2, enzima que hidroliza los fosfolípidos de la membrana, la cual puede ser activada por los factores plaquetarios. (29)

La vía de la ciclooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico produce: prostaglandinas, tromboxanos y prostacilina. La prostaglandina E2 y F2 producen constricción y relajación del músculo liso respectivamente.

La vía de la lipooxigenasa conduce a la formación de leucotrienos de los cuales C4, D4 y E4 son conocidos como los que anteriormente fueron denominados sustancia lenta de la anafilaxia.

El leucotrieno C4 y D4 es cuatro veces mas potente que la histamina en producir constricción en el tejido bronquial humano y se ha demostrado que produce aumento en la secreción de moco.

El leucotrieno B4 es un factor quimiotáctico leucocitario potente. Los eosinofilos secretan por lo menos tres sustancias que pueden estar involucradas en la hipersensibilidad inmediata: histamina, arilsulfatasa y fosfolipasa B. Estas sustancias que se liberan aumentan el daño a nivel del epitelio bronquial.

El factor activador de las plaquetas (mediador lipídico) produce una respuesta excesiva bronquial por la interacción de los eosinófilos estimulando su adhesión a las células endoteliales vasculares y potente estimulador de la liberación de los mediadores.

### 3. MANIFESTACIONES CLINICAS:

Se inicia con tos no productiva y estridor, luego opresión torácica y disnea, los ataques son de noche y durante el sueño, se anuncia la tos productiva, expectoración de moldes y tapones mucosos al terminar los ataques. En algunos pacientes: la hiperapnea, risa o ejercicio inducen broncoconstricción.

Cerca del 10 % de asmáticos presentan una tríada particular: BRONCOESPASMO, POLIPOS NASALES y SENSIBILIDAD A ASPIRINA. Debe de diferenciarse el broncoespasmo de la insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar y bronquitis crónica.

### 4. TRATAMIENTO:

Se divide en dos fases : ataque agudo y de conservación. Simpatomiméticos : la adrenalina por su acción beta adrenérgica y estimulante de los receptores alfa, en dosis por vía subcutánea 0.2 a 0.5 ml en solución 1 : 1000. Isoproterenol con efecto beta adrenérgico potente y selectivo. Las metilxantinas: como la teofilina, produce una inhibición de la fosfodiesterasa, refuerza la contractilidad diafragmática y bloqueo de receptores de adenosina. Corticosteroides: Estabilizan las membranas lisosómica celular, reduce el almacenamiento de histamina y restaura la respuesta de leucocitos y músculo liso de vías respiratorias a los agonistas beta. Su acción principal es inhibir la respuesta nflamatoria celular tardía; sus complicaciones son: úlcera péptica reactivación de la tuberculosis, hipertensión, diabetes y cataratas.

#### 10.4.1 EL TRATAMIENTO DEL ATAQUE ASMATICO AGUDO:

Cada programa terapéutico debe de individualizarse; deberá iniciarse con teofilina o una aminasimpaticomimética, si se agrava se le administra aminofilina IV, controlado con oxígeno y fisioterapia. Si no responde hospitalizarlo y tratarlo con corticosteroides.

El tratamiento a largo plazo se basa en criterios clínicos y objetivos similares a los del ataque agudo.

## VI. METODOLOGIA

## A.- TIPO DE ESTUDIO:

Observacional descriptivo prospectivo.

## B.- SUJETO DE ESTUDIO:

Pacientes con crisis asmática, que acudieron espontáneamente a la emergencia de adultos, y fueron tratados con aminofilina endovenosa y presentaron manifestaciones clínicas de intoxicación por teofilina.

## C.- MUESTRA

Es un estudio observacional descriptivo-prospectivo por un periodo de tres meses ( 3 meses), entre el 11 de diciembre de 1995 y el 11 de marzo de 1996, obteniendo 119 casos para estudio.

## D.- CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con crisis asmática.
- Pacientes mayores de 14 años de edad.
- Pacientes a los que se les administró teofilina (aminofilina) endovenosa en dosis de carga y mantenimiento, en la Emergencia de Medicina Interna de Adultos.
- Pacientes con signos y síntomas de intoxicación por teofilina.

## CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes menores de 13 años de edad.

## E.- RECURSOS :

## 1. MATERIALES:

## a. FISICOS:

- Emergencia de adultos del Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.
- Boleta de recolección de datos.
- Computadora.

## 2. HUMANOS:

- Médicos Residentes.
- Personal de enfermería.
- Estudiantes de Medicina, Internos y externos.

## F. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION		TIPOS DE VARIABLES
	Conceptual	Operacional	
Edad	Tiempo que transcurre, desde el nacimiento.	Tiempo en años del paciente.	Cuantitativa.
Amino- filina.	Combinación de sales de etilendiamina y teofilina.	Concentración de teofilina a administrar.	Cuantitativa
Dosis	Toma de cualquier droga que se da al enfermo cada vez.	Dosis calculada de aminofilina en esquema de carga y mantenimiento.	Cuantitativa
Intoxi- cación.	Conjunto de efectos adversos producidos por cualquier sustancia en el organismo.	Efectos de teofilina en: S.G.I. S.N.C. S.C.V.	Cualitativo.
Antece- dentes	Circunstancia anterior que sirve para determinar hechos posteriores.	Hábitos, enfermedades y forma de prescripción de teofilina.	Cualitativo.

=====

## G. PLAN PARA LA RECOLECCION DE LOS DATOS.

La ejecución de la investigación se realizó del 11 de diciembre de 1995 al 11 de marzo de 1996. En la Sala de Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios,

Se esperó el ingreso de pacientes con crisis asmática las 24 horas, iniciando con la explicación del estudio a realizar, previa autorización por los pacientes en forma voluntaria.

Se procedió al interrogatorio para llenar la boleta de recolección de datos, en dos etapas: la primera al iniciar el tratamiento con teofilina intravenosa. La segunda etapa previo al egreso del paciente de la sala de emergencia de adultos del hospital; de los cuales se encontraron un total de 119 pacientes con clínica de intoxicación por teofilina.

Los datos descritos en el estudio son, edad, sexo, antecedentes médicos, hábitos de fumar y alcohol, historia de fiebre, uso de teofilina, tiempo, dosis, forma de prescripción, esquema de tratamiento administrado en la emergencia, dosis inicial y total, sintomatología (signos y síntomas) referidos después de la administración de teofilina, cada uno de los cuales debe ser analizado e individualizado en el tratamiento y uso de teofilina en pacientes con crisis asmática. No se toman en cuenta hábitos: dietéticos y deportes por ser variada la información obtenida para su interpretación.

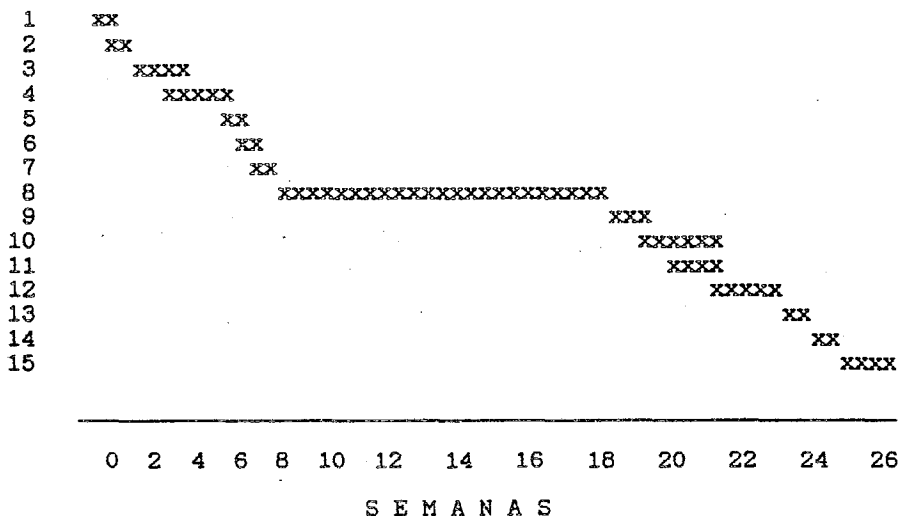
## H. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

El objetivo de la investigación es describir los antecedentes de los pacientes con crisis asmática tratados con aminofilina intravenosa y con clínica de intoxicación por teofilina.

Iniciando el estudio con la explicación a cada uno de ellos del estudio y la autorización verbal para el INTERROGATORIO y formar parte de la muestra del estudio, sin interferir en la conducta y tratamiento de cada uno de los pacientes.

## I. GRAFICA DE GANTT

## ACTIVIDADES



## ACTIVIDADES

1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación de material bibliográfico.
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con el asesor y el revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de investigación de la institución donde se efectuará el proyecto.
6. Aprobación del proyecto por coordinación de tesis.
7. Diseño del instrumento para recabar la información.
8. Ejecución del trabajo de campo.
9. Procesamiento de los datos, elaboración de tablas y gráficas
10. Análisis y discusión de resultados.
11. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
12. Presentación del informe final para correcciones.
13. Aprobación del informe final.
14. Impresión del informe final y trámites administrativos.
15. Examen público.

## VII. PRESENTACION DE RESULTADOS

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
 EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
 DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 1

## EDAD Y SEXO

EDAD	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
14 - 25	19	16.0	7	5.9	26	21.9
26 - 35	25	21.0	6	5.3	31	26.3
36 - 45	14	11.8	4	3.3	18	15.1
46 - 55	13	10.9	4	3.3	17	14.2
56 - 65	18	15.1	3	2.5	21	17.6
66 - 75	3	2.5	1	0.8	4	3.3
76 - 85	1	0.8	1	0.8	2	1.6
TOTAL	93	78.1	26	21.9	119	100.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos (anexo No. 1)



ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 2

## ANTECEDENTES MEDICOS

ANTECEDENTES	CASOS	PORCENTAJE
GASTRITIS.	99	83.2
OBESIDAD.	98	82.4
HISTORIA DE FIEBRE.	68	57.1
HIPERTENSION.	24	20.2
I C C.	5	4.2
DIABETES.	4	3.3
CONVULSIONES.	4	3.3
CIRROSIS.	2	1.6
I R C.	2	1.6

FUENTE: Boleta de recolección de datos. (anexo No. 1)

7

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 3

## HABITOS

HABITOS	CASOS	PORCENTAJE
FUMAR	35	29.4
ALCOHOL	29	24.4

FUENTE: Boleta de recolección de datos. (anexo No. 1)

CUADRO No. 4

## EXAMEN FISICO DE INGRESO

SIGNOS	ESCALA	CASOS	PORCENTAJE
F C .	- 120 X '	88	73.9
	+ 120 X '	31	26.1
F R .	- 28 X '	109	91.6
	+ 28 X '	10	8.4
PA / MAX.	- 110 MmHg.	22	18.5
	120 MmHg.	73	61.3
	+ 120 MmHg.	24	20.2
PA / MIN.	- 70 MmHg.	12	10.1
	80 MmHg.	82	68.9
	+ 90 MmHg.	25	21.0
TEMPERATURA	- 37.5 C.	109	91.6
	+ 37.6 C.	10	8.4

FUENTE: Boleta de recolección de datos (anexo No. 1)

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
 EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
 DICIEMBRE - MARZO DE 1996

## CUADRO No. 5

## ANTECEDENTES DEL USO DE TEOFILINA

TEOFILINA	ESCALA	CASOS	PORCENTAJE
ANTECEDENTE	PRESENTE	109	91.6
TIEMPO	- 5 ANOS	72	60.5
	+ 6 ANOS	47	39.5
DOSIS DIARIA	- 300 Mgs.	99	83.2
	+ 300 Mgs.	20	16.8
FORMA	AUTOMEDICADA	41	34.5
	PRESCRITA	78	65.5

FUENTE: Boleta de recolección de datos. (anexo No. 1)

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
 EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
 DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 6

## TRATAMIENTO DE TEOFILINA INTRAVENOSA.

TEOFILINA	CASOS	PORCENTAJE
DOSIS DE TRATAMIENTO: ATAQUE + MANTENIMIENTO.	23	19.4
MANTENIMIENTO SIN ATAQUE.	96	80.6
DOSIS INICIAL: ( 1 AMP. = 240 Mgs.)		
- 240 Mgs.	10	8.4
240 Mgs.	53	44.6
- 480 Mgs.	17	14.3
480 Mgs.	32	26.8
+ 480 Mgs.	7	5.9
TIEMPO:		
- 60 MINUTOS.	23	19.3
+ 60 MINUTOS.	96	80.7
TRATAMIENTO DOSIS TOTAL:		
- 240 Mgs.	3	2.5
240 Mgs.	47	39.5
- 480 Mgs.	11	9.2
480 Mgs.	39	32.8
+ 480 Mgs.	19	16.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos .(anexo No. 1)

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
 EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
 DICIEMBRE - MARZO DE 1996

## CUADRO No. 7

## SINTOMATOLOGIA CLINICA POST-ADMINISTRACION DE TEOFILINA

SIGNOS Y SINTOMAS	CASOS	PORCENTAJE
PALPITACIONES	119	100.0
TEMBLOR	119	100.0
CEFALEA	119	100.0
NAUSEA	114	95.8
DESHIDRATAACION	105	88.2
DIAPORESIS	75	63.0
TAGUICARDIA	59	49.6
HIPERTERMIA	56	47.0
AGITACION	54	45.4
TEMOR	44	37.0
ANSIEDAD	35	29.4
DOLOR ABDOMINAL	33	27.7
VOMITOS	29	24.4

FUENTE: Boleta de recolección de datos. (anexo No. 1)

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
 EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
 DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 8

## CLASIFICACION CLINICA POR SINTOMATOLOGIA

CLASIFICACION CLINICA POR SINTOMATOLOGIA		CASOS	PORCENTAJE
I. LEVE	PALPITACIONES TEMBLOR CEFALEA	57	47.9 %
II. MODERADA ( + I )	NAUSEA DESHIDRATAACION DIAFORESIS	33	27.7 %
III. SEVERA ( + II )	TAQUICARDIA HIPERTERMIA AGITACION TEMOR ANSIEDAD DOLOR ABDOMINAL VOMITOS	29	24.4 %

FUENTE: Boleta de recolección de datos. (anexo 1.)

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
EMERGENCIA MEDICINA INTERNA DE ADULTOS  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS  
DICIEMBRE - MARZO DE 1996

CUADRO No. 9

## CLASIFICACION CLINICA Y ANTECEDENTES MEDICOS

ANTECEDENTES MEDICOS	TOTAL Y %	CLASIFICACION CLINICA DE INTOXICACION POR TEOFILINA		
		I LEVE	II MODERADA ( + I )	III SEVERA ( + II )
AUTOMEDICACION	41 100%	5 12.2 %	8 19.5 %	28 68.3 %
FUMAR	35 100%	11 31.3 %	12 34.3 %	12 34.3 %
ALCOHOL	29 100%	6 20.7 %	13 44.8 %	10 34.5 %
HISTORIA DE FIEBRE	68 100%	17 25.0 %	20 29.4 %	31 45.6 %
OBESIDAD	98 100%	27 27.6 %	40 40.8 %	31 31.6 %
HIPERTENSION ARTERIAL	24 100%	4 16.6 %	4 16.6 %	16 66.7 %
TRATAMIENTO IV. DOSIS DE ATAQUE + MANTENIMIENTO	23 100%	5 21.7 %	6 26.1 %	12 52.2 %

FUENTE: Boleta de recolección de datos. ( anexo No. 1 )

## VIII. DESCRIPCION DE RESULTADOS:

## CUADRO No.1

Presenta la distribución por grupo etareo y sexo de los 119 pacientes con intoxicación clínica por teofilina, es notorio que el rango femenino de 26-35 años es el más afectado y en el masculino es de 14-25 años. La distribución porcentual según el sexo en este estudio, demuestra una proporción mayor de mujeres (78.1 % = 93 casos.) atendidas en la emergencia.

## CUADROS No. 2 Y 3

Dentro de los antecedentes médicos de los pacientes se aprecian: Gastritis en un 83.2 % (99 casos). Obesidad 82.4 % (98 casos) Historia de Fiebre 57.1 % e Hipertensión Arterial en un 20.2 %.

Entre los hábitos el tabaquismo es referido en un 29.4 % de los pacientes, y la ingesta de alcohol en un 24.4 % (29 casos).

## CUADRO No. 4

En el examen físico de ingreso encontramos que el 73.9 % de los casos ingresan con una frecuencia cardíaca menor de 120 latidos por minuto. El 91.6 % (109 casos) con frecuencia respiratoria menor de 29 x'.

El 61.3 % con una presión arterial máxima de 120 MmHg. y el 68.9 % con una presión arterial mínima de 80 MmHg. Se cuantifica fiebre en 8.4 % (10 casos) antes de iniciar el tratamiento.

## CUADRO No. 5

Entre los antecedentes del uso de aminofilina referidos por los pacientes en estudio encontramos: Un 91.6 % (109 casos) se encuentran tomando aminofilina por via oral antes de llegar a la emergencia con crisis asmática, de ellos el 60.5 % (72 casos) tienen menos de 5 años de hacerlo.

La dosis diaria referida por el grupo de estudio es de menos de 300 Mgs. en un 83.2 % . En cuanto a la forma en que se inicia el tratamiento de aminofilina se observa el 34.5 % (41 casos) se automedican.



## CUADRO No. 6

Dentro de las características del tratamiento de teofilina intravenosa, se encuentra que de acuerdo al esquema de tratamiento inicial el 80.6 % recibieron dosis de mantenimiento sin dosis de ataque y al 19.4 % les administraron dosis de ataque + mantenimiento.

La dosis al inicio del tratamiento en un 44.6 % de los pacientes es de 240 Mgs. (una ampolla)

En cuanto al tiempo de administración, se encontró que un porcentaje del 19.3 %, recibieron la dosis respectiva en menos de 60 minutos.

La dosis total de aminofilina intravenosa administrada durante el tratamiento es de 240 Mgs. (una ampolla) de teofilina intravenosa, que representan un porcentaje del 39.5 % del total de pacientes.

## CUADRO No. 7

Los signos y síntomas referidos despues de la administración de teofilina intravenosa en el estudio se encuentran: temblor, palpitaciones y cefalea en un 100.0 % ( 119 casos). náusea 95.8 %, deshidratación (88.2 %), diaforesis (63.0 %), taquicardia (49.6 %). hipertermia 47.0 %, agitación (45.4%) temor 37.0 %, ansiedad 29.4%, dolor abdominal en un 27.7 % y vómitos en 24.4 % .

## CUADRO No. 8

La clasificación según la sintomatología de intoxicación por teofilina se encuentra así: un 47.9 % ( 57 pacientes) con intoxicación leve, con intoxicación moderada 27.7 % (33 pacientes) y un 24.4 % (29 casos) intoxicación severa.

## CUADRO No. 9

Se observó que los antecedentes médicos en intoxicación por teofilina y su clasificación clínica se encuentran en:

El Nivel Severo: la automedicación en un 68.3 %, la hipertensión arterial en un 66.7 %, la forma de tratamiento intravenoso de ataque con un 52.2 % y la historia de fiebre en un 45.6 %. El fumar (34.5 %), la ingesta de alcohol (34.3 %) y la obesidad (31.6 %).

Nivel Moderado: alcohol ( 44.6 %) y obesidad (40.8 %).

Nivel Leve: el tabaquismo (31.3 %) y la obesidad (27.6 %)

PROPIEDAD DE LA INSTITUCIÓN DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
SILVA

## IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

El trabajo se realizó entre los meses de Diciembre de 1995 y Marzo de 1996, con una muestra de 119 pacientes con diagnóstico de crisis asmática y clínica de intoxicación por teofilina.

Para un análisis adecuado de los 119 casos se clasificaron clínicamente por los signos y síntomas presentados secundario a la administración de teofilina intravenosa y que son reportados en la literatura en :

- I. o Leve : Palpitaciones, temblor y cefalea.
- II. o Moderada : Los anteriores + náusea , deshidratación y diaforesis.
- III. o Severa : Los anteriores + taquicardia, hipertermia, agitación, temor, ansiedad, dolor abdominal y vómitos,

De los 119 casos estudiados se encontró un 47.9 % ( 57 casos) con intoxicación leve; moderada un 27.7 % y un 24.4 %, ( 29 pacientes) con un nivel de intoxicación severa.

Las mujeres son afectadas, en un porcentaje de 78.3 %, del total de pacientes estudiados, en especial entre el rango comprendido de los 26-35 años. Debemos tomar en cuenta que los hombres por ser trabajadores son referidos o consultan al seguro social, y las amas de casa al sector público.

En cuanto a los antecedentes médicos afectan a un porcentaje de el total de pacientes estudiados (119 casos): La obesidad (82.4 %) es un antecedente importante para definir la dosis según el peso corporal de cada paciente (15), en el tratamiento de ataque o de mantenimiento; la historia de fiebre (57.1 %). La literatura reporta que la historia de enfermedades febriles agudas justifican una reducción del 50 % de la dosis de teofilina, (7-9-22) ambos antecedentes son importantes para el tratamiento en pacientes con crisis asmática y para evitar su intoxicación.

Dentro de los hábitos, fueron referidos: el fumar (29.4 %) y la ingesta de alcohol (24.4 %). En ambos casos es necesaria una mayor dosificación y observación durante el tratamiento para readecuar la dosis, dependiendo de la respuesta de los pacientes y su sintomatología clínica.

De los 119 pacientes estudiados el 91.6 % se encuentran en tratamiento con teofilina antes del ingreso a la sala de emergencia, de ellos el 34.5 % (41 casos) se automedican, con dosis no referidas al ingreso a la sala de emergencia; es importante reconocer que la eliminación de la teofilina depende de la dosis. Un cambio en la dosis causa un aumento desproporcionado en la concentración plasmática de la teofilina debido a la reducción de su eliminación. (7-9-22)

El tratamiento que recibieron en la emergencia los pacientes con crisis asmática es: un 80.6 % con una dosis de Mantenimiento sin dosis de ataque (0.5 Mg/Kgs) de teofilina intravenosa. La dosis inicial (44.6 %) y la dosis total (39.5 %) de teofilina intravenosa utilizada en los pacientes estudiados se describe en una conducta de 240 mgs de teofilina (una ampolla), durante su estancia en la sala de emergencia.

Recordando que las dosis (ataque o mantenimiento) de teofilina se deben calcular por el peso corporal de cada paciente y no por la utilización de una ampolla de determinada concentración de teofilina, la dosis es importante para no intoxicar a los pacientes con este tipo de tratamiento.

La sintomatología (signos y síntomas) presentada por los pacientes en el estudio, luego del tratamiento con teofilina intravenosa es: palpitaciones, temblor y cefalea en un 100.0 % (119 casos), náusea (95.8 %), deshidratación 88.2 %; diaforesis 63.0 %; taquicardia 49.6 %; agitación 45.4 %; dolor abdominal 27.7%; vómitos 24.4 %. Los efectos indeseables se observan cuando se sobrepasan los niveles terapéuticos. Entre las manifestaciones agudas encontramos: náusea, vómitos, agitación, temblor, taquicardia y cefalea, (9-22) los cuales se correlacionan con los encontrados en el estudio.

Según la clasificación clínica de intoxicación y los antecedentes médicos en intoxicación por teofilina se describen:

- I o Leve: El fumar 31.3 %, la obesidad 27.6 %, y la historia de fiebre 25 %.
- II o Moderado: El alcohol 44.8 %, la obesidad 40.8 % y el fumar 34.3 %.
- III o Severo: La automedicación 68.3 %, la hipertensión arterial 66.7 % y el esquema de tratamiento intravenoso de teofilina de ataque en un 52.2 %.

Son antecedentes que están presentes en el estudio y que comparados con la clínica afectan y predisponen a una intoxicación por teofilina, es por ello importante el estudio de casos y controles, en especial con niveles séricos de teofilina, para establecer si los pacientes con tratamiento de teofilina intravenosa, durante las crisis asmáticas están predispuestos a intoxicarse.

## X. CONCLUSIONES

- 1.- Se estudiaron 119 casos con crisis asmática y clínica de intoxicación por teofilina.
- 2.- El 47.9 % (57 casos) presentaron intoxicación leve.
- 3.- Un 27.7 % (33 casos) presentaron intoxicación moderada.
- 4.- El nivel de intoxicación severa es el 24.4 % (29 casos) del total de 119 pacientes estudiados.
- 5.- El rango de edad más afectado es 26 - 35 años en un 26.3 %.
- 6.- El sexo femenino es afectado en una proporción del 78.3 % .
- 7.- Los antecedentes médicos en el estudio se describen según el nivel de intoxicación por clínica en:
  - I. o Leve : Fumar 31.3 %, obesidad 27.6 %, e historia de fiebre 25 %.
  - II. o Moderada: Alcohol 44.8 %, obesidad 40.8 % y fumar 34.4 %.
  - III. o Severa : Automedicación 68.3 %, hipertensión arterial 66.7 % y esquema de tratamiento con dosis de ataque 52.2 %.
- 8.- El 91.6 % de los pacientes ingresan a la emergencia con dosificaciones propias de aminofilina por vía oral.
- 9.- El 34.5 % de los pacientes se automedican. (41 casos)
- 10.- El esquema de tratamiento empleado en un 80.6 % es la dosis de mantenimiento a 0.5 Mgs/kgs de teofilina intravenosa.
- 11.- Se utilizó una dosis de teofilina inicial (44.6 %) y una dosis total (39.5 %) de 240 mgs, (una ampolla) para el tratamiento de los pacientes.

## XI. RECOMENDACIONES:

- 1.- Realizar un interrogatorio cuidadoso en los pacientes asmáticos, en especial antes de que se les administre una terapia broncodilatadora de teofilina intravenosa.
- 2.- Realizar mediciones de niveles sanguíneos de teofilina en pacientes asmáticos, tratados ambulatoriamente y durante el tratamiento de las crisis asmáticas en la sala de emergencia.
- 3.- Concientizar al paciente asmático acerca del riesgo que conlleva la automedicación de teofilina.
- 4.- Profundizar en el estudio de los factores de riesgo y la sintomatología clínica de los pacientes asmáticos a la intoxicación por Teofilina.
- 5.- Implementar o fortalecer el plan educacional que se le ofrece a los pacientes asmáticos.

## XII. RESUMEN

## TITULO:

## ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA.

Estudio observacional descriptivo - prospectivo de 119 pacientes con crisis asmática, que presentaron clínica de intoxicación por teofilina en la Emergencia de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de diciembre de 1995 a marzo de 1996.

Se realizó por medio de un interrogatorio, para llenar una boleta de recolección de datos (anexo No. 1) a pacientes con crisis asmática al inicio y antes del egreso de la sala de emergencia, recabando información para describir los antecedentes médicos de los pacientes, los cuales se relacionan a intoxicación por teofilina, así como la sintomatología referida luego de la terapia con teofilina.

Los 119 pacientes con intoxicación clínica por la administración intravenosa de teofilina, se dividieron de acuerdo a los signos y síntomas en Nivel LEVE: palpitaciones, temblor y cefalea. MODERADO: Los anteriores más náusea, deshidratación y diaforesis, SEVERA : Todos los anteriores más taquicardia, temor, hipertermia, agitación, ansiedad, dolor abdominal y vómitos.

La distribución de la población en estudio según el sexo se observó una proporción del 78.1 % en el sexo femenino, según el grupo etareo el rango comprendido entre los 26 - 35 años con un porcentaje del 26.3 % .

Se describe de la población estudiada antecedentes médicos como: obesidad ( 82.4 % ), historia de fiebre ( 57.1 % ), hipertensión arterial 20.2 %; además el tabaquismo en el 27.5 % y un 34.5 % se automedican.

Dentro de la sintomatología después de la terapia con teofilina intravenosa están: (síntomas y signos) palpitaciones, temblor y cefalea en un 100.0 % (119 casos) náusea 95.8 %, deshidratación 88.2 %, taquicardia 49.6 %, dolor abdominal 27.7 % y vómitos 24.4%. Estos efectos colaterales se presentan cuando se sobrepasa la dosis terapéutica de teofilina .

Según la clasificación clínica de intoxicación se describen: LEVE 47.9 % (57 casos). MODERADA 27.7 % (33 casos) y SEVERA el 24.4 % (29 casos).

Según la clasificación clínica de intoxicación por teofilina se describen los antecedentes médicos encontrados en el estudio:

Leve : Fumar, obesidad e historia de fiebre.  
Moderado : Alcohol, obesidad y el fumar.  
Severo : Automedicación, hipertensión arterial y dosis intravenosa de ataque.

Es importante realizar estudios con determinaciones de los niveles terapéuticos y tóxicos, de las concentraciones sanguíneas en pacientes asmáticos con tratamiento de teofilina intravenosa y analizar los antecedentes médicos y la clasificación clínica descrita en el presente estudio.

## XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Svedmyr, N.m, Simnsson, B.G- Drogas en el tratamiento del asma. *Pharmac. Ther. B.*, 3:397-440, 1978
2. Jose Manoel Jansen, Glaudia Zanetti, Teofilina de acción prolongada en EPOC. *Jornal de Pneumonia*. 13(2):71-77 febrero 1987.
3. M. Perpina y E. Morcillo. Tratamiento de la obstrucción crónica al flujo aereo. *Información Terapéutica de la Seguridad Social*. Vol 11-No.2 febrero 1987.
4. Bertrabn G Katzung, *Farmacología Básica y Clínica*. Manual Moderno, 4 edición, 1991
5. CINEMI, Teofilina de Liberación Sostenida, *Inf Ter Segur Soc*. Vol 8-No. 5 (99-102) Enero 1990.
6. Weinberg NS: The relation of medical problem solving and therapeutic efforts to dissens categories. *QRB* 15;266-272,1989.
7. Elliot F. Ellis, M.D . Toxicidad de la Teofilina. *J, Allergy Clin Immunol*. 76:297-301,1985 .
8. Goodman y Gilman. *Las bases farmacologicas de la terapéutica*. Séptima edición, Editorial panamericana Pags ,561-571.
9. Miceli J.N Clay B, Flerachman L.E, et al. The pharmacoknetics of severe theophylline intoxication *dePharmacol, Ther* 1980,1:16
10. Rodas, Acevedo. *Intoxicación aguda por metilxantinas tesis*. FCM, julio 1994. ( 7-27)
11. Seablon JEM, et al. Cafeína y teofilina en apnea neonatal. *Arch Dis Child* 1992: 67:425-8
12. Jackson SHD, et al, Is circardian in theophylline absorption during chronic dosing with a slow release theophylline preparation and the effect of cloc time of dosing . *Br.J.Clin Pharmacol* 1988 26: 73-7.
13. Juan D. et al, Impairment of theophylline clearacen by a hipocaloric low-protein diet in chronic obstructive pulmonary disease. *The Drug Monit*.12: 111-14 .
14. Connelly TJ, et al.Characterization of theophylline binding to serum proteins in pregnat women. *Clin. Pharmacol Ther* 1990: 47: 68-72.

15. Visram N. et al. Theophylline loading dose in obese patients. Clin Pharm 1987 6:188-9.
16. Anonymous. Use of theophylline in infants. F D A Drug Bull 1985: 15:16:17.
17. Bruguierolle B. et al. Influencia del ciclo menstrual en la farmacocinética en asmáticos. Eur J Clin Pharmacol 1990: 39: 59-61
18. Greemberger PA. Patterson R. El tratamiento del asma durante el embarazo y la lactancia. Clin Rev Allergy 1987 5:317-25.
19. Winstanley PA, et al, Lack of effect of highly purified subunit influenza vaccination on theophylline metabolism. Br Clin Pharmacol 1985: 20:47-53.
20. Bakris GI. et al. Effect of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and patients with erythrocytosis after renal transplantation. New Engl J Med 1990 323: 86-90.
21. Henhin RI. Hyposmia in woman with asthma and allergic rhinitis. JAMA 1991: 266:583.
22. Aitken ML. Martin TR. Life-threatening theophylline is not predictable by serum levels. Chest 91:10-14 1987.
23. Lindgren S, et al, Does asthma or treatment with theophylline limit children's academic performance. N Engl J Med 1992. 327: 926:30.
24. Owen CR. Tannenbaum R. Retención urinaria inducida por teofilina, Ann Intern Med 1981: 94:212-13.
25. Braden GL. et al. Acidosis láctica asociada con el tratamiento de broncoespasmo agudo. New Engl Med 1985:313:890-1.
26. Gibb WRG. Delayed-type hypersensitivity to theophylline/aminophylline. Lancet 1985 1: 49.
27. Horowitz DA, et al, Apnea associated with theophylline withdrawal in a term neonate. Am J Dis Child. 1982 136: 73-74.
28. Schiff GD. Hegde HK, et al. Inpatient theophylline toxicity: Preventable factors. Ann Int Med. 114:748-53. 1991.
29. Wyngaarden y Smith, Cecil tratado de medicina interna. 18 edición, vol 1 461-471.



## XIV. ANEXO N o. 1

ANTECEDENTES MEDICOS EN INTOXICACION POR TEOFILINA  
BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

ASMA \_\_\_ 1. SI 2. NO TIEMPO DE EVOLUCION \_\_\_\_\_ (AÑOS)

NUMERO DE CASO: \_\_\_\_\_

## DATOS GENERALES:

EDAD: \_\_\_\_\_ AÑOS. SEXO \_\_\_\_\_ FECHA DE INGRESO: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ .

1. FEM 2. MASC MES DIA AÑO

OCUPACION: \_\_\_\_\_ RESIDENCIA ACTUAL: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES MEDICOS: 1. SI 2. NO

DIABETES.	___	HTA.	___
CONVULSIONES.	___	CIRROSIS.	___
ICC.	___	IRC.	___
OBESIDAD.	___	GASTRITIS.	___
IRA.	___	OTROS.	___ (ESPECIFICAR)

HISTORIA DE FIEBRE 24 HORAS ANTES DEL INGRESO: \_\_\_\_\_

HABITOS 1. SI 2. NO

FUMA. \_\_\_ SI SI. CIGARRILLOS DIA: \_\_\_\_\_ TIEMPO \_\_\_\_\_ (AÑOS)

ALCOHOL. \_\_\_ SI SI, CUANTO DIA \_\_\_ ONZAS, TIEMPO \_\_\_\_\_ (AÑOS)

## ANTECEDENTES DEL USO DE TEOFILINA:

TOMA TEOFILINA \_\_\_\_\_ TIEMPO EN \_\_\_\_\_ AÑOS.

DOSIS: \_\_\_\_\_ (MGS/DIA) FORMA DE PRESCRIPCION: \_\_\_\_\_

1. AUTOMEDICAD 2. PRESCRITA

USO DE OTROS MEDICAMENTOS: \_\_\_ SI SI, CUALES: \_\_\_\_\_

SEGUNDO DIAGNOSTICO DE EGRESO: \_\_\_\_\_.

## EXAMEN FISICO:

FC \_\_\_ X' FR \_\_\_ X' PA \_\_\_ / \_\_\_ T \_\_\_ . \_\_\_ CENT.

PESO: \_\_\_\_\_ (LIBRAS)

## TRATAMIENTO DE TEOFILINA INTRAVENOSA (DOSIS IV)

TIPO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_ 1. ATAQUE 2. MANTENIMIENTO

1. DOSIS \_\_\_\_ (MGS) TIEMPO EN ADMINISTRAR: \_\_\_\_ (MINUTOS)

2. DOSIS \_\_\_\_ (MGS) TIEMPO EN ADMINISTRAR: \_\_\_\_ (HORAS)

ADMINISTRADO / ORDENADO POR: \_\_\_\_

1. RECIDENTE. 2. INTERNO. 3. EXTERNO. 4. ENFERMERIA.

TRASFERIDO A OTRO SERVICIO: \_\_\_\_ 1. SI 2. NO

USO DE SALBUTAMOL: \_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_ MGS. NUMERO DE NEBULIZADAS: \_\_\_\_

USO DE ESTEROIDES: \_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_ MGS. USO DE OTRO MEDICAMENTO: \_\_\_\_

## SINTOMATOLOGIA REFERIDA DESPUES DE LA ADMINISTRACION:

NAUSEAS. ____	CEFALEA. ____	DESHIDRATACION. ____
VOMITOS. ____	ANSIEDAD. ____	DOLOR ABDOMINAL. ____
TEMBLOR. ____	DIAFORESIS. ____	HIPERTERMIA. ____
AGITACION. ____	PALPITACIONES. ____	TAQUICARDIA. ____
TEMOR. ____	ARRITMIAS. ____	PANICO. ____
OTROS: ____		

## TRATAMIENTO DE EGRESO:

TEOFILINA: \_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_ MGS

SALBUTAMOS: \_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_ MGS.

ESTEROIDES: \_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_ MGS.

FECHA DE EGRESO: \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ \_\_\_\_

MES DIA AÑO.

FORMA DE EGRESO: \_\_\_\_

1. VIVO.
2. MUERTO.