

## Tratamiento de la intoxicación por aminofilina conforme a sus propiedades farmacológicas

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA,  
GABRIEL LOPEZ-MARTIN y  
ALEJANDRO HERNANDEZ-ZAMORA

*La aminofilina es una mezcla que contiene como principio farmacológicamente activo y responsable de los efectos tóxicos, a la teofilina. La intoxicación es fácil de suceder debido a que los niveles terapéuticos de la droga son muy cercanos a los tóxicos, y se manifiesta con síntomas digestivos, neurológicos y cardiovasculares. El tratamiento de la intoxicación consiste en medidas sintomáticas y exige la eliminación de la droga. Recientemente se ha preconizado la hemoperfusión a través de columnas de carbón activado, procedimiento complejo y de elevado costo. En este ensayo se propone el tratamiento de esta intoxicación, en base al conocimiento de sus propiedades farmacológicas, mediante el uso de un bloqueador de las xantinas, en los casos menos graves y, por diálisis peritoneal en los casos de mayor severidad. Se presentan dos casos donde se muestra la efectividad de los métodos.*

CLAVES: Aminofilina, intoxicación y farmacología.

La aminofilina es una mezcla de teofilina como principio farmacológicamente activo y de etilendiamina para aumentar su solubilidad y así favorecer su absorción.<sup>1,2</sup> Como la cafeína y la teobromina, la teofilina es un derivado metilado de la xantina, purina químicamente relacionada con el ácido úrico. En su biotransformación al parecer interviene la oxidasa de la xantina y algunos de sus metabolitos resultantes son los responsables de sus efectos farmacológicos y tóxicos. Otras propiedades farmacológicas de la teofilina son su biodisponibilidad oral cercana al 100 por ciento, su baja unión a las proteínas plasmáticas, entre 15 y 50 por ciento, y su volumen de distribución de 0.3 a 0.6 l/kg.<sup>3-6</sup>

Recibido: 3 de febrero de 1984.

Aceptado: 2 de abril de 1984.

Miguel Angel Montoya-Cabrera. Jefatura de Control de Calidad. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Gabriel López-Martín. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Alejandro Hernández-Zamora. Hospital de Convalecencia. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hay una relación directa entre sus concentraciones plasmáticas y los efectos a que da lugar. Así, sus efectos terapéuticos ocurren con cifras de 55 a 110  $\mu\text{mol/l}$  (10-20  $\mu\text{g/ml}$ ) y los tóxicos se inician inmediatamente a partir de la última cifra y en el caso particular de los niños, valores de 330 a 385  $\mu\text{mol/l}$  (60-70  $\mu\text{g/ml}$ ) se han considerado potencialmente mortales.<sup>3,7,8</sup>

Los síntomas predominantes de la intoxicación por teofilina (y de los otros derivados de la xantina, aunque con menor severidad) son digestivos: vómitos y hematemesis; neurológicos: excitación, temblores y convulsiones; cardiovasculares: trastornos del ritmo cardíaco, hipertensión arterial que evoluciona a hipotensión y choque que puede condicionar la muerte por falla cardiorrespiratoria.<sup>10-12</sup>

Para el tratamiento de esta intoxicación se aplican medidas generales de sostén y sintomáticas, pero lo fundamental es intentar la remoción de la droga de los tejidos y favorecer su eliminación. Al respecto, en los últimos años, se ha preconizado como un método útil para tales propósitos, la hemoperfusión a través de resinas o de columnas de carbón activa-

do.<sup>15-16</sup> Este sistema ha demostrado ser efectivo, pero como inconvenientes tiene el ser complejo en su ejecución y el equipo que necesita es costoso y de importación, lo que hace poco factible su adquisición en países como el nuestro.

Así, ante la necesidad de contar con métodos más accesibles para inactivar o eliminar a esta droga, se pensó en utilizar algunas de sus propiedades farmacológicas para tal fin:

- Dada la intervención de la oxidasa de la xantina en la producción de metabolitos activos, este efecto se podría bloquear con la administración de un inhibidor de esta enzima, como lo es el alopurinol;<sup>16</sup> el mismo efecto diurético de la teofilina favorecería su eliminación.
- Por su bajo volumen de disminución, del 30 al 60 por ciento del peso corporal, se puede conseguir la remoción de la teofilina mediante diálisis peritoneal, procedimiento que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las intoxicaciones agudas causadas por otros medicamentos que poseen esta misma propiedad.<sup>18,19</sup>

Se presenta el informe preliminar de dos casos de intoxicación aguda por teofilina que acudieron para su atención médica al Hospital de Pediatría, en los que se utilizaron los dos métodos arriba señalados con buenos resultados terapéuticos.

### Pacientes y métodos

Se estudiaron dos pacientes femeninas de 4 y 3 años de edad respectivamente, ambas con diagnóstico de asma bronquial y en las que la intoxicación ocurrió durante la administración de aminofilina. Además del tratamiento general, de sostén y sintomático, a la primera de ellas que presentó la intoxicación menos grave, se le administró alopurinol a la dosis de 100 mg cada 8 horas a través de sonda nasogástrica; a la segunda paciente, con la intoxicación más grave y con niveles plasmáticos de teofilina por arriba de los considerados potencialmente letales, se la sometió a diálisis peritoneal mediante el procedimiento ordinario. En las dos se hizo el seguimiento, a períodos determinados, de los niveles plasmáticos de la droga, en la segunda además se identificó y cuantificó en el líquido de recambio de la diálisis peritoneal. La determinación de la teofilina en los productos biológicos se hizo por el método de inmunoensayo enzimático homogéneo o E.M.I.T. (enzyme-multiplied-immunoassay-technique), para lo que se empleó un espectrofotómetro de luz visible con temperatura controlada tipo "Gilford" dilutor automático y procesador de datos C.P. 5000, marca "Syva".

**PACIENTE 1.** Mujer de cuatro años. Inició su padecimiento treinta y seis horas antes de su ingreso al hospital, con rinorrea hialina, estornudos, tos por accesos, estertores audibles a distancia y dificultad respiratoria progresiva. A la exploración física se encontró pálida, con aleteo nasal, tiros intercostales y supraesternal. A la auscultación, con espiración prolongada, hipoven-

lación y sibilancias bilaterales. Peso de 14.5 kg, temperatura de 36.8°C, presión arterial de 95/60 mmHg, y frecuencias respiratoria y cardíaca de 32 y 140 por minuto respectivamente. Se manejó con ambiente húmedo con oxígeno al 40 por ciento y aminofilina a la dosis de 75 mg disueltos en 100 ml de solución glucosada, para pasar por vía endovenosa en una hora, cada 8 horas. En la segunda dosis, la enfermera equivocadamente administró 500 mg, y a los pocos minutos presentó náusea y vómitos que llegaron a ser incoercibles, sangrado a través de la sonda nasogástrica, rubicundez facial y excitación. La frecuencia cardíaca aumentó a 180 por minuto y se presentó hiperreflexia osteotendinosa. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal. Se determinó la concentración plasmática de teofilina que fue de 193.6  $\mu\text{mol/l}$  (35.2  $\mu\text{g/ml}$ ). Con el diagnóstico de intoxicación por esta droga se inició el tratamiento con la suspensión de la aminofilina, lavados gástricos con agua fría, administración de soluciones parenterales y alopurinol a la dosis de 100 mg, a través de la sonda nasogástrica, cada 8 horas. A las dos horas el vómito y el sangrado habían desaparecido y la frecuencia cardíaca descendido a 120 por minuto aunque asintomática, se administró una segunda y tercera dosis del bloqueador de las xantinas. Las cifras de teofilina a las doce horas fueron de 38.5  $\mu\text{mol/l}$  (7  $\mu\text{g/ml}$ ) y a las veinticuatro horas de 0.0. El seguimiento, a los tiempos señalados, de los niveles plasmáticos de teofilina, se muestra en la figura 1.

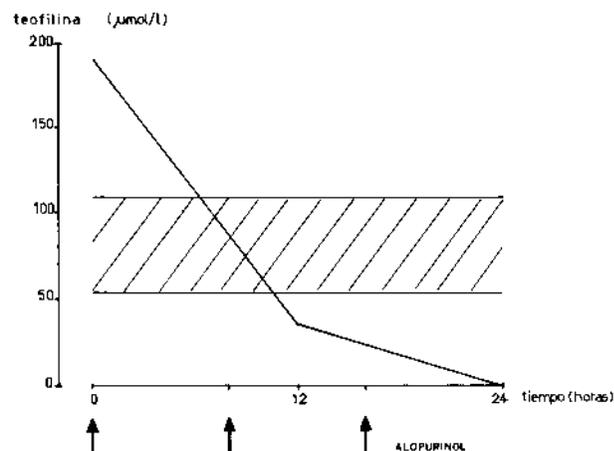


Fig. 1. Inmunosupresión pretrasplante; implante, funcionamiento y rechazo del injerto.

**PACIENTE 2.** Mujer de tres años de edad. Veinticuatro horas antes de su ingreso, presentó rinorrea hialina, estornudos repetidos, tos seca por accesos e insuficiencia respiratoria progresiva. A la exploración física se observó aleteo nasal, tiros intercostales y retracción supraesternal y xifoidea. A la auscultación se escucharon abundantes sibilancias y espiración prolongada. Temperatura de 37.5°C, peso de 11.750 kg, tensión arterial de 110/70 mmHg, y frecuencias respiratoria y cardíaca de 60 y 140 por minuto respectivamente. Se colocó en ambiente húmedo con oxígeno al 40 por ciento y se indicó aminofilina a la dosis de 60 mg disueltos en 50 ml de solución glucosada para administración endovenosa en una hora, cada 8 horas. Una hora después de la segunda dosis se mostró irritable con agitación progresiva y algunos vómitos, los últimos con estrías de sangre. A pesar de estos síntomas se le aplicó la tercera dosis, posterior a lo cual aumentó el número de vómitos hasta hacerse incoercibles, apareció sangrado a través de la sonda nasogástrica y la agitación aumentó. A la exploración había

palidez de tegumentos, hiperreflexia osteotendinosa y desaparición de los signos de insuficiencia respiratoria y de las sibilancias. La frecuencia descendió a 40 por minuto en tanto que la cardíaca se incrementó a 180 por minuto, la presión arterial se mantuvo en 100/60 mm Hg, y el electrocardiograma mostró taquicardia sinusal. La determinación de teofilina plasmática informó 574.75  $\mu\text{mol/l}$  (104.5  $\mu\text{g/ml}$ ). Se suspendió la aminofilina y se administraron soluciones parenterales, se practicó lavado gástrico con agua helada y se dejó gel de hidróxido de aluminio y magnesio en el estómago. Debido a las cifras de teofilina se indicó diálisis peritoneal. A las seis horas de iniciado el procedimiento, la paciente se tranquilizó, el vómito y el sangrado se controlaron y la frecuencia cardíaca descendió a 100 por minuto. La diálisis peritoneal de teofilina a las doce horas eran de 183.15  $\mu\text{mol/l}$  (33.3  $\mu\text{g/ml}$ ) y a las veinticuatro horas de 34.65  $\mu\text{mol/l}$  (6.3  $\mu\text{g/ml}$ ). La teofilina se determinó además en líquido de diálisis correspondiente a los recambios números 3, 6 y 9, con los siguientes resultados: 75.9, 38.5 y 21.45  $\mu\text{mol/l}$  (13.8, 7.0 y 3.9  $\mu\text{g/ml}$ ), que para el volumen total de 310 ml de líquido extraído, correspondió a 42 185  $\mu\text{mol}$  (7 670  $\mu\text{g}$ ). A diferencia del caso anterior, en el presente no se pudo precisar cuál fue la sobredosis administrada. En la figura 2 se muestra el seguimiento de las concentraciones plasmáticas de la teofilina, correspondientes a esta paciente.

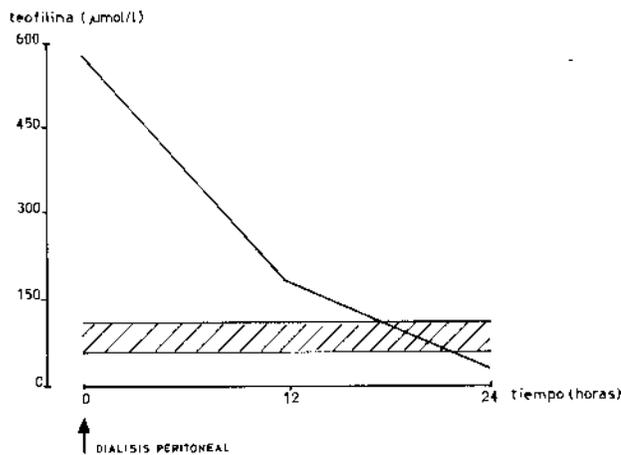


Fig. 2. Inmunosupresión intensiva, segundo injerto, rechazo y recuperación autóloga de la hematopoyesis.

## Discusión

Los efectos tóxicos de la aminofilina se deben, como ya se mencionó, a la acción de la teofilina y la frecuencia con que ocurren se explica por el margen tan estrecho que existe entre las concentraciones terapéuticas y las tóxicas de esta droga.

En general los prematuros son más resistentes a esta intoxicación,<sup>120</sup> por el contrario, los niños mayores son más susceptibles por lo que en ellos se recomienda extremar los cuidados en la administración de la teofilina y hacer los ajustes necesarios a la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente.<sup>20</sup>

En los dos casos, motivo de este informe, las dosis calculadas fueron correctas pero el problema ocurrió al hacer las diluciones del medicamento para su administración. En el primer caso se pudo comprobar que la cantidad aplicada excedió casi siete veces

la dosis terapéutica. En el segundo, aunque no se precisó la sobredosis administrada, todo hace suponer que sucedió a partir de la segunda aplicación y que la cantidad fue importante ya que simultáneamente curó el broncoespasmo y causó síngomas graves de intoxicación, con concentraciones plasmáticas de la droga superiores a las consideradas como potencialmente letales.

El caso menos grave mejoró rápidamente después de administrar el alopurinol, lo que se podría explicar por que esta droga se absorbe rápidamente, puede alcanzar su concentración máxima en dos horas y tiene una vida media muy corta.<sup>21</sup> Al inhibir la oxidasa de la xantina, es de suponer que evita la biotransformación de la teofilina en sus metabolitos activos y por la misma acción diurética de este medicamento, se favorece su eliminación sin cambios.

La paciente con la intoxicación más severa, a su vez curó por el procedimiento de diálisis peritoneal. La utilidad y efectividad del mismo se demostró, además de por la rápida mejoría clínica y el descenso de las concentraciones plasmáticas de la teofilina, por la presencia de esta droga en el líquido de recambio de la diálisis. El seguimiento a tiempos fijos, como en el caso del plasma, mostró que las concentraciones en el líquido de diálisis descendieron progresivamente.

Se puede concluir, no obstante el corto número de pacientes, que los procedimientos propuestos son útiles para el tratamiento de la intoxicación por teofilina, particularmente la diálisis peritoneal en los casos graves, ya que el método es sencillo en su ejecución, requiere de equipo mínimo y se puede llevar a cabo en cualquier servicio de urgencias.

## REFERENCIAS

1. Rall, T.W.: *Central Nervous System Stimulants*. En: Goodman, G.A.; Goodman, L.S. y Gilman, A. (Eds.): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6a. Edición, Nueva York, Macmillan Publishing Co., Inc. 1980. p. 592.
2. Eddy, E.F., y Eddy, E.D.: *Anhydrous theophylline, equivalence of commercial theophylline formulations*. J. Allergy Clin. Immunol. 1977; 53:116.
3. Jenne, J.W., Wyze, E.; Rood, F. y Mac Donald, F.M.: *Pharmacokinetics of theophylline*. Clin. Pharmacol. Ther. 1972; 13:349.
4. Jenne, J.W., y Nagasawa, H.T.: *Decreased theophylline half-life in cigarette smokers*. Life Sci. 1975; 17:195.
5. Mitenko, P.A., y Ogilvie, R.I.: *Rapidly achieved plasma concentration plateau, with observations on theophylline kinetics*. Clin. Pharmacol. Ther. 1972; 13:329.
6. Mitenko, P.A., y Ogilvie, R.I.: *Pharmacokinetics of intravenous theophylline*. Clin. Pharmacol. Ther. 1973; 14:509.

- Jacobs, M.M.; Senior, R.M., y Kessler, G.: *Clinical experience with theophylline: relationships between dosage, serum concentration, and toxicity*. J.A.M.A. 1976; 235:1983.
- Kordash, T.R.; Van Dellen, R.G., y McCall, J.T.: *Theophylline concentrations in asymptomatic patients after administration of aminophylline*. J.A.M.A. 1977; 238:139.
9. Czajka, P.A., y Duffy, J.P.: *Poisoning Emergencies*. The C.V. Mosby Company. St. Louis, Missouri, 1980. p. 45.
  10. Iberti, T.J., y Hammond, R.S.: *Massive oral theophylline poisoning*. South. Med. J. 1978; 11:965.
  11. Vaucher, Y.; Lightner, E.S., y Walson, P.D.: *Theophylline poisoning*. J. Pediatr. 1977; 90:827.
  12. Russo, M.E.: *Management of theophylline intoxication with charcoal-colum hemoperfusion*. N. Engl. J. Med. 1979; 300:24.
  13. Chang, T.M.S.; Espinoza, M.E.; Francoeur, T.E., y Eade, N.R.: *Albumin-collodion activated charcoal hemoperfusion in the treatment of severe theophylline intoxication in a 3-year-old patient*. Pediatrics. 1980; 65:811.
  14. Ehlers, M.S.; Saske, D.E., y Samchuck, J.: *Massive theophylline overdose. Rapid elimination by charcoal hemoperfusion*. J.A.M.A. 1978; 240:474.
  15. Lawyer, C.; Atchinson, J., y Sutton, J.: *Treatment of theophylline neurotoxicity with resin hemoperfusion*. Ann. Intern. Med. 1978; 88:516.
  16. Arena, J.M.: *Poisoning*. 3a. edición. Springfield. Charles C. Thomas, Publisher. 1974. p. 442.
  17. Kempe, C.H.: *Current pediatric diagnosis and treatment*. 4a. edición. Los Altos. Lange Medical Publications. 1976. p. 817.
  18. Montoya-Cabrera, M.A.; Sánchez-Suárez, B.A.; Hernández-Zamora, A. y Murguía-Chávez, L.M.: *Tratamiento de la intoxicación aguda por carbamacepina conforme a sus propiedades farmacológicas. Informe preliminar*. Arch. Invest. Méd. (Méx.), 1980; 11:417.
  19. Cole, G.F., y Davies, D.P.: *Theophylline poisoning*. Br. Med. J. 1980; 280:50.
  20. Bochner, F.; Carruthers, G.; Kampmann, J., Steiner, J.: *Handbook of clinical pharmacology*. Boston. Little, Brown and Company. 1978. p. 386.
  21. Bochner, F., y col.: *op. cit.* en 20, p. 116.