

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

INTOXICACION AGUDA POR METILXANTINAS (TEOFILINA)
EN PACIENTES CON CRISIS AGUDA DE ASMA, DETERMINADA
POR DOS METODOS: PLASMATICO Y SALIVAL.

ESTUDIO OBSERVACIONAL-DESCRRIPTIVO DE 30 PACIENTES
ASMÁTICOS TRATADOS CON AMINOFILINA ENDOVENOSA EN
EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
ROOSEVELT, MARZO - MAYO 1994, GUATEMALA.

PRESENTADA A LA HONORABLE JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LIGIA MARIA RODAS ACEVEDO

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, JULIO DE 1994.

PROGRAMA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
05
+(7034)

HOSPITAL ROOSEVELT

AREA DE SALUD GUATEMALA SUR

TELEFONOS: 713384 - 713387

Guatemala, C. A.

DIRECCION CABLEGRAFICA

"HOSPVELT"

Al contestar el presente oficio sírvase
hacer referencia al

No. _____

Guatemala, 5 de Julio de 1,994

Doctor
OCTAVIO FIGUEROA AGUILAR
Director Médico
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Figueroa:

De la manera más atenta me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que fué revisado el Trabajo de Tesis titulado "INTOXICACION AGUDA POR METILXANTINAS (TEOFILINA) EN PACIENTES CON CRISIS AGUDA DE ASMA, DETERMINADA POR DOS METODOS: PLASMATICO Y SALIVAL", de la Br. LIGIA MARIA RODAS ACEVEDO, el cual llenó los requisitos necesarios para su realización, en el presente informe final.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

Jm


DR. JULIO DIAZ CACEROS
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE MEDICINA INTERNA

JDC/gloria

HOSPITAL ROOSEVELT

AREA DE SALUD GUATEMALA SUR

TELEFONOS: 713384 - 713387

Guatemala, C. A.

DIRECCION CABLEGRAFICA

"HOSPVLT"

Al contestar el presente oficio sírvase
hacer referencia al

No. _____

05 de julio de 1994

Doctor Raúl Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud
Universidad de San Carlos
Guatemala, Guatemala.

Estimado Doctor Castillo:

Por medio de la presente certificamos que el INFORME FINAL del Tema de Investigación "INTOXICACION AGUDA POR METILXANTINAS EN PACIENTES CON CRISIS AGUDA DE ASMA, DETERMINADA POR DOS METODOS: PLASMATICO Y SALIVAL", realizado por Br. LIGIA MARIA RODAS ACEVEDO, fue aprobado por el Departamento de MEDICINA INTERNA y por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital, el cual reúne todos los requisitos exigidos para su divulgación.

En base al Artículo 11o del Reglamento de Investigaciones del Hospital, se extiende la presente constancia.

Atentamente,

Dr. Octavio Figueroa Aguilar
Presidente

Comité de Docencia e Investigación



OFA/edb



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 6 de julio de 1994

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILEER EN CIENCIAS Y LETRAS LIGIA MARIA
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
RODAS ACEVEDO Carnet No. 88-12632
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"INTOXICACION AGUDA POR METILXANTINAS (TEOFILINA) EN PACIENTES CON CRI-
SIS AGUDA DE ASMA, DETERMINADA POR DOS METODOS: PLASMATICO Y SALIVAL"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos
metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de
las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y cien-
tífica del mismo, por lo que firmamos conformes:

Firma del estudiante

Asesor
Firma y sello personal:

Marco D.inicio Flores B.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO NO. 4895

Asesor
Firma y sello personal

Dr. Oscar Esqui España Morales
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 7773

Revisor
Firma y sello

Registro Personal 2215

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACION	5
IV.	OBJETIVOS	6
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI.	METODOLOGIA	29
VII.	PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	37
VIII.	CONCLUSIONES	54
IX.	RECOMENDACIONES	57
X.	RESUMEN	58
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
XII.	ANEXOS	62

I. INTRODUCCION

El asma es una enfermedad que se caracteriza por aumento de la reactividad del músculo liso bronquial que puede ser desencadenada por diversos estímulos. Estos ocasionan un estrechamiento de las vías respiratorias que puede ser reversible gracias a la acción de múltiples drogas broncodilatadoras que se encuentran disponibles en el mercado. Entre ellas la Aminofilina, una sal de entilendiamina y teofilina, que según se cree, causa una relajación del músculo liso bronquial por su efecto bloqueador sobre la enzima citoplasmática fosfodiesterasa. Postulado que viene a decrecer con la aparición de estudios recientes que demuestran que ni los niveles terapéuticos de la droga son suficientes para neutralizar esta enzima, por ende, su acción broncodilatadora es leve. Sin embargo la teofilina cuenta con múltiples y significativos efectos farmacológicos indeseables en la mayor parte de los pacientes sometidos a esta terapia broncodilatadora.

Aunada la débil acción broncodilatadora y los efectos colaterales con que cuenta la teofilina a los factores que llegan a modificar su metabolismo, el médico debe tener en cuenta el Riesgo de Intoxicación por Teofilina en todo paciente que utiliza la droga por tiempo prolongado y/o sin la supervisión médica adecuada. Por lo que es conveniente monitorizar los niveles plasmáticos o salivales de teofilina.

El presente estudio pretende llegar a determinar la frecuencia de la Intoxicación aguda por Metilxantinas en 30 pacientes

asmáticos medicados con Aminofilina Endovenosa en la Sala de Emergencia de Adultos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Para medir este fenómeno, se utilizaron dos métodos distintos para determinar las concentraciones de Teofilina: PLASMATICO y SALIVAL.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Por más de 50 años las metilxantinas han sido consideradas terapia de primera línea en la obstrucción del flujo aéreo reversible. Existen en el mercado múltiples drogas broncodilatadoras, siendo la de más utilización, la teofilina. (1,8,12).

Una mejor aplicación clínica, han tenido algunas sales de teofilina, como la aminofilina (Sal de etilendiamina con un 85% de teofilina) y que por su solubilidad puede ser administrada por vía parenteral. (1,12).

Desgraciadamente, el metabolismo de las xantinas presenta variaciones tremendamente importantes por factores diversos que hacen que la intoxicación por teofilina sea un hecho relativamente frecuente, y que se manifieste a través de los sistemas sobre los cuales posee su acción farmacológica: Sistema Cardiovascular, Sistema Gastrointestinal, Sistema Nervioso Central. (4,13).

La eliminación de la metilxantina se ve afectada en pacientes con descompensación hepática, insuficiencia cardíaca, hipoxemia e infección viral. (7,9,29).

Cuando se administra teofilinas deberá tener siempre presente el alto riesgo de intoxicación, por sus múltiples factores, además de considerar, automedicación por parte del paciente. (31)

La toxicidad de las xantinas puede manifestarse aún con niveles plasmáticos dentro de límites considerados como terapéuticos. (31,29).

Estudios previos realizados con el uso de aminofilina, demuestra que posee un efecto broncodilatador leve, múltiples interacciones medicamentosas, reacciones tóxicas. (19,20).

III. JUSTIFICACION

Las metilxantinas han sido utilizadas por décadas como parte de la terapia broncodilatadora en pacientes con crisis asmática, pero su débil acción sobre esta, abre cada día más la brecha existente entre sus dosis terapéuticas y sus niveles tóxicos, debido a que el metabolismo de las xantinas, se ve modificado por diversos factores que, directa o indirectamente, potencializan su efecto tóxico.

Son bases que justifican nuestro estudio: El interés de confirmar si la intoxicación por teofilina refleja en la actualidad un problema real, en los pacientes que a diario acuden a la Emergencia de Adultos, o es meramente la falta del diagnóstico la que con frecuencia pasa inadvertida la presencia de este fenómeno, en la población. Corroborar la sensibilidad de los resultados entre los niveles séricos de aminofilina y los obtenidos en saliva para llevar a establecer cuál de los dos puede ser mejor utilizado para el control de los niveles de teofilina en pacientes asmáticos, para determinar tempranamente sus niveles tóxicos.

Esclarecer las causas que contribuyen a los efectos tóxicos de la teofilina en los pacientes con crisis asmática durante su estancia hospitalaria.

Estudios previos en la determinación de los niveles de teofilina en saliva, en la población pediátrica demostró que es un método inócuo en el seguimiento ambulatorio de los pacientes asmáticos. (14,30).

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Determinar la frecuencia de intoxicación por teofilina en pacientes con crisis asmática que ingresan a la Emergencia de Adultos del Hospital Roosevelt, por dos métodos distintos: PLASMÁTICO Y SALIVAL.

B. ESPECIFICOS

1. Describir los factores que predisponen en nuestro medio al incremento de los niveles séricos de teofilina, en pacientes que ingresan con diagnóstico de Hiperreactividad Bronquial al Departamento de Medicina Interna.
2. Comparar los resultados obtenidos de la concentración de teofilina plasmática y salival en pacientes asmáticos, tratados con Aminofilina parenteral a su ingreso.
3. Determinar la sensibilidad de la concentración de teofilina en saliva para el diagnóstico de intoxicación por metilxantinas en pacientes con crisis asmática.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. CONCEPTOS GENERALES

1. Toxicología: Etimológicamente, se define como el estudio e investigación de los venenos, o el estudio de los efectos adversos de los diversos agentes químicos sobre los organismos vivos.
2. Toxicidad: Capacidad inherente a un agente químico de producir efecto adverso sobre los organismos vivos.
3. Riesgo de toxicidad: Es la probabilidad de que suceda un efecto de la naturaleza descrita. Una sustancia de riesgo podría ser aquella que se absorbe rápidamente y se metaboliza o excreta en forma lenta por el organismo.
4. Evaluación de la toxicidad: Relación entre la concentración del tóxico en el sitio de acción y el tiempo para que ocurra manifestaciones clínicas, propias de cada agente químico.
5. Dosis letal media: Cantidad con la que puede presentarse la muerte en la mitad de los animales de experimentación.
6. Intoxicación: Es el conjunto de efectos adversos producidos por un agente químico, en tejidos orgánicos.
Intoxicación aguda: Exposición de corta duración y rápida absorción del agente químico en una o varias dosis en un período no mayor de 24 horas.

B. VIAS DE INTOXICACION

1. VIAS DE INGRESO AL ORGANISMO

a) Vías de ingreso mediatas: La vía inhalatoria, digestiva, percutánea y la de otras membranas.

b) Vías de ingreso inmediatas: La vía parenteral.

2. ABSORCION

Es el paso de sustancias a través de las membranas del organismo y se puede realizar mediante los siguientes mecanismos:

- La filtración, no es más que el paso de sustancias a través de los poros de la membrana celular.

- Difusión pasiva: los productos con peso molecular superior a 500 mg. se difunden pasivamente a través de la membrana lipoidal bajo un gradiente de concentración.

- Difusión facilitada: Transporte de sustancias sin requerir un gasto energético.

- Transporte activo: Conlleva una sustancia transportadora con consumo energético.

- La pinocitosis es la absorción por invaginación en la membrana celular de cualquier tipo de sustancia química.

Los principales sitios de absorción de los tóxicos son el tracto alimenticio, vías respiratorias, vía percutánea, vía parenteral.

2.1 TRACTO ALIMENTICIO

La ingestión se convierte en una ruta de entrada al organismo al comer o fumar en ambientes contaminados, constituyendo el epitelio la principal barrera de absorción; entre ellos los de la mucosa bucal, estómago, intestino delgado y colon, mucosa rectal.

2.2 VIA RESPIRATORIA

Principal ruta de absorción de los tóxicos industriales. La absorción de los gases y vapores depende de la solubilidad de estos en el agua, además de factores tales como el flujo sanguíneo, ventilación y la duración de la exposición. Los aerosoles se depositan a nivel de los alvéolos, principalmente las partículas menores de 5 micras, a través del impacto inercial, sedimentación o difusión.

2.3 VIA PARENTERAL

Están comprometidas las rutas intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, intraarterial, etc.

Existen otras vías de absorción entre las cuales podemos mencionar el transporte a través de la placenta del feto, el cual se establece a partir de la quinta semana del período embrionario.

3. EXCRECION

La excreción del agente tóxico o de compuestos endógenos está regulada tanto por las propiedades físico-químicas de las sustancias, como por la absorción. Ciertas sustancias pueden depositarse en los tejidos o metabolizarse en el hígado antes de ser excretados. La eliminación puede hacerse por la vía de transformación o de excreción, directamente.

La saliva puede excretar sales de metales pesados, siendo la vía de excreción más importante la bilis en el tracto gastrointestinal, seguida de la excreción renal, que permite el filtrado de prácticamente todos los tóxicos, exceptuándose los gases.

Generalmente, el pH de la orina es ácido (4.5 - 7.0), por lo que favorece la excreción de bases débiles.

C. LAS XANTINAS

1. QUIMICA

La xantina en sí es dioxipurina y estructuralmente tiene relación con el ácido úrico. (7,13).

Las xantinas son sustancias intermediarias en el catabolismo normal de las purinas sin acción terapéutica; son sus derivados las metilxantinas las que tienen acción terapéutica; Teobromina, acción diurética; Cafeína, estimulación del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) y Teofilina, acción broncodilatadora.

2. MECANISMO DE ACCION

Hasta hace algunos años se consideró que el único mecanismo de acción terapéutica de la teofilina era el bloqueo de la fosfodiesterasa, lo que impedía la degradación del AMP cíclico a 5- AMP inactivo; sin embargo, en los estudios experimentales realizados en la última década, se demostró que las dosis administradas de teofilina para alcanzar niveles terapéuticos útiles eran absolutamente insuficientes para neutralizar la acción de la fosfodiesterasa. (12,31).

Se han postulado una serie de teorías suplementarias para aplicar el mecanismo de acción de las teofilinas, y entre ellas vale citar:

1. Desviación de las concentraciones intracelulares de calcio.

2. Antagonismo de las prostaglandinas.
3. Estimulación de la liberación de las catecolaminas.
4. Inhibición del metabolismo del GMP.
5. Antagonismo de los receptores de adenosina.
6. Mejoría de la contractibilidad de la musculatura respiratoria.
7. Inhibición de la liberación de mediadores del mastocito.
8. Mejoría del clearance traqueobronquial.
9. Disminución de la permeabilidad vascular pulmonar.
10. Acción sobre el PAF.
11. Estimulación del centro respiratorio.

Cualquiera que sea el mecanismo de acción, los efectos farmacológicos del medicamento se hacen evidentes en varios sistemas del organismo. (12)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LAS XANTINAS

Las metilxantinas parecen aumentar la sensibilidad de los centros bulbares a las acciones estimuladoras del CO₂, y el volumen minuto respiratorio, aumenta con cualquier valor dado de PCO₂ alveolar.

Ha surgido una controversia en cuanto a si el aumento del volumen minuto respiratorio producido es resultado de un aumento de la contractilidad diafragmática.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 microgramos por mililitro) de teofilina producen un incremento

de la frecuencia cardíaca en individuos normales por su acción inotrópica en el músculo cardíaco; las personas sensibles pueden sufrir otras arritmias, como extrasístoles ventriculares. También reduce el índice de tiempo de eyección ventricular izquierda y el tiempo de contracción isovolumétrica.

Las xantinas relajan la musculatura lisa vascular y bronquial, en especial cuando se encuentran contraídos por efecto de la histamina o clínicamente en el asma.

Las metilxantinas, en especial la teofilina aumenta la producción de diuresis. En el hombre normal, la infusión de xantinas parece inhibir la reabsorción de solutos en el nefrón proximal y en el segmento de dilución sin modificar el índice de flujo sanguíneo renal total o la filtración glomerular, pero sí produce una excreción adicional de sodio, cloro y potasio.

Muchas propiedades terapéuticas y tóxicas de las metilxantinas implican probablemente acciones sobre el incremento en la liberación de productos secretorios endocrinos y exocrinos. El resultado de estudios experimentales, demostró que el hombre es susceptible a los efectos gástricos de las xantinas a dosis moderadas orales o parenterales con la secreción de ácidos y pepsinas.

Nosotros simplemente no sabemos cómo las metilxantinas actúan a nivel bioquímico, pero es claro que tienen múltiples y significativos efectos farmacológicos, no sólo a nivel del

músculo liso bronquial, sino a nivel de corazón, riñones, cerebro y músculos respiratorios. (31).

4. FARMATOCINETICA

Las metilxantinas se absorben fácilmente después de su administración oral, rectal o parenteral. (7).

Principalmente, la teofilina se absorbe rápidamente por el estómago y el recto (entre 30 minutos y dos horas). La aminofilina es una combinación de teofilina (85%) y etilendiamina, la cual aumenta la solubilidad de la teofilina, facilitando su absorción. (9,12).

La teofilina está ligada en un 50% a las proteínas plasmáticas. Una vez absorbida, se distribuye rápidamente por toda el agua extracelular y en menor grado en el espacio intracelular. (9).

Se distribuye entre 0.3 a 0.7 litros por kilogramo y en promedio 0.45 litros por kilogramo en adultos. (9,17).

La teofilina en adultos y en niños se elimina en un 90% por la biodegradación hepática, y el resto se elimina, sin cambios por el riñón. A la eliminación sigue una cinética de primer orden, es decir que la velocidad de eliminación es igual a la de absorción. (7).

La aminofilina debe inyectarse lentamente durante 20 - 40 minutos para evitar síntomas tóxicos: cefalea, palpitaciones, mareos, taquicardia, inquietud, etc. (9).

Se creía que las manifestaciones gastrointestinales eran

ocasionadas por la administración oral de las xantinas, pero ahora se sabe que ni la administración parenteral evita la sintomatología de náuseas y vómitos, pues los síntomas son secundarios a las concentraciones de teofilina en el plasma. (29).

El rango terapéutico de la teofilina, observado bajo terapia, es de 10 a 20 microgramos por mililitro en el plasma, independientemente de las variables como sexo y edad. Alcanzándose la concentración plasmática máxima en niños de dos a tres horas, mientras que en adultos de ocho a nueve horas. (7,9,31).

La determinación de los niveles de teofilina en saliva se estandariza en 5.6 a 11.2 microgramos por mililitro, equivalentes a las concentraciones descritas en plasma. (14,31).

Los niveles de aminofilina en saliva se encuentran aproximadamente en 60% de las concentraciones séricas. (16).

Las pruebas sanguíneas realizadas en pacientes bajo tratamiento con metilxantinas que presentaron efectos indeseables o tóxicos, muestran que la droga, a nivel corporal, se encontraba entre rangos normales. (12).

D. INTOXICACION POR AMINOFILINA

Con el descubrimiento en 1921 de que la teofilina relajaba los músculos respiratorios lisos, se abrió un nuevo horizonte en el tratamiento del broncoespasmo pulmonar reversible. A finales del decenio de 1950, crece el interés de investigar su mecanismo de acción y las manifestaciones tóxicas de la metilxantina. Inicialmente, cuando la aminofilina se usaba sólo contra el asma y a causa de la irritación gastrointestinal de la suspensión por vía oral no era posible una ingestión grande de la droga para causar efectos tóxicos. (11,30).

Los síntomas tóxicos son bastante tardíos, después de una absorción significativa, obteniéndose niveles plasmáticos entre 5 y 15 veces los niveles normales. Diversos estudios reflejan que la intoxicación por aminofilina no sólo es un problema real, sino que existen dos entidades distintas: Intoxicación aguda y crónica. (11).

Las metilxantinas han sido consideradas como terapia de primera línea en los desórdenes obstructivos del flujo aéreo reversible en adultos y niños, pero por su débil acción broncodilatadora al insulto pulmonar, inicia una estrecha ventana terapéutica y su brecha de toxicidad. (1,8,22).

El metabolismo de las xantinas ha presentado variaciones frecuentes, tanto por factores intrínsecos como extrínsecos, que contribuyen a la presencia de niveles tóxicos de aminofilina en los líquidos corporales, por ende, cuando se administra teofilina

deberá monitorizarse los niveles séricos para comprobar que se encuentran dentro del rango ideal (10 - 20 microgramos por mililitro). (14).

Entre los factores que afectan el metabolismo de las xantinas, hay que anotar que tiene importancia la vía de administración; las formas orales simples se absorben en los primeros 30 minutos, y su vida media no es mayor de 4 horas. Las formas de liberación lenta tienen acción terapéutica de 12 a 24 horas. (7,9).

También tiene importancia en el metabolismo de las xantinas la edad de los pacientes; es así como la vida media de la droga aumenta en los recién nacidos hasta los seis meses de edad, al igual que sucede en los ancianos, en tanto que de los seis meses a los 9 años de edad, la vida media es corta. (22,30).

Otros factores que incrementan el metabolismo de las xantinas son el hábito de fumar, y las dietas bajas en hidratos de carbono o ricas en grasas y proteínas. (28).

Disminuyen su metabolismo las infecciones respiratorias, vacunas con virus vivos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, uso exagerado de cafeína y la administración conjunta de anticoagulantes orales, fenobarbital, betabloqueadores, bloqueadores ganglionares, clordiazepóxido, fenitoína, Anticonceptivos orales, rifampicina, etc.

En tanto que potencian la acción de las metilxantinas los agentes simpaticomiméticos, diuréticos, digitálicos, antibióticos macrólidos, etc. (4,22,28).

1. FISIOPATOLOGIA

Con niveles plasmáticos crecientes superiores a 20 microgramos por mililitro, se observan varios efectos nocivos. Conforme estos efectos se hacen evidentes, causan disfunción de órganos, lo que origina el cuadro de intoxicación clínica. Aumentan los ácidos grasos a través de la actividad lipolítica de la teofilina, si bien las catecolaminas también pueden contribuir a este fenómeno.

Ocurre estimulación central, que agrava los síntomas gastrointestinales a saber: náusea, vómitos y dolores abdominales, distensión abdominal con diarrea grave, quizá por estimulación directa de las mucosas por parte de la teofilina o por la acumulación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC).

En varios estudios recientes, se han demostrado niveles elevados de catecolaminas en plasma y en orina en pacientes con intoxicación por aminofilina que han cursado con arritmias, hipotensión arterial, agitación, temblores, trastornos metabólicos (hipopotasemia, hiperglicemia, acidosis metabólica).

Las alteraciones que causan mayores problemas de morbilidad y mortalidad son de tipo hemodinámico y trastornos del Sistema Nervioso Central. Conforme aumenta la taquicardia a nivel en el que el miocardio se vuelve ineficiente y el gasto cardíaco empieza a disminuir, junto a este efecto, disminuye la perfusión a causa de la vasodilatación y la hipoxemia del miocardio que conducen de lactato que favorece

la acidosis metabólica. Clínicamente, se ha observado letargo y ataques epiléptoides con un creciente cuadro de encefalopatía, el mecanismo por el que se produce no está todavía claro.

2. MANIFESTACIONES CLINICAS

Los efectos tóxicas de la aminofilina se manifiestan clínicamente por la afección de tres órganos principalmente: Aparato gastrointestinal, corazón y Sistema Nervioso Central.

En el sistema gastrointestinal la intoxicación xántica suele empezar con náuseas y vómitos. La estimulación de la droga sobre el centro del vómito y la presencia de alcohol en jarabes de oxitriofilina no en raras ocasiones lleva al Mallory-Weiss y la hematemesis. Presencia de dolor abdominal, y con niveles séricos mucho mayores parálisis intestinal, con la consecuente distensión abdominal severa que puede conducir a errores diagnósticos de consecuencias quirúrgicas. (4,9,11).

Diarrea que si es lo suficientemente grave puede causar deshidratación.

A menudo ocurre taquicardia la cual es variable y dependiente de las concentraciones plasmáticas encontradas, produciéndose paralelamente una hipertensión arterial, que puede ser también refractaria y llevar finalmente al paro cardíaco.

En el Sistema Nervioso Central la intoxicación por

teofilina se caracteriza por síntomas neurológicos ligeros como insomnio, irritabilidad, agitación y cefalea ocasional, seguida por temblores, trastornos de conciencia y convulsiones. En ocasiones estos síntomas de toxicidad pueden aparecer a pesar de no sobrepasarse los niveles terapéuticos, cuando existen factores predisponentes como: hipoxia, hipercapnea, falla hepática, ventilación mecánica, antecedentes neurológicos clínicamente detectados o por TAC o EEG. (4,9,11,32).

El síntoma inicial de intoxicación crónica puede ser el ataque epiléptico, que puede ocurrir cuando los niveles plasmáticos son superiores a 100 miligramos por litro, estas convulsiones son refractarias a los anticonvulsionantes y a menudo conllevan a un colapso circulatorio. En niños, la mortalidad por síndrome convulsivo de esta etiología, ha representado un 50%. (11,32).

Otras manifestaciones reportadas en toxicidad por teofilina son: hipertermia, leucocitosis, acidosis metabólica, disminución del calcio, fósforo y magnesio séricos; incremento de los niveles séricos de glucosa, cortisol e insulina; y, en varios casos, retención urinaria. (4,12,31).

3. TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación por teofilina debe iniciarse antes de 8 horas. (9,10).

Cualquier dosis de la indicada terapéuticamente debe tratarse induciendo el vómito mediante la administración de ipecacuana y con el lavado gástrico, además de la administración de carbón activado a dosis repetidas cada dos horas por las primeras 12 horas. Al mismo tiempo, deberá administrarse una solución salina y un laxante con cada dosis hasta que se encuentre el carbón activado en las heces.

Como no existe ningún antídoto específico para la intoxicación por teofilina, el tratamiento directo se elimina y se limita a los fármacos que pueden contribuir a combatir los síntomas que el paciente presenta, como la administración de electrolitos, bicarbonato, anticonvulsionantes, antipiréticos, antiarrítmicos y betabloqueadores.

Un fármaco útil y cuyo efecto se ha demostrado es el propanolol, su indicación se basa en el hecho de que en presencia de intoxicación por teofilina hay niveles elevados de catecolaminas.

Evaluar el uso de hemoperfusión o diálisis peritoneal, según la evolución del intoxicado.

E. ASMA

1. EPIDEMIOLOGIA

El asma es un problema mundialmente reconocido que afecta desde un 2% a un 20% de una población dada. (5)

Diversos grupos de la población se han considerado particularmente "Vulnerables a padecer la enfermedad: niñas de 10 años y adultos mayores de 40 años de edad. Existen evidencias que demuestran un aumento progresivo de la prevalencia y severidad del asma. Subestimando aún la gran cantidad de pacientes que no han sido diagnosticados. (5,6).

2. PATOGENESIS DEL ASMA

El asma es una enfermedad caracterizada por una respuesta broncoconstrictora exagerada a diferentes estímulos.

El asma puede ser clasificada en dos grandes grupos, basados sobre el estímulo que inicia la respuesta: Intrínseca extrínseca. (3,6,26).

El asma intrínseca se caracteriza por inicio en la niñez con variaciones estacionarias, y en broncoespasmo inducido por alérgenos definidos.

El asma extrínseca tiene inicio después de los 40 años y generalmente tiende a ser perenne y más severa que el asma alérgica. (3).

A. CONTROL DEL SISTEMA AUTONOMO

El músculo liso bronquial tiene varios receptores beta adrenérgicos y su estimulación produce broncoconstricción. (3,5).

Las catecolaminas producen efectos relajantes sobre la musculatura lisa bronquial activando la adenilciclase que estimula la producción de adenosinmonofosfato cíclico.(AMPC).

Agentes colinérgicos pueden producir un aumento de Guanomonofosfato cíclico (GMPC), produciendo broncoespasmo. (26).

B. MEDIADORES QUIMICOS

Las células cebadas y los basófilos localizados en la superficie de la mucosa traqueobranquial, pueden ser activados mediante la interacción de antígenos y anticuerpos de inmunoglobulina E (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 anafilaxis, kalicreína basófila de la anafilaxia y factor activador de las plaquetas. Mediadores secundarios: son producidos por los eventos inmunes primarios que incluyen la serotonina, prostaglandinas, tromboxanos, bradiquinina y los leucotrienos. (3,5,6,23,26).

El ácido araquidónico es un componente de la membrana celular, el cual da origen a las prostaglandinas, tromboxanos 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 a la fosfolipasa A2, enzima que hidroliza los fosfolípidos de la membrana, la cual puede ser activada por los factores plaquetarios. (1,6). 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. (3,26).

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 más 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 eosinófilos 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. (3,6,26).

Luego, otro mediador lipídico, el factor activador de las plaquetas, recientemente ha llamado la atención debido a que induce muchas de las características del asma, produciendo una respuesta excesiva bronquial, a través de la interacción de

los eosinófilos, estimulando la adhesión de los mismos a las células endoteliales vasculares, y es potente estimulador de la liberación de los mediadores, además puede provocar un daño epitalial característico.

3. DIAGNOSTICO DEL ASMA

La anamnesis del paciente asmático debe incluir una historia clínica minuciosa del medio ambiente que lo rodea: trabajo, hogar, infección viral respiratoria, uso de aspirina y reacción de hiperactividad bronquial al ejercicio. (23,24).

A. Hallazgos Físicos:

El hallazgo físico clásico del asma son las Sibilancias, inicialmente se auscultan en la espiración, pero al agravarse el cuadro también se auscultan en la inspiración. El paciente puede encontrarse diaforético, taquipnéico, taquicárdico, con fiebre, deshidratado con hipotensión postural o disminución de la excreción urinaria, utilización de la musculatura accesoria, específicamente el esternocleidomastoideo y retracción de los músculos intercostales durante la inspiración. (23,24).

B. HALLAZGOS DE LABORATORIO

En el paciente asmático puede existir leucocitosis entre 10,000 y 20,000 Xmm³. También pueden encontrarse eosinófilos en el esputo. (23,24,26).

Los gases arteriales sanguíneos demuestran típicamente

alcalosis respiratoria y un gradiente amplio de oxígeno alveoloarterial (P A-a o₂). (24,26).

El hallazgo de una presión de bióxido de carbono (PCO₂) normal, debe hacer sospechar el fallo respiratorio inminente. (23,24,26). La radiografía del tórax generalmente demuestran normalidad, o bien puede coexistir hiperinsuflación. (23,24,26).

F. ANTECEDENTES

En un estudio de 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de Asma Bronquial, bajo tratamiento con Aminofilina Oral en la Consulta externa de Neumología del Hospital Roosevelt, abril '89 a enero '90, se determinó que el 56% de la población en cuestión presentaban niveles séricos de teofilina subóptimos (menos de 10 microgramos por mililitro); 30% con niveles terapéuticos (10 - 20 microgramos por mililitro); y un 13% de niveles tóxicos (mayor de 20 microgramos por mililitro). En comparación a los resultados obtenidos mediante la determinación de teofilina salival, en los que el 37% de la población a estudio contaba con niveles no terapéuticos, 53% con valores contenidos dentro del rango terapéutico, y un 10% demostró niveles de toxicidad (mayor de 11 microgramos por mililitro). El presente estudio determinó que la correlación existente entre los niveles séricos y los salivales de teofilina es significativa y válida para la población objeto de estudio, además de considerar que la determinación de teofilina por el método salival puede realizarse para el control de seguimiento de pacientes asmáticos ambulatorios, por considerarlo correlativo a los valores obtenidos en plasma descritos en la literatura y de ser un método inócuo para el paciente pediátrico.

Otro estudio de 40 pacientes con diagnóstico de asma bronquial, manejados con abordajes terapéuticos distintos: Grupo A: Metilxantinas más beta adrenérgico inhalado. Grupo B: Beta agonista más glucocorticoides. Realizado en el Departamento de Medicina

Interna del Hospital Roosevelt en el período de Septiembre '92 a Enero '93. Demostró: Que el uso de metilxantinas no agrega beneficio al tratamiento de la crisis asmática cuando se utilizan glucocorticoides y beta agonistas, provocando únicamente mayores efectos colaterales, siendo los síntomas más frecuentes: Taquicardia (23.57%); Náusea (19.61%), Ansiedad (19.61%), Malestar abdominal (19.61%).

Esto correlaciona con el estudio de Siegel y colaboradores, que demostró que los pacientes tratados con aminofilina presentan efectos no deseados en mayor proporción con una diferencia estadística significativa.

De los resultados obtenidos de las pruebas sanguíneas, para la determinación de la concentración de teofilina, que se efectuaron a las seis horas de iniciado el tratamiento en 20 de los pacientes, se encontró que el 80% contaba con niveles dentro del rango terapéutico (10-20 microgramos por mililitro).

VI. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

La investigación es de tipo OBSERVACIONAL-DESCRIPTIVO, que permitió conocer el comportamiento de un grupo de personas que experimentaron un daño a la salud, en la que se describe y mide el fenómeno estudiado, sin modificar a voluntad algunos de los factores que intervinieron en el proceso.

2. SELECCION DEL SUJETO DE ESTUDIO

Fueron todos los pacientes con Asma Bronquial que acudieron espontáneamente en Crisis Aguda a la Emergencia de Adultos, siendo medicados con Aminofilina Endovenosa en las primeras ocho horas de su estancia hospitalaria, durante el período comprendido de marzo a junio de 1994.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La existencia de casos anuales de Crisis Aguda de Asma Bronquial en la Emergencia de Adultos del Hospital Roosevelt en el año de 1993, fue de 116 casos. Con este dato se procedió a la aplicación de la siguiente fórmula estadística:

$$n = \frac{(N) (p * q)}{(N-1) \frac{(LE)^2}{4} + (p * q)}$$

Donde:

- N: Total de la población anual.
 p: Probabilidad de que ocurra el fenómeno (0.10)
 q: Probabilidad de que no ocurra el fenómeno (0.90)

Lo que implica:

LE: Límite de error (0.10) con una confiabilidad de 90%.
 Bajo estas condiciones, el tamaño de la muestra (n) está dado por:

$$n = \frac{116 (0.10) (0.90)}{(116-1) \frac{(0.10)^2}{4} + (0.10) (0.90)} = 27.4$$

El resultado de la aplicación de esta fórmula fue de 27.4, por lo que se determinó que la población objeto de estudio fuera de 30 pacientes.

4. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 13 años de edad.
- Pacientes con Crisis Aguda de Asma Bronquial.
- Pacientes que se les medique a su ingreso en la Emergencia de Adultos con Aminofilina (Bolus y mantenimiento).

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes menores de 13 años de edad.
- Pacientes con Neumonías, infecciones virales,

insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática; o que se encuentren bajo tratamiento con Fenobarbital, Betabloqueadores, y mujeres que utilicen anticonceptivos orales (ACC).

6. MATERIAL DE ESTUDIO

- Boleta de Recolección de Datos.
- Muestras sanguíneas y salivales, proporcionadas por el sujeto de estudio.

7. VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que transcurre, desde el nacimiento.	Idem	años	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que distingue hombres y mujeres.	Masculino Femenino		Cualitativa
Aminofilina	Combinación de sales de etilendiamina y teofilina.	Determinación de los niveles de Teofilina en sangre y saliva.	ug/mL	Cuantitativa
Dosis	Toma de cualquier droga que se da al enfermo cada vez.	Dosis calculada de aminofilina, en bolus e infusión continua.	Bolus (5-7 mg/kg) Mantenimiento (.5-.9 mg/kg)	Cuantitativa
Intoxicación	Conjunto de efectos adversos producido por cualquier sustancia en el organismo.	Reconocimiento de los efectos tóxicos de la Teofilina en aparato gastro intestinal, cardiovascular S.N.C. Incremento en los niveles de Teofilina por arriba de los terapéuticos.		Cualitativo Cuantitativo

8. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

La investigación se inicia con la búsqueda de pacientes que acuden espontáneamente a la Sala de Emergencia de Adultos del Departamento de Medicina Interna, en plena Crisis Asmática. A los pacientes en cuestión se les realizó un interrogatorio y examen físico, para la obtención de datos que posteriormente fueron registrados en la boleta impresa para el efecto; luego se les administró Aminofilina a las siguientes dosis: Dosis de carga o bolus 5 mg/Kg de peso y dosis de mantenimiento 0.5 a 0.9 mg/Kg de peso.

Se tomaron a las seis horas posteriores a la administración de la droga muestras sanguíneas (3cc de Sangre Venosa Periférica) y 4 cc de saliva: Posterior a la centrifugación de la muestra sanguínea, para la obtención del plasma, ambas muestras fueron congeladas, hasta contar con el número apropiado de la muestra. Finalmente, se determinó la concentración de aminofilina por los métodos Plasmático y Salival en la máquina computarizada.

Y con ello establecer si los niveles de concentración de la teofilina son Subóptimos, terapéuticos o tóxicos.

No está de más agregar que a todos los pacientes también se les trató con Salbutamol inhalado a dosis de 0.5 cc más 2 cc de solución salina, e hidrocortizona a dosis de 125 mg intravenoso cada seis horas.

9. PROCEDIMIENTO DE LA ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La tabulación de los datos se hizo de forma manual, posterior a que todos los hechos fueran registrados en el Instrumento de recolección de datos (la que fue llenada por el investigador, y en su defecto, se solicitó la colaboración de personal médico colaborador que laboró en la sala de emergencia de Medicina Interna: Médicos Residentes, Médicos Internos, Médicos Externos).

Luego toda la información recabada se procesó en Computadora modelo AT, en el Programa WordPerfect, utilizando como método estadístico las Medidas de Tendencia Central y el cálculo porcentual.

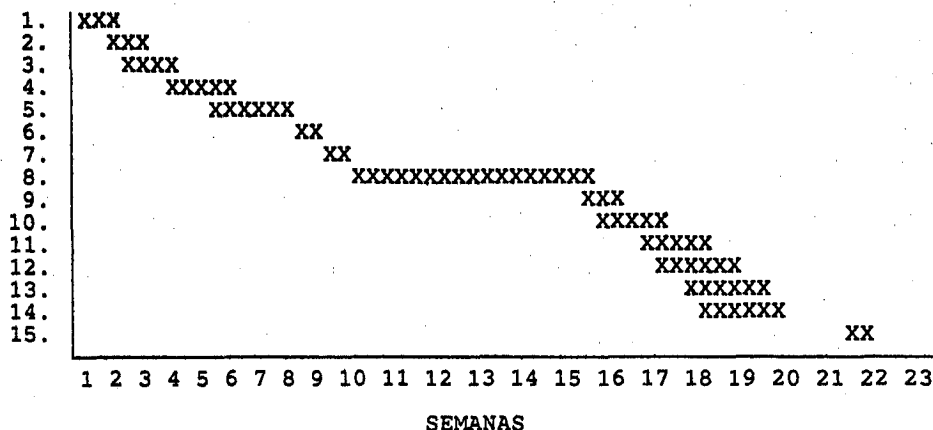
La presentación de la información incluye las dos técnicas estadísticas conocidas, es decir la forma tabular y la forma gráfica.

10. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

El objetivo de esta investigación fue determinar si la Aminofilina, es una droga de elección en pacientes asmáticos en la actualidad; o representa únicamente un riesgo más a la salud de esta población por la toxicidad que representa la droga madre (Teofilina), mediante la recabación de datos científicos, obtenidos sin causar más riesgos que los implicados a la integridad física y psicológica permitida por el propio paciente, al colaborar con la extracción de una muestra de sangre y saliva. Permitiendo que la mayor parte de los datos obtenidos fueron reales para nuestro estudio.

11. GRAFICA DE GANTT

ACTIVIDADES



ACTIVIDADES

1. Selección del tema del proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor
3. Recopilación del material bibliográfico
4. Elaboración del proyecto conjuntamente con asesor y revisor.
5. Aprobación del proyecto por el comité de investigación de la Institución en donde se efectuará el estudio.
6. Aprobación del proyecto por la Coordinación de tesis.
7. Diseño de los instrumentos para la recopilación de 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.

12. RECURSOS

1. RECURSOS ECONOMICOS

Se estimó un costo de Q. 1,811.00 para la compra del Kit de Reactivos para la determinación de los niveles de Teofilina.

2. RECURSOS FISICOS

- a. Instalaciones de la Emergencia de Medicina Interna.
- b. Laboratorio BIOMEDICO
- c. Atriles, venoclisis, angiocats, soluciones endovenosas. Dextrosa al 5%, algodón, guantes, esparadrapo.
- d. 60 jeringas estériles descartables
- e. Ampollas de Aminofilina 5 ml (240 mgs) Laboratorios "BONIN".
- f. 60 frascos de vidrio de 5 ml
- g. KIT DE REACTIVO para la determinación de los niveles de Teofilina. Laboratorios ABOTT, S.A.
- h. 1 Centrifugadora.

3. RECURSOS HUMANOS

- Personal Técnico de Laboratorio BIOMEDICO.
- Estudiante con Pensum cerrado en la Facultad de Ciencias Médicas.
- Personal de la BIBLIOTECA DEL HOSPITAL ROOSEVELT y FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
- Personal Médico colaborador.

VII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

Ingresos Hospitalarios según Edad y Sexo de Pacientes Asmáticos,
al Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt,
durante el período comprendido de Marzo -
Junio, 1994.

GRUPO ETAREO (años)	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
11 - 20	4	13.33	4	13.33	8	26.66
21 - 30			3	10.00	3	10.00
31 - 40			2	6.67	2	6.67
41 - 50	1	3.33	4	13.33	5	16.66
51 - 60	3	10.00	5	16.66	8	26.66
61 - 70	1	3.33			1	3.33
71 - 80	2	6.67	1	3.33	3	10.00
TOTAL	11	36.66	19	63.33	30	100.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

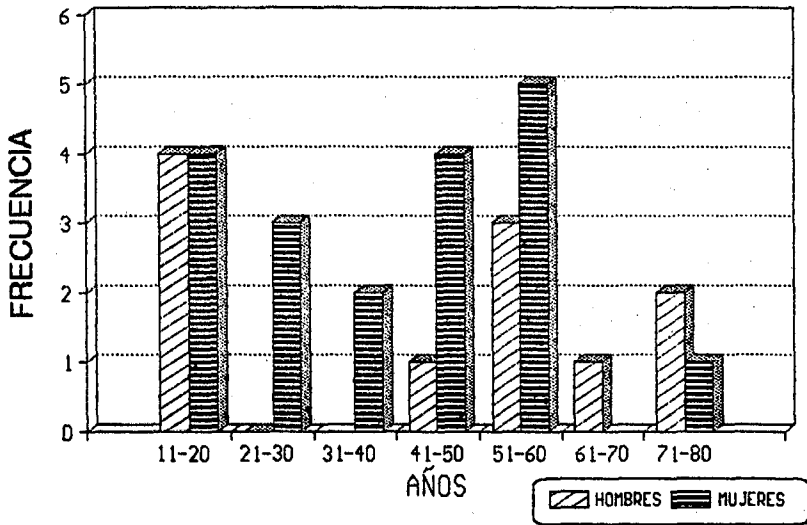
Análisis:

El presente cuadro nos muestra la distribución porcentual, según grupo etáreo y sexo de los pacientes asmáticos ingresados con Crisis Aguda. En donde odemos observar que el Asma es un problema de salud que aqueja también a la población adulta, presentándose con mayor frecuencia en el sexo femenino con el 63.33% (19 casos) del total de la población, afectando principalmente a las mujeres comprendidas entre la tercera y sexta década de la vida (46.66%).

Se establece una relación hombre-mujer de 1:2. La prevalencia de la Crisis Asmática durante la segunda década de la vida (26.66%) es igual para ambos sexos.

GRAFICA No. 1

DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO Y SEXO DE INGRESOS HOSPITALARIOS DE PACIENTES EN CRISIS ASMATICA AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE MARZO A JUNIO DE 1994



FUENTE: CUADRO No. 1

CUADRO No. 2

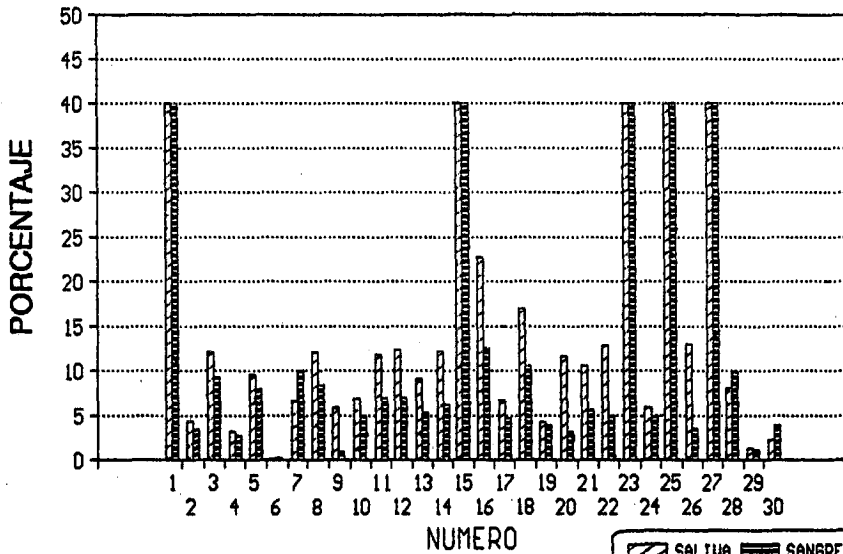
Determinación de los Niveles de Teofilina, por dos métodos:
Plasmático y Salival, en pacientes con Asma bronquial en crisis
aguda, tratados con Aminofilina Endovenosa, en el Departamento de
Medicina Interna, Hospital Roosevelt, durante los meses marzo -
junio 1994.

No.	CONCENTRACION SERICA (ug/mL) X (Independiente)	CONCENTRACION SALIVAL (ug/mL) X (Dependiente)
1	40.00	40.00
2	4.31	3.32
3	12.07	9.33
4	3.15	2.66
5	9.55	7.92
6	0.02	0.19
7	6.51	9.97
8	12.05	8.35
9	5.87	0.85
10	6.76	4.91
11	11.84	6.90
12	12.36	6.89
13	9.04	5.24
14	12.13	6.24
15	40.00	40.00
16	22.73	12.49
17	6.66	4.66
18	16.94	10.53
19	4.13	3.87
20	11.51	3.18
21	10.57	5.57
22	12.79	4.81
23	40.00	40.00
24	5.82	4.79
25	40.00	40.00
26	12.95	3.46
27	40.00	40.00
28	8.08	9.88
29	1.22	1.13
30	2.27	3.87

(**) Se obtiene la concentración media de los niveles de teofilina séricos $X = 14.044333$ ug/mL y la desviación muestral $S1 = 12.71$. Para los niveles salivales de teofilina la media corresponde a $X = 11.364$; con una desviación de la muestra $S2 = 13.34$. Análisis de regresión $X = 2.858179557$ $Y = 1.012876811$.

GRAFICA No. 2

NIVELES DE TEOFILINA EN SANGRE Y SALIVA DE 30 PACIENTES ASMATICOS TRATADOS CON AMINOFILINA ENDOVENOSA EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE MARZO A JUNIO DE 1994



FUENTE: CUADRO No. 2

SALIVA
 SANGRE

CUADRO No. 3

Relación entre Niveles de Teofilina y Método utilizado: PLASMÁTICO y SALIVAL en pacientes con Crisis Asmática tratados a su ingreso con Aminofilina Endovenosa en el Departamento de Medicina Interna. Hospital Roosevelt, durante los meses de marzo - junio de 1994.

METODOS	NIVELES DE METILXANTINAS							
	Subóptimos		Óptimos		Tóxicos		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
PLASMÁTICO	14	46.67	10	33.33	6	20.00	30	100
SALIVAL	14	46.67	10	33.33	6	20.00	30	100

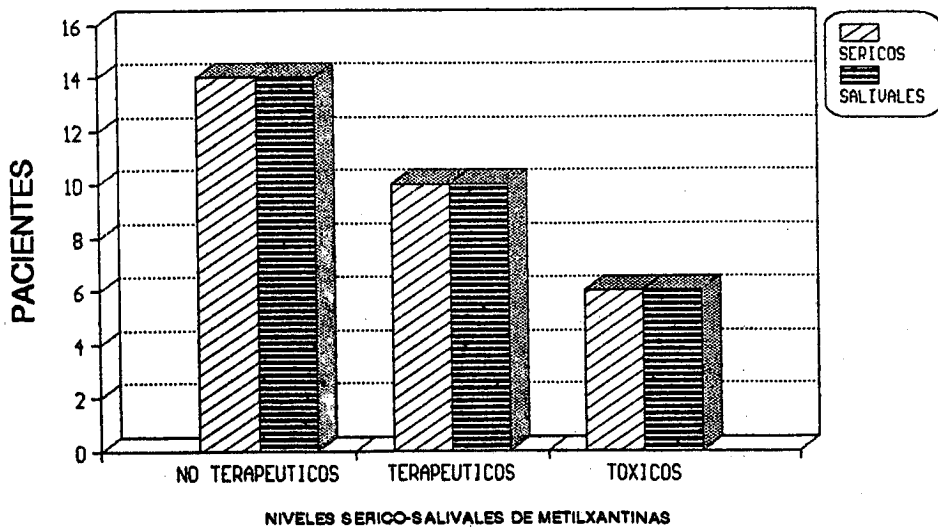
FUENTE: Datos obtenidos del Proceso Técnico del Laboratorio BIOMEDICO para la Determinación de Niveles de Teofilina en las especímenes: plasma y saliva.

ANÁLISIS

En los cuadros número dos y tres, podemos observar que el 46.67% (14 casos) de los pacientes hospitalizados por Crisis Asmática cuentan con niveles sérico-salivales de teofilina subóptimos o no terapéuticos; 33.33% tenían niveles terapéuticos; y únicamente el 20% presentaron niveles tóxicos. Ambos cuadros demuestran que los niveles de teofilina determinados en los especímenes: suero y saliva son igualmente sensibles en la población objeto de estudio. Esta correlación de niveles sérico-salivales de teofilina concuerda con la estandarización de las concentraciones descritas en la literatura.

GRAFICA No. 3

CORRELACION EN LOS NIVELES SERICOSALIVALES DE METILXANTINAS EN 30 PACIENTES INGRESSADOS CON CRISIS ASMATICA AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO MARZO - JUNIO 1994



FUENTE: CUADRO No. 3

CUADRO No. 4

Relación entre el tiempo transcurrido luego de la administración de Aminofilina Endovenosa y la determinación sérica de Teofilina obtenida, en 30 pacientes con Crisis Asmática, en el Departamento de Medicina Interna. Hospital Roosevelt. Durante los meses marzo - junio 1,994.

Niveles Séricos de Teofilina (ug/mL)	8 horas		10 horas		12 horas		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
NO TERAPEUTICOS (<10)	4	13.33	5	16.67	5	16.67	14	46.67
TERAPEUTICOS (10-20)	3	10.00	3	10.00	4	13.33	10	33.33
TOXICOS (> 20)	2	6.67	2	6.67	2	6.67	6	20.00
TOTAL	9	30.00	10	33.33	11	36.67	30	100.00

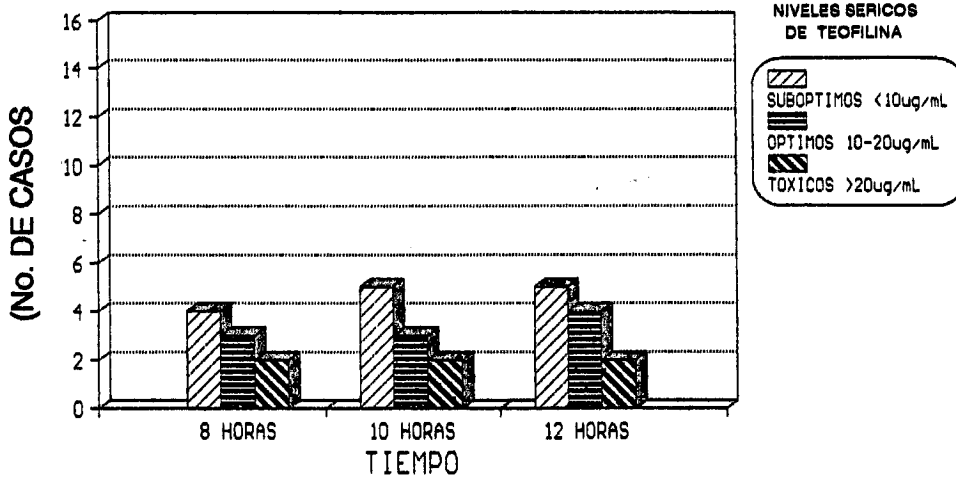
FUENTE: Datos obtenidos del Proceso Técnico del Laboratorio BIOMEDICO para la Determinación de Niveles de Teofilina en sangre.

ANALISIS

Este cuadro nos muestra que el 20% de la población objeto de estudio alcanzó un rango terapéutico de teofilina entre las ocho y diez horas de administrada la droga, a las dosis convencionales. Sin embargo, el 46.67% (14 casos) mostraron niveles subóptimos en el tiempo estipulado en la literatura donde se menciona que de ocho a nueve horas se obtiene una concentración plasmática máxima en el adulto. Este hallazgo puede ser el reflejo de un mal cálculo en la dosis inicial de teofilina por parte del personal médico, ante el paciente que afirma no haber suspendido su tratamiento actual (aminofilina oral). Contrario a lo que sucede en el resto de la población, donde se encuentran concentraciones séricas de teofilina tóxicas a las ocho horas de administrada la aminofilina parenteral, lo que hace suponer la automedicación por parte del paciente horas antes de acudir al hospital. El negar la automedicación al facultativo, durante la estancia hospitalaria es un factor que predispone al incremento de las concentraciones de teofilina.

GRAFICA No. 4

TIEMPO TRANSCURRIDO Y CONCENTRACION SERICA DE TEOFILINA OBTENIDA EN 30 PACIENTES CON CRISIS ASMATICA EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO DE MARZO A JUNIO DE 1984



FUENTE: CUADRO No. 4

CUADRO No. 5

Relación entre grupo etáreo y determinación sérica de Teofilina en pacientes que fueron ingresados por Crisis Asmática al Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido de marzo a junio de 1,994.

GRUPO ETAREO (años)	NIVELES SERICOS DE TEOFILINA							
	< 10 ug/mL		10 - 20 ub/mL		> 20 ug/mL		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
11 - 20	5	16.67	2	6.66	1	3.33	8	26.67
21 - 30			1	3.33	2	6.66	3	10.00
31 - 40	2	6.66					2	6.66
41 - 50	3	10.00	2	6.66			5	16.67
51 - 60	3	10.00	4	13.33	1	3.33	8	26.67
61 - 70					1	3.33	1	3.33
71 - 80	1	3.33	1	3.33	1	3.33	3	10.00
TOTAL	14	46.67	10	33.33	6	20.00	30	100.0

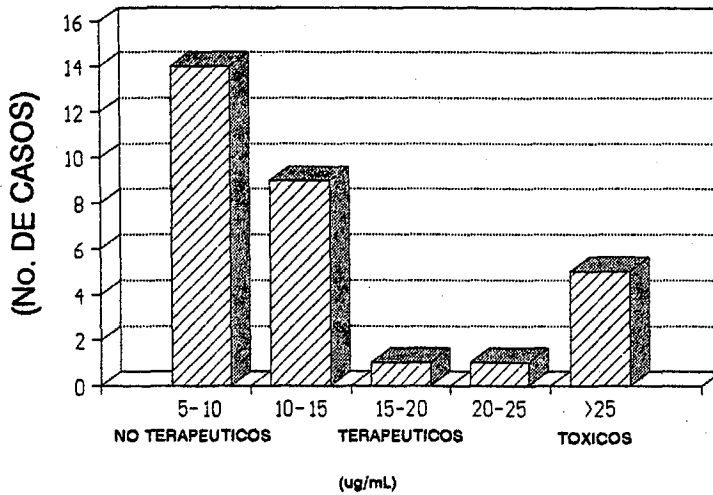
FUENTE: Datos obtenidos del proceso técnico de laboratorio de las determinaciones séricas de teofilina en el Laboratorio BIOMEDICO.

ANALISIS

El presente cuadro nos indica que el grupo más vulnerable al incremento en los niveles séricos de teofilina se encuentra comprendido entre el rango de 21 a 30 años de edad (6.66%). Mientras que en la población más joven existe una tendencia a decrecer las concentraciones a niveles subóptimos en 16.67% (5 casos) del total de la población. Hallazgo que puede poner en evidencia la falta de interés en el seguimiento de la terapéutica ambulatoria con las presentaciones orales de metilxantinas, por sus múltiples efectos secundarios, en estos pacientes. Debiéndose considerar también la presencia de un mecanismo de biodegradación más rápido, en comparación con el resto de la población objeto de estudio. Sin dejar de mencionar factores socioeconómicos que pueden estar inmersos en esta situación, pero que no se incluyen en este estudio.

GRAFICA No. 5

CONCENTRACION DE TEOFILINA EN SUERO DE PACIENTES ASMATICOS EN CRISIS AGUDA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO
DE MARZO - JUNIO DE 1994



FUENTE: CUADRO No. 8

CUADRO No. 6

Relación entre grupo etáreo y determinación sérica de Teofilina en pacientes que fueron ingresados por Crisis Asmática al Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido de marzo a junio de 1,994.

GRUPO ETAREO (años)	NIVELES SALIVALES DE TEOFILINA							
	5.6 ug/mL		5.6 - 11.20 ug/mL		11.20 ug/mL		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
11 - 20	5	16.67	2	6.66	1	3.33	8	26.67
21 - 30			1	3.33	2	6.66	3	10.00
31 - 40	2	6.66					2	6.66
41 - 50	3	10.00	2	6.66			5	16.67
51 - 60	3	10.00	4	13.33	1	3.33	8	26.67
61 - 70					1	3.33	1	3.33
71 - 80	1	3.33	1	3.33	1	3.33	3	10.00
TOTAL	14	46.67	10	33.33	6	20.00	30	100.0

FUENTE: Datos obtenidos del proceso técnico de laboratorio BIOMEDICOS para la Determinación de Niveles de teofilina en saliva.

ANALISIS

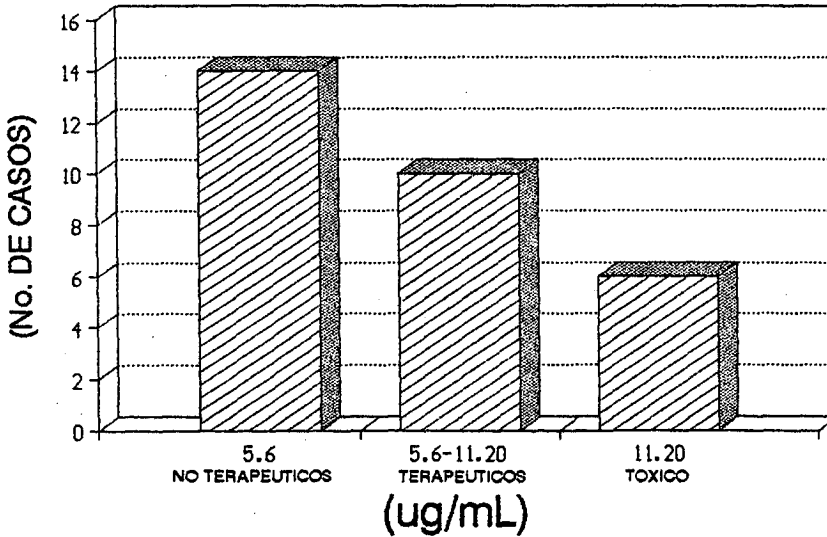
Con respecto a los niveles de teofilina en saliva, encontrados en los sujetos de estudio se determinó que un 46.67% contaba con niveles < 5 ug/mL, (14 casos). Un 20% del total de la población metaboliza más rápidamente la droga, encontrándose comprendida entre la cuarta y sexta década de la vida.

Mientras que en los pacientes mayores de 50 años, se presentaron concentraciones de teofilina mayores de 11.20 ug/mL. Hallazgo que afirma que la vida media de la droga incrementa en sujetos de edad avanzada.

El total de la población negó el hábito de fumar y/o padecer enfermedades cardiovasculares, o hepáticas de base.

GRAFICA No. 6

CONCENTRACION DE TEODILINA EN SALIVA DE PACIENTES ASMATICOS EN CRISIS AGUDA, EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE MARZO A JUNIO DE 1994



FUENTE: CUADRO No. 2

CUADRO No. 7

Relación entre sexo y concentraciones Sérico-Salivales de Teofilina tóxicos en pacientes con Crisis Asmática ingresados al Departamento de Medicina Interna. Hospital Roosevelt durante el período comprendido de marzo a junio de 1,994.

SEXO	CONCENTRACIONES SERICOSALIVALES TOXICAS	
	No.	%
MASCULINO	2	33.33
FEMENINO	4	66.67
TOTAL	6	100.0

FUENTE: Boleta de Recolección de datos.

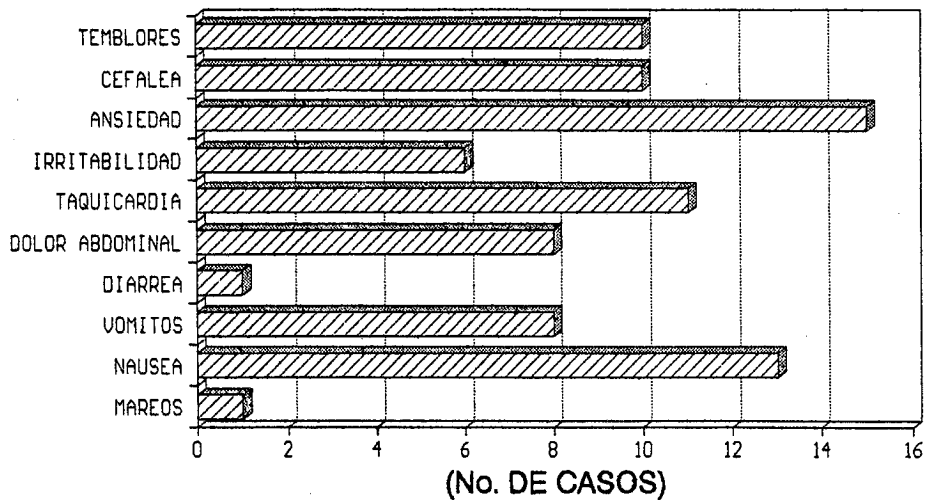
ANALISIS

Con el análisis de los cuadros anteriores se demuestra que el 20% (6 casos) del total de la población objeto de estudio presentó intoxicación aguda por metilxantina, durante su estancia hospitalaria.

El presente cuadro nos muestra que esta intoxicación es más frecuente en el sexo femenino, con 66.67% (4 casos), con respecto al sexo masculino en el que se hace presente con un 33.33%. Porcentajes totalmente independientes de la edad. Se desconoce la presencia de mecanismos hormonales o genéticos que puedan influir con los porcentajes obtenidos de este estudio.

GRAFICA No. 7

EFFECTOS COLATERALES EN PACIENTES ASMATICOS CON EL USO DE METILXANTINAS



FUENTE: CUADRO No. 8 Y BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.

CUADRO No. 8

Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes Asmáticos en Crisis Aguda, tratados con Aminofilina Endovenosa en el Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt durante el período comprendido de marzo a junio de 1,994.

MANIFESTACIONES CLINICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO CONCENTRACION SERICA DE TEOFILINA (ug/mL)
MAREOS	1	3.33	9.04
NAUSEA	13	43.33	17.21
VOMITOS	8	26.67	19.79
DIARREA	1	3.33	22.73
DOLOR ABDOMINAL	8	26.67	22.45
TAQUICARDIA	11	36.67	17.78
IRRITABILIDAD	6	20.00	15.30
ANSIEDAD	15	50.00	22.04
CEFALEA	10	33.33	19.34
TEMBLORES	10	33.33	12.89

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.

ANALISIS

Podemos observar que todo paciente bajo tratamiento con metilxantinas presenta algún efecto indeseable, independientemente de la concentración plasmática de teofilina encontrada. Entre los síntomas más frecuentemente encontrados están: Ansiedad (50%); Náusea (43.33%) y Taquicardia (36.67%).

VIII. CONCLUSIONES

1. El Asma Bronquial es un problema de salud reconocido mundialmente, que también prevalece en países subdesarrollados como el nuestro. Afecta cualquier edad. En la población adulta, mediante la realización de este estudio se demuestra un predominio global en el sexo femenino, principalmente durante la tercera y sexta década de la vida (46.66%). Se desconocen los mecanismos por los cuales la mujer se hace más vulnerable a padecer la enfermedad. Sin embargo podemos atribuir que es el grupo de la población en el que se desencadenan más frecuentemente reacciones alérgicas al estar en estrecho contacto con alérgenos ambientales comunes: el polvo, polen, insecticidas, aerosoles ambientales y productos químicos de uso en el hogar.
2. Los ingresos hospitalarios en pacientes asmáticos en crisis aguda establecen una relación hombre-mujer de 1:2.
3. La concentración de teofilina en saliva, demuestra ser equivalente en el 85% a las concentraciones séricas descritas.
4. Se establece una correlación confiable, válida y significativa para la determinación de los niveles de teofilina por los métodos plasmático y salival, indicado por un índice de correlación $r = 0.9646776637$.

9. Los efectos indeseados que se presentan con el uso de Aminofilina en los pacientes objeto de estudio, se hacen evidentes aún con niveles sérico-salivales dentro del rango terapéutico, e independientemente el tiempo de duración de la administración de la droga.

IX. RECOMENDACIONES

1. A todo paciente que se encuentre sometido a terapia broncodilatadora con Aminofilina Endovenosa, durante su estancia hospitalaria deberá efectuársele una determinación sérica o salival de los niveles de Teofilina.
2. Realizar un interrogatorio concienzudo en los pacientes asmáticos que niegan al facultativo haber suspendido la terapia ambulatoria con esta droga.
3. Concientizar al paciente, acerca de los riesgos que conlleva la automedicación por Metilxantinas.
4. Realizar en la medida de lo posible como prueba de rutina la determinación de los niveles de Teofilina, en pacientes asmáticos, medicados ambulatoriamente con aminofilina.
5. Supervisar al personal paramédico en el cálculo de la administración de Metilxantinas.
6. Recomendamos efectuar determinaciones de Teofilina en saliva, a los pacientes que son anuentes a extraérseles muestras sanguíneas para el efecto.

X. RESUMEN

El presente estudio observacional descriptivo, incluye un total de 30 pacientes con diagnóstico de Crisis Asmática, que fueron ingresados con Metilxantinas como terapia broncodilatadora. A quienes se les efectuaron determinaciones séricas y salivales de teofilina; a fin de determinar la frecuencia de Intoxicación Aguda por Metilxantinas por los métodos Plasmático y Salival.

Nuestro estudio demuestra que 20 de cada 100 pacientes, que ingresan en Crisis Asmática presentan Intoxicación Aguda por Teofilina. Fenómeno que se establece con una relación hombre mujer de 1:2. Se desconoce la presencia de mecanismos hormonales o genéticos que puedan influir en los datos obtenidos en esta investigación.

Se determina que el 46.67% de la población objeto de estudio presenta niveles sérico-salivales de teofilina subóptimos o no terapéuticos; 33.33% niveles terapéuticos que se alcanzan a las 8 y 10 horas de administrada la droga a la dosis convencional.

Entre los factores que predisponen al incremento de la concentración sérica o salival de Teofilina en nuestro medio se encuentran: La automedicación, el cálculo inadecuado de la droga por el personal médico ante el paciente que niega su autosoficación, edad avanzada y/o enfermedades cardiovasculares o hepáticas de base.

Se demostró una correlación en la concentración sérica y salival de teofilina en el 85% de los pacientes. Por ende, las especímenes sangre y saliva pueden ser utilizadas para las determinaciones de teofilina en los pacientes asmáticos, bajo esta terapia broncodilatadora.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Addis, G. Theophylline in the management of air flow obstruction. Br Med J 1,990 Apr 30: 928 - 931.
2. Britton M.G. High dose cortocosteroids in sever pacite asthma. Br Med J 1,976 Jul 10 (2): 73 - 74.
3. Dunlap N. et al. Corticosteroid therapy in asthma. Chest 1,984 Dec 5 (4): 669 - 680.
4. Ellis Ef. Theophylline toxicity. J Allergy Clin Immunol. 76:297, 1985.
5. George R. et al Anticolinergics Cronolyn and other ocasionaly usefuful drugs. Ches, 1,984. Dec 5 (4): 685 - 692.
6. Goetter W.E. The pathophysiology of asthma. Chest, 1,984 Dec 5 (4): 589 - 596.
7. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Séptima Edición. Editorial Panamericana. Págs: 561 - 571.
8. Janne J.W. Theophylline use in asthma. Chest, 1,984 Dec: 645 - 655.
9. Janne J.W. Wyne E, Rood F.S. et al. Pharmacokinetics of thephylline: Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. Clin Farmacol Ther 13: 349 - 360. 1,972.
10. Jacobs M.H. et al: Clinical Experience with Theophylline: Relation ships between dosage, serum concentracion and toxicity. JAMA, 1,976: 235. 1,983.
11. Mc Kee M Haggerty R.J. Aminophylline poisoning. N. -Engl. J. Med 256: 956 - 957. a,975.
12. Menéndez R. Kelly H.W. Theophylline therapy J. Asthma. 20:455, 1,983.

13. Miceli J.N. Clay B, Flerachmann L.E. et al. The Pharmacokinetics of severe Theophylline intoxication der Pharmacol. Ther, 1980; 1:16.
14. Micha A eta al. Monitoring theophylline therapy. Chest, 1,987 Dec 80 (6): 894.
15. Milavetz G. J. Allergy Clin Immunol. 1,987 Nov. 80 (5): 723 - 729.
16. Mitenko P.A. Ogilvie R. Rational intravenous doses of theophylline. N. Eng. J Med 289: 600. 1,973.
17. Mitenko P.A. Ogilvie R. J. Pharmacokinetics of intravenous theophylline. Clin Pharmacol Ther 14: 509 - 513. 1,973.
18. Mitenko P.A, Ogilvie R. J. Rapidly achieved plasma concentration plateaus with observations of theophylline kinetics. Clin Pharmacol Ther 13: 329 - 335. 1,972.
19. Newhouse M.T. Is theophylline obsolete? Chest, 1990 Jul 98 (1): 5 - 6.
20. Niewoehner D. Theophylline therapy a continuing dilemma. Chest, 1,990 Jul; 98 (1): 6.
21. Pedersen D.S. et al. Absorption characteristics of once a day slow release theophylline. 1,987. Journal Med 110 (6): 953- 959.
22. Rachelefsky G.S., Siegle S.C. Asthma in infants and children treatmente of childhood asthma. J. Allergy Clin Immunol. 76: 409. 1,985.
23. Rah. D. et al. Lyme disease recommendaticos of fiagnosis and treatment. An In Med, 1,991. Jul. 114: 472 - 481.
24. Rees H. et al. Long Term steroid therapy in chronic intractable asthma. Br. J Med 1,963. Jun 9: 1,575 - 1579.

25. Siegel D. et al. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. AM Rev Respir Dis 1,985. Feb; 132: 283 - 286.
26. Stilbort T. E. Asthma. Med Clin N.A. 1,986. Jul: 70 (4): 920.
27. Scott P.H. et al. Evidence for circadian variation of theophylline pharmacokinetics. J. Pediatr. 1,981. Sep 99 (3): 476 - 479.
28. Tinkelman D.G. Edelman L. de Coutto J. et al. The effect of diet in the metabolism of long acting theophylline. Ann Allergy 54: 280. 1,985.
29. Truitt E.B. Jr. The xanthines Drill's Pharmacology in medicine. Third edition. Edited by Jr DiPalma N.Y. McGraw-Hill Book Company, 1,985. pp: 394 - 409.
30. White B.H. Daeschner C.W. Aminophylline poisoning in children. J. Pediatr, 1,956: (49): 262.
31. Weinberger M. The Pharmacology and therapeutic use of theophylline. J. Allergy Clin Immunol. 73: 525. 1,984.
32. Zwillich C.W. Sulton F.D. Jr, Neff T.A. et al. Theophylline induced seizures in adults correlation with serum concentrates. Ann Intern Med. 1,975. 82: 784.
33. Wayne W. Daniel. Bioestadística. pp: 365 - 414. 3a. edición, 1,987. México-España. Limusa.

XII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Intoxicación Aguda por Metilxantinas en pacientes con Crisis Aguda de Asma Bronquial, determinada por dos métodos; Plasmático y Salival. Departamento de Medicina Interna.

DATOS GENERALES

Nombre del paciente _____

Edad _____

Sexo _____ Masculino Femenino

Antecedentes médicos _____

Hábitos:

Fuma frecuentemente si no
Consuma cafeína si no

Fecha y hora de ingreso _____

Signos y síntomas clínicos a su ingreso; _____

Cálculo y tiempo de duración para la administración de la - aminofilina parenteral

Bolus _____ mg/Kg Duración _____
Mantenimiento _____ mg/Kg Duración _____

Hora a la que se extraen las pruebas _____

Posterior a la administración de la dosis de Aminofilina IV, se manifiesta en el paciente;

Mareos	<input type="checkbox"/>	Taquicardia	<input type="checkbox"/>
Náusea	<input type="checkbox"/>	Irritabilidad	<input type="checkbox"/>
Vómitos	<input type="checkbox"/>	Ansiedad	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	Temblores	<input type="checkbox"/>

Hallazgos de laboratorio;

-Determinación de los niveles de Teofilina;

Séricos _____ ug/mL Salivales _____ ug/mL

TABLAS DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS Y SALIVALES
 DE TEOPILINA DE 30 PACIENTES ASMATICOS QUE INGRE
 SARON POR CRISIS ASMATICA AL DEPARTAMENTO DE
 MEDICINA INTERNA. HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE LOS
 MESES DE MARZO A JUNIO DE 1,994.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

DATE: 6/25/94
 TIME: 9:32:51

TECH ID : -----
 RGNT LOT: -----
 SERIAL #: 28204
 CRSL ID :
 CURVE : 1
 CAL DATE: 6/22/94
 CAL TIME: 15:50:13

ASSAY 72 THEO 1A81 Revision 1

LOC	ID	us/mL	NET P	BIRI	NOTE
1	-----	10.57	169.71	206	
2	-----	12.79	157.45	133	
3	----- >	40.00	33.74	214	
4	-----	5.82	204.70	155	
5	----- >	40.00	31.52	213	
6	-----	12.95	156.61	138	
7	----- >	40.00	42.08	149	
8	-----	8.08	186.31	169	
9	-----	1.22	255.55	136	
10	----- >	40.00	33.14	168	
11	-----	3.32	229.81	137	
12	-----	9.33	177.57	106	
13	-----	2.66	237.40	110	
14	-----	7.92	187.51	101	
15	-----	0.19	269.33	117	
16	-----	9.97	173.44	100	
17	-----	8.35	184.32	96	
18	-----	0.85	260.44	106	
19	-----	4.91	213.20	123	
20	-----	6.90	195.42	635	

TESTS USED TO DATE : 55

TABLAS DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS Y SALIVALES
 DE TEOPILINA DE 30 PACIENTES ASMATICOS QUE INGRE-
 SARON POR CRISIS ASMATICA AL DEPARTAMENTO DE --
 MEDICINA INTERNA. HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE LOS
 MESES DE MARZO A JUNIO DE 1,994

oooooooooooooooooooooooooooo

DATE: 6/25/94
 TIME: 10:03:52

TECH ID : -----
 RGNT LGT: -----
 SERIAL #: 28204
 CRSL ID :
 CURVE : 1
 CAL DATE: 6/22/94
 CAL TIME: 15:50:13

ASSAY 72 THEO 1A81 Revision 1

LOC	ID	ug/mL	NET P	BKI	NOTE
1	-----	6.89	195.53	102	
2	-----	5.24	210.01	103	
3	----- >	40.00	32.51	127	
4	-----	12.49	158.98	109	
5	-----	4.66	215.67	98	
6	-----	10.53	169.98	102	
7	----- >	40.00	39.45	102	
8	-----	3.18	231.36	111	
9	-----	5.57	206.97	103	
10	-----	4.81	214.18	119	
11	----- >	40.00	31.81	158	
12	-----	4.79	214.39	172	
13	----- >	40.00	35.31	99	
14	-----	3.56	227.14	110	
15	----- >	40.00	43.70	101	
16	-----	9.88	173.98	141	
17	-----	1.13	256.75	115	
18	-----	3.87	223.74	103	

TESTS USED TO DATE : 73

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 Biblioteca Central

TABLAS DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS Y SALIVALES
 DE PROFLINA DE 30 PACIENTES ASMATICOS QUE INGRESARON POR CRISIS ASMATICA AL DEPARTAMENTO DE
 MEDICINA INTERNA. HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE LOS
 MESES DE MARZO A JUNIO DE 1,994

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

DATE: 6/25/94
 TIME: 9:00:10

TECH ID : -----
 RGNT LOT: -----
 SERIAL #: 28204
 CRSL ID :
 CURVE : 1
 CAL DATE: 6/22/94
 CAL TIME: 15:50:13

ASSAY 72 THEO 1A81 Revision 1

LOC	ID	ug/mL	NET P	Biki	NOTE
1	----- >	40.00	36.15	141	
2	-----	4.31	219.18	155	
3	-----	12.07	161.19	129	
4	-----	3.15	231.68	213	
5	-----	9.55	176.14	159	
6	-----	0.02	271.53	141	
7	-----	6.51	198.66	137	
8	-----	12.05	161.30	133	
9	-----	5.87	204.27	236	
10	-----	6.76	196.60	142	
11	-----	11.84	162.42	140	
12	-----	12.36	159.66	136	
13	-----	9.04	179.49	157	
14	-----	2.13	243.83	156	
15	----- >	40.00	31.70	190	
16	-----	22.73	120.39	139	
17	-----	6.66	197.41	129	
18	-----	16.94	139.08	138	
19	-----	4.13	221.03	169	
20	-----	11.51	164.28	136	

TESTS USED TO DATE : 35