



Toxicidad de la teofilina

F. Gómez Gómez, M.J. Otero López y J.A. Royo Prats

Servicios de Neumología y Farmacia. Hospital Clínico. Salamanca.

La frecuencia con que la teofilina presenta efectos tóxicos adversos no se conoce con certeza, aunque puede ser elevada y obligar, en no pocas ocasiones, a la retirada de la misma. La mayoría de los casos de intoxicación se producen por la administración continuada del fármaco y son de origen yatrogénico en su mayor parte.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad son fundamentalmente gastrointestinales, cardiovasculares, neurológicas y metabólicas, revistiendo algunas de ellas especial gravedad y condicionando el pronóstico de la intoxicación. La determinación de las concentraciones séricas de teofilina es esencial para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento y, aunque generalmente tanto la frecuencia como la severidad de los efectos tóxicos se correlacionan con los niveles séricos, no sucede igual en la aguda y en la crónica, e incluso en ésta parece no existir tal correlación.

El tratamiento va encaminado a impedir la absorción mediante el vaciado gástrico y, sobre todo, la administración oral de carbón activado, y a aumentar la eliminación mediante la hemoperfusión y la hemodiálisis, así como a la aplicación de medidas adecuadas de soporte y de control de los síntomas graves.

Arch Bronconeumol 1993; 29:101-108

The toxicity of theophylline

The frequency with which theophylline presents adverse toxic effects is not well known although it may be high and, on many occasions, obliges the withdrawal of the same. Most of the cases of intoxication are produced by the continuous administration of the drug and, in a great number of cases, are of iatrogenic origin.

The clinical manifestations of toxicity are fundamentally gastrointestinal, cardiovascular, neurologic and metabolic with some being of specially severity, conditioning the prognosis of the intoxication. The determination of serum concentrations of theophylline is essential to confirm diagnosis and orient treatment and although generally both the frequency and the severity of the toxic effects are correlated with the serum levels, the same does not occur in the acute and chronic cases and no correlation of the same seems to exist.

Treatment is directed at impeding absorption by gastric lavage and overall, the oral administration of activated carbon, and at increasing the elimination by hemoperfusion and hemodialysis in addition to the application of adequate measures of support and control of the severe symptoms.

Introducción

La teofilina continúa siendo ampliamente utilizada en el tratamiento del asma y de las enfermedades que cursan con obstrucción crónica al flujo aéreo. Sin embargo, su uso en el tratamiento de estos procesos resulta complicado por el estrecho índice terapéutico y por las grandes variaciones interindividuales en la cinética de eliminación que, además, puede verse alterada por factores como la edad, enfermedades concomitantes e interacción con otros medicamentos, lo que favorece la intoxicación si su administración no es monitorizada con medidas de la concentración sérica.

La teofilina causa a menudo efectos adversos, ligeros o moderados en el rango terapéutico, o por debajo de él, pudiendo ser graves e, incluso, mortales por encima del mismo, por lo que es esencial que el clíni-

co conozca la fisiopatología, clínica y tratamiento de esta intoxicación. Sus indicaciones terapéuticas, por ello, deben ser hechas con rigurosidad y no rutinariamente, máxime cuando en el momento actual es cuestionada su utilidad como fármaco broncodilatador.

Epidemiología

La verdadera prevalencia de la toxicidad por teofilina no se conoce con certeza. Ello se debe a que prácticamente todas las publicaciones que tratan este problema estudian las características de la toxicidad en pacientes que ya la presentan o estudian la frecuencia y tipo de manifestaciones tóxicas en pacientes con elevadas concentraciones séricas del medicamento, no habiéndose abordado el estudio de la incidencia de la toxicidad en la población general que consume este



fármaco. Un estudio realizado por el Boston Collaborative Drug Surveillance Program en 1978¹ muestra que, en 2.776 pacientes hospitalizados que recibían teofilina por diferentes vías (endovenosa, oral o rectal), el 10,8 % presentaron efectos adversos. Sin embargo, datos más recientes parecen indicar que esta proporción puede ser considerablemente mayor y que, en no pocas ocasiones, obliga a la retirada del fármaco. Aunque se estima que el 1 % de los niños y el 4 % de los adultos son incapaces de tolerar la teofilina², incluso a niveles séricos bajos, otros datos parecen indicar que el porcentaje es mayor, como lo sugiere el hecho de que en un estudio con teofilina oral³, el 64 % de los pacientes no lo pudieron completar por la presencia de efectos adversos intolerables a la misma y que, en otro más reciente⁴, entre el 15 % y el 40 % de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos, teniendo niveles séricos medios por debajo del rango terapéutico. En una revisión actual efectuada por nosotros en 233 pacientes asmáticos ambulatorios que recibían teofilina oral a dosis estándar, el 46 % presentó algún tipo de reacción adversa, estando sus niveles séricos dentro o por debajo del rango terapéutico.

Todos estos datos parecen indicar que la frecuencia de los efectos adversos de la teofilina es elevada, aunque son precisos estudios más amplios y rigurosos para determinar con mayor aproximación la prevalencia de la toxicidad.

Causas

Las causas que determinan la intoxicación por teofilina (tabla I)⁵⁻⁸ se derivan, en la mayoría de los casos, de la administración continuada del fármaco (intoxicación crónica), unas veces debido a la prescripción de dosis excesivas por el médico o por la ingestión de dosis extra por el paciente a causa del empeoramiento de los síntomas y, otras, por alteración del metabolismo de la teofilina por enfermedades concomitantes o interacción con fármacos administrados simultáneamente. La intoxicación aguda, mucho menos frecuente, es casi siempre de tipo intencional, aunque en ocasiones se produce en el hospital al administrar aminofilina *ev* a pacientes que ya recibían teofilina por vía oral o por inyección *ev* con demasiada rapidez; raramente se produce de modo accidental.

Los errores médicos constituyen la causa más frecuente y representan, aproximadamente, el 40 % de todos los casos, tratándose en su mayor parte de prescripción de dosis excesivas (aunque hay casos por prescripción simultánea de varios preparados de teofilina) y por la presencia de factores que alteran el metabolismo de la teofilina, bien por enfermedades concomitantes, sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva y, menos, por enfermedades hepáticas o víricas, o bien por interacción no reconocida con otros medicamentos (cimetidina y eritromicina, principalmente). Los errores por parte del paciente o familiares o cuidadores, constituyen la segunda causa más fre-

TABLA I
Causas de toxicidad por teofilina

Error médico
Prescripción de dosis excesivas
Duplicación de preparados
Alteraciones del metabolismo de la teofilina
Enfermedades concomitantes
Interacciones medicamentosas
Error del paciente
Dosis extra para alivio de síntomas
Ignorancia de dosificación
Intencional
Accidental

cuente y se deben al aumento de las dosis prescritas para aliviar el empeoramiento de los síntomas, representando el 30 % de todos los casos de intoxicación, aunque en una serie⁵ llega al 59 %. Esto representa, en parte, un fallo médico por no informar adecuadamente e insistir a los pacientes sobre el estricto cumplimiento de las dosis prescritas, así como el intervalo entre las mismas, y evitar el uso «según necesidad», lo que unido a los errores médicos por prescripción excesiva y a algunos (o muchos) de los de causa desconocida^{6,8}, donde es frecuente que los pacientes ignoren la dosis del fármaco que le corresponde tomar, significa que la mayor parte de la toxicidad por teofilina es de origen yatrogénico. La intoxicación aguda es, en su mayoría, de tipo intencional por ingestión de dosis altas de teofilina, aunque en seis pacientes de una serie de 72, que ya recibían teofilina oral, su intoxicación se produjo en el hospital al administrarse aminofilina endovenosa⁸.

En el momento actual, la mayor parte de las intoxicaciones se producen por ingestión de preparados de teofilina de liberación sostenida, con lo que la liberación gradual y subsiguiente absorción gastrointestinal, puede conducir a concentraciones séricas mantenidas o en aumento progresivo con el resultado de toxicidad prolongada. Sin embargo, en la clínica diaria la mayoría de los efectos adversos de la teofilina, generalmente leves, ocurren con dosis de teofilina estándar o, incluso bajas y, aunque muchos son transitorios, no infrecuentemente conducen a la suspensión del fármaco.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad de la teofilina (tabla II) resultan de la acentuación de sus efectos farmacológicos⁹, fundamentalmente gastrointestinales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y metabólicos.

La frecuencia de estos diversos tipos de reacciones tóxicas varía ampliamente en la literatura. Las diferencias entre las distintas series publicadas se derivan fundamentalmente de la forma de selección de los casos, pues mientras unas sólo incluyen pacientes con manifestaciones tóxicas, en otras se estudian éstas según las concentraciones séricas (generalmente elevadas), independientemente de si presentan o no manifestaciones de toxicidad, por lo que la falta de estan-



TABLA II
Efectos adversos más frecuentes de la teofilina

<i>Gastrointestinales</i>
Síntomas de irritación gástrica
Náuseas
Vómitos
Anorexia
Dolor abdominal
Diarrea
Hemorragia
<i>Cardiovasculares</i>
Palpitaciones
Taquicardia
Arritmias supraventriculares
Arritmias ventriculares
Hipotensión, shock
Parada cardiorrespiratoria
<i>Sistema nervioso central</i>
Cefalea
Nerviosismo, irritabilidad, letargia
Insomnio
Ansiedad
Temblores
Convulsiones
Coma
<i>Metabólicos</i>
Hipopotasemia
Hiper glucemia
Hipofosfatemia
Acidosis y alcalosis metabólicas

darización impide el análisis comparativo riguroso. Por otra parte, frecuentemente se sobreestiman las manifestaciones graves, bien por tratarse de casos referidos a centros específicos de tóxicos o bien por incluirse sólo a pacientes con clínica de toxicidad, subestimándose los efectos adversos más leves y no siendo, por tanto, representativas de lo que sucede en la clínica habitual. No obstante, aunque con diferencias porcentuales, la mayoría de las series coinciden en la frecuencia de los diversos tipos de reacciones adversas. En una revisión de 1978¹, los síntomas gastrointestinales fueron, con mucho, los más frecuentes, seguidos por los cardiovasculares y los neurológicos. En la revisión de los casos publicados en lengua inglesa entre 1975 y 1985¹⁰ se analizan las manifestaciones tóxicas de teofilina en 399 pacientes, hallándose como más frecuentes las náuseas y los vómitos, seguidos de la taquicardia y los síntomas neurológicos (irritabilidad, temblor y convulsiones) con diferencias según el tipo, aguda o crónica, de la intoxicación. Recientemente, Tsiu et al¹¹ recopilaron los casos publicados desde 1943 a 1985, recogiendo 1.570 casos con un total de 3.283 signos y síntomas, poniendo de manifiesto que los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes, seguidos por los neurológicos, los cardiovasculares y los metabólicos. Más recientemente, un estudio sobre 116 casos de pacientes ambulatorios con concentraciones séricas de teofilina mayores de 30 mcg/ml⁶, mostró que los gastrointestinales (72 %) y los cardiovasculares (74 %) fueron los más frecuentes, seguidos por los neurológicos (55 %); la hipopotasemia fue frecuente (55 %), así como la hiper glucemia (62 %) y la leucocitosis (34 %).

La frecuencia de muertes debidas a la intoxicación por teofilina varía entre el 4 % y el 6 % de las series de Tsiu¹¹ y Sessler⁶, respectivamente y el 10 % de la revisión de Pauloczek¹⁰ y aunque en esta última suceden con igual frecuencia en los pacientes con intoxicación aguda y crónica (debido probablemente a las características de los casos incluidos en el estudio), parece ser que son raras en los pacientes con intoxicación crónica⁶. Suelen ocurrir rápidamente, aunque en ocasiones suceden días después de la aparición de complicaciones severas¹⁰, sobre todo convulsiones y, menos frecuentemente, manifestaciones cardiovasculares, como arritmias, hipotensión y parada cardiorrespiratoria. La mortalidad en los casos agudos es más frecuente en los jóvenes mayores de 30 años, mientras que en la crónica lo es en los mayores de 60. La relación entre mortalidad y nivel sérico de teofilina difiere mucho según el tipo de intoxicación, pues en la aguda el promedio de las concentraciones séricas es de 95 mcg/ml (66-228) y de 44 mcg/ml (21,5-80) en la crónica.

Las manifestaciones gastrointestinales se deben a un efecto emético central, combinado con efectos locales si la administración es oral, con aumento de la secreción gástrica ácida y de gastrina^{12,13}, así como a un descenso del tono del esfínter esofágico inferior con reflujo¹⁴. Las manifestaciones cardiovasculares son la consecuencia de los efectos cardiacos inotrópicos y cronotrópicos positivos y de la reducción de resistencia vascular periférica^{15,16}. Tanto a concentraciones terapéuticas como tóxicas, la teofilina aumenta los niveles de catecolaminas^{15,17}, atribuyéndose muchos de sus efectos tóxicos cardiovasculares y metabólicos (hipopotasemia, hiper glucemia) a este exceso de catecolaminas¹⁵. La teofilina estimula el sistema nervioso central y causa vasoconstricción cerebral que aumenta dicho estímulo y puede, en parte, ser responsable del descenso del umbral convulsivo⁹, aumentando a altas concentraciones (como las que se ven en los casos de toxicidad) la concentración cerebral de AMP cíclico, por inhibición de la fosfodiesterasa, que tiene efecto epileptógeno¹³; las convulsiones son un signo de mal pronóstico, muriendo o manteniendo secuelas neurológicas graves entre el 35 % y el 50 % de los pacientes que las presentan^{6,12,18}, pareciendo existir una correlación directa entre la frecuencia de morbilidad y mortalidad y la duración de las mismas¹². Aunque no bien definidas, la teofilina puede producir (particularmente en el niño) alteraciones del comportamiento (intranquilidad, irritación, insomnio) y del aprendizaje escolar, incluso cuando el asma se estabiliza y tienen concentraciones séricas en el rango terapéutico o menores, con notable mejoría cuando dejan de tomarla¹⁹. Efectos tóxicos metabólicos, como la hipopotasemia y la hiper glucemia, son frecuentes en la intoxicación por teofilina y debidos, fundamentalmente, al exceso de catecolaminas que conduce al paso intracelular de potasio y al aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis¹²; menos frecuentes son la hiper calcemia, hipofosfatemia y acidosis láctica, así como la alcalosis respiratoria.



TABLA III
Grados de severidad de las manifestaciones de toxicidad⁶

<i>Grado 1</i>
Vómitos
Dolor abdominal
Diarrea
Nerviosismo
Temblor
Taquicardia (> 120/min)
Hipopotasemia ligera (2,5-3,5 mEq/L)
<i>Grado 2</i>
Hematemesis
Letargia o desorientación
Taquiarritmia supraventricular
Extrasístoles ventriculares frecuentes
Hipotensión (TA < 60 mmHg que mejora con tratamiento estándar)
Hipopotasemia severa (< 2,5 mEq/L)
Alteraciones ácido-básicas (pH < 7,20 o > 7,60)
<i>Grado 3</i>
Convulsiones, no repetidas
Taquicardia ventricular mantenida
Shock (TA < 60 mmHg refractaria al tratamiento estándar)
<i>Grado 4</i>
<i>Status epilepticus</i>
Fibrilación ventricular
Parada cardíaca

Otros efectos adversos, poco frecuentes, de la teofilina se han descrito, como raras reacciones de hipersensibilidad² en forma de urticaria y prurito generalizados, trombocitopenia y diátesis hemorrágica, dermatitis de contacto e incluso broncoespasmo. Por otra parte, se ha comprobado que las metilxantinas (caféina, teobromina y teofilina) aumentan el riesgo de padecer enfermedad fibroquística de la mama (sobre todo si se administran conjuntamente) en mujeres entre 30 y 50 años²⁰. La posible conexión entre el exceso de mortalidad por cáncer de páncreas y teofilina también se ha planteado². La teofilina puede originar úlceras esofágicas en pacientes que la ingieren en decúbito²⁰, pues los comprimidos pueden permanecer en el esófago, en esta posición, entre 45 y 90 minutos, por lo que se recomienda su ingestión de pie o sentado y con suficiente líquido. Los procesos inmunes pueden alterarse por la teofilina ya que reduce significativamente la IgA salivar y disminuye la capacidad bactericida de los leucocitos^{2, 20}.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por teofilina revisten una importancia distinta, de ahí que los pacientes que las presentan requieren una valoración clínica de su severidad de acuerdo a unos criterios o grados de toxicidad, establecidos según su repercusión en la evolución, tratamiento y resultado final de la intoxicación. Todas las valoraciones que se han hecho son similares y se basan, fundamentalmente, en el tipo de manifestaciones clínicas, aunque unas exclusivamente sobre éstas^{6, 13} y otras en las que también se consideran los niveles séricos del medicamento^{21, 22}. En la tabla III se expone una valoración⁶ basada en manifestaciones clínicas exclusivamente, pues no siempre, como posteriormente se verá, la severi-

dad de la toxicidad se correlaciona con la concentración sérica de teofilina. La toxicidad de grado 1 es ligera y autolimitada y no plantea mayores problemas; la de grado 2 (moderada) requiere estrecha vigilancia, monitorización electrocardiográfica o intervención médica específica; la de grado 3 (grave) requiere actuación médica inmediata y a menudo progresa a toxicidad de grado 4; la toxicidad de grado 4 es muy grave y frecuentemente mortal.

Niveles séricos de teofilina y toxicidad

La determinación de las concentraciones séricas de teofilina permite confirmar el diagnóstico de intoxicación o sobredosificación por este medicamento y determinar el grado de severidad. Asimismo, proporciona una información que puede ser de utilidad para decidir el tratamiento más adecuado a seguir, fundamentalmente antes de poner en marcha medidas invasivas como la hemoperfusión. No obstante, al interpretar los niveles séricos se debe tener presente que la relación entre las concentraciones séricas y los efectos tóxicos es compleja, debido a la variabilidad interindividual en la respuesta, por lo que el tratamiento definitivo se debe apoyar principalmente en la valoración clínica del paciente.

La teofilina tiene un índice terapéutico bajo. El margen terapéutico de concentraciones se sitúa entre 10 y 20 µg/ml y las manifestaciones clínicas de toxicidad pueden ocurrir en cuanto las concentraciones exceden los 20 µg/ml; incluso, en la zona superior del margen terapéutico aparecen frecuentemente efectos adversos leves, pero molestos para el paciente, que pueden causar problemas de abandono del tratamiento^{11, 23}. Generalmente, se considera que la incidencia y la severidad de los efectos tóxicos producidos por la teofilina se correlacionan con sus niveles séricos^{18, 21, 23-25}. Así, a medida que las concentraciones aumentan de 20 a 30-40 µg/ml se ha observado una mayor frecuencia de efectos adversos, habitualmente de severidad de leve a moderada, mientras que con niveles séricos más elevados parece aumentar progresivamente el riesgo de aparición de efectos adversos cardíacos y neurológicos, graves y potencialmente letales. Sin embargo, en la actualidad existen controversias con respecto a este punto; en diversas publicaciones se ha descrito la aparición de reacciones adversas graves en pacientes que presentaban concentraciones séricas de teofilina en el rango moderadamente tóxico²⁶⁻²⁹ o incluso en el rango «terapéutico»^{30, 31}.

El curso clínico de la toxicidad por teofilina parece estar notablemente influenciado por el tipo de intoxicación^{6, 10, 23, 26}. Los pacientes con intoxicación aguda, accidental o intencionada, son capaces de tolerar con frecuencia concentraciones séricas de teofilina de hasta 100 µg/ml sin desarrollar efectos adversos graves. Por el contrario, cuando la intoxicación es consecuencia de un tratamiento continuado se observan efectos tóxicos graves con niveles séricos inferiores. Basándose en estas observaciones, se recomienda que al inter-



pretar los niveles séricos de teofilina se tenga en cuenta el tipo de intoxicación.

En los pacientes con intoxicación aguda parece existir una correlación entre las concentraciones séricas de teofilina y el desarrollo de manifestaciones clínicas de toxicidad gastrointestinal, cardiovascular y neurológica^{6, 25, 32}. También se ha observado una relación entre el grado de severidad de algunas alteraciones metabólicas provocadas por la teofilina (hipopotasemia, hiperglucemia) y los niveles séricos^{6, 31, 33}. En estos casos, aunque los síntomas catalogados como de toxicidad menor (náuseas, vómitos, irritabilidad, taquicardia, etc) se producen cuando los niveles de teofilina son superiores a 20 µg/ml, generalmente las arritmias cardíacas y las convulsiones aparecen cuando las concentraciones séricas exceden los 100 µg/ml^{6, 25, 26, 31, 34}. No obstante, se han descrito también efectos adversos graves en pacientes con concentraciones más bajas^{10, 32}. Cabe destacar que estas observaciones proceden en su mayoría de pacientes jóvenes, por ser en los que han ocurrido con mayor frecuencia las intoxicaciones agudas^{11, 14}. Es posible que en pacientes de edad avanzada, la presencia de distintas variables fisiopatológicas pueda predisponer al desarrollo de complicaciones graves con niveles séricos inferiores.

En pacientes con intoxicación crónica no parece existir una relación directa entre el incremento de las concentraciones séricas de teofilina y el grado de severidad de las manifestaciones clínicas de toxicidad^{6, 8, 28, 35}. Tampoco hay una relación entre la magnitud de las alteraciones metabólicas y los niveles séricos^{28, 31}. Además, a diferencia de la intoxicación aguda, se observa una mayor frecuencia de efectos adversos y éstos se producen a concentraciones menores^{6, 10, 26, 28, 31}, habiéndose descrito convulsiones con niveles séricos próximos o inferiores a 20 µg/ml^{10, 27, 30}. Asimismo, los signos de toxicidad grave no van precedidos por síntomas de toxicidad leve en un elevado porcentaje de pacientes^{10, 18, 21, 27, 30, 36}. No obstante, a pesar de que el umbral tóxico para la intoxicación crónica no esté bien definido, parece existir un mayor riesgo de complicaciones graves cuando las concentraciones séricas son superiores a 40 µg/ml^{6, 18, 21, 26, 31}.

La edad parece ser un factor determinante en el desarrollo de la toxicidad grave y muerte en la intoxicación crónica^{6, 8, 29, 35}. En un estudio⁸ se observó que, con concentraciones medias de teofilina similares (del orden de 43 µg/ml), los pacientes mayores de 50 y de 75 años tuvieron un riesgo 13,9 y 16,7 veces mayor, respectivamente, de sufrir efectos tóxicos graves que los pacientes menores de 25 años. La tasa de mortalidad en pacientes de edad avanzada también aumenta significativamente^{6, 8, 10}. La mayor prevalencia de enfermedades cardiorrespiratorias y neurológicas subyacentes parece favorecer el desarrollo de complicaciones graves en estos pacientes^{8, 28, 29, 36, 37}. Los niveles séricos de teofilina en pacientes con intoxicación crónica se deben interpretar considerando la edad y la presencia de enfermedades concurrentes.

Tratamiento

Hasta hace pocos años, el tratamiento de la intoxicación por teofilina era casi exclusivamente de soporte y de control de los síntomas, pero en los últimos años se han desarrollado medidas eficaces de tratamiento cuyos objetivos básicos tratan de impedir o disminuir la absorción y aumentar su eliminación, aunque constituyen también objetivos de primera necesidad la aplicación de medidas adecuadas de soporte y el tratamiento de los síntomas graves. La retirada de la teofilina, el traslado a una unidad de cuidados intensivos y la determinación de la concentración sérica del medicamento se deben realizar de inmediato.

La ingestión de dosis excesivas de teofilina, bien de forma continuada (intoxicación crónica) o aguda masiva, debe ir seguida de un rápido vaciado gástrico, si el paciente no vomita como consecuencia de la intoxicación. En pacientes despiertos está indicada la inducción del vómito (muy extendida en Norteamérica y escasamente en Europa) mediante jarabe de ipecacuana (30 ml en adultos y 15 ml en niños)^{12, 38, 39}, aunque su eficacia es cuestionada por algunos^{40, 41}, mientras que otros^{6, 13} no indican este método porque los vómitos pueden interferir la posterior administración de carbón activado. En pacientes obnubilados o comatosos se debe realizar lavado gástrico a través de sonda nasogástrica de grueso calibre, con intubación endotraqueal para proteger la vía aérea, con la mitad de suero salino normal hasta que el líquido salga claro; la eficacia de esta técnica parece superior a la anterior⁴². En cuanto al tiempo en que tales medidas pueden aplicarse después de la ingestión de la teofilina, debe asumirse que ésta todavía está en el estómago, admitiéndose, para los preparados normales, entre 2 y 6 horas, en contraste con los de liberación lenta en que tal período debe prolongarse a 8-12 horas^{12, 38}, aunque grupos de comprimidos pueden permanecer en el estómago durante largos períodos de tiempo, continuando la absorción durante muchas horas³⁸; se han documentado picos de concentraciones séricas a las 24 horas de la ingestión³⁴.

Pero la parte más importante de esta fase del tratamiento consiste en la administración oral de carbón activado (CA). Todos los pacientes con intoxicación oral por teofilina deben recibir CA, independientemente del tiempo de la ingestión del fármaco. El objetivo es doble: por una parte, el CA se une avidamente con la teofilina, reduciendo la absorción de modo importante y por otra, aumenta notablemente el aclaramiento de la misma mediante lo que se denomina «diálisis gastrointestinal», por un mecanismo no determinado claramente pero atribuido a la difusión de la teofilina de la circulación sanguínea a través de la mucosa gastrointestinal y unirse al CA en el intestino⁵ o a una interrupción de la circulación enterohepática y enteroentérica⁴³, de ahí su utilidad tanto en la intoxicación oral como endovenosa de teofilina^{8, 38}. Se recomienda una dosis inicial de 1-2 g/kg, si es necesario a través de una sonda nasogástrica, seguida de 0,5-1 g/Kg cada dos o cuatro horas, respectivamente



(los pacientes que vomitan toleran mejor las dosis más pequeñas a intervalos más cortos), hasta que los niveles séricos de teofilina estén en el rango normal y/o hayan disminuido los síntomas^{12, 13, 38}; el CA, con agua o sorbitol al 70 %, se administra como suspensión al 20 %. Aunque el papel de los laxantes, como el sorbitol, no está claramente establecido, se recomienda su uso por su palatabilidad y porque parece que previenen o disminuyen la absorción de teofilina desde el tracto gastrointestinal⁴⁴. El empleo de dosis múltiples de CA por vía oral tiene un papel central en el tratamiento de la intoxicación teofilínica, particularmente con los preparados de liberación sostenida, y, por su eficacia, bajo coste y disponibilidad, debe ser considerado como la base fundamental del tratamiento de esta intoxicación. La presencia de vómitos puede representar un problema al limitar su empleo, precisándose entonces la administración de metoclopramida o la aplicación de sonda nasogástrica con intubación endotraqueal.

La irrigación total del intestino¹³ también se ha mostrado útil para limitar la absorción de la teofilina y puede ser utilizada en combinación con el CA oral, recomendándose actualmente administrar un líquido isoosmolar absorbible que contiene polietilenglicol (Golytely) mediante sonda nasogástrica a 2 litros/hora hasta que el efluente rectal salga claro.

Una vez absorbida la teofilina es preciso emplear métodos de detoxicación encaminados a aumentar su eliminación. Como la teofilina se metaboliza principalmente en el hígado y sólo una pequeña fracción inalterada se excreta por la orina, las diuresis forzadas y osmóticas no tienen utilidad¹². Aparte del empleo del CA por vía oral, en ocasiones son precisos métodos invasivos de extracción extracorpórea de la teofilina, fundamentalmente la hemoperfusión y la hemodiálisis, que potencialmente son más rápidos que el CA oral para aumentar el aclaramiento de la misma. La hemoperfusión por carbón (o resinas) se considera el método más rápido y definitivo para aumentar la eliminación de teofilina. Con esta técnica aumenta el aclaramiento un promedio de cuatro veces¹³, pero tiene el inconveniente de que es invasiva, requiere equipo especializado y personal entrenado, no estando disponible en muchos hospitales, además de que tiene efectos adversos asociados como trombocitopenia e hipocalcemia. Los diversos criterios empleados para su aplicación^{12, 13, 26, 44} son diferentes según el tipo de intoxicación (aguda o crónica) pero, en general, en la aguda se aplica cuando las concentraciones séricas de teofilina son mayores de 100 mcg/ml y en la crónica cuando éstas superan los 60 mcg/ml o los 40 mcg/ml en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedades hepáticas y siempre que existan manifestaciones muy graves de toxicidad, como convulsiones y arritmias intratables o estado hemodinámico permanentemente inestable, o por fracaso o mala tolerancia de las dosis repetidas de CA oral. Si la hemoperfusión se emplea tardíamente, cuando los síntomas de toxicidad graves ya han aparecido, sus resultados no son buenos, de ahí que su verdadero valor es el empleo

profiláctico para prevenir la mortalidad y las secuelas por daño tisular irreversible^{12, 13, 34, 44, 45}, aunque algunos autores no están de acuerdo en los criterios aconsejados, arguyendo que hay pacientes que sobreviven sin secuelas, sin ser sometidos a hemoperfusión y presentar criterios para la misma^{39, 46} y otros que mueren a pesar de la hemoperfusión^{33, 46}, recomendando este método sólo cuando fracasan las medidas de soporte para el control de la intoxicación, incluyendo el tratamiento de las convulsiones, hipotensión y arritmias graves. Al no haber estudios controlados entre ambas posturas, la controversia no se resolverá hasta que no se realicen estudios prospectivos controlados sobre el empleo profiláctico de la hemoperfusión en los pacientes con intoxicación severa⁴⁷, aunque parece racional que se realicen todos los esfuerzos para eliminar la teofilina del organismo antes de que ocurran las complicaciones⁴⁴. Recientemente, un trabajo⁶ ha analizado el valor predictivo de los criterios utilizados para el empleo profiláctico de la hemoperfusión por carbón^{12, 26, 44} y muestra que éstos son sensibles y específicos en la sobredosis aguda de teofilina, en contraste con la intoxicación crónica en que el valor predictivo positivo de ellos fue sólo del 10-13 %, o menos, recomendando que hasta que no haya criterios más seguros para identificar a los pacientes con intoxicación crónica, que probablemente se han de beneficiar de esta técnica, su uso debería ser evitado; otros autores han encontrado resultados³⁵.

La hemodiálisis aumenta en el 50 % el aclaramiento de la teofilina y es la mitad de eficaz que la hemoperfusión¹³, pudiendo ser realizadas conjuntamente. Esta técnica es más fácilmente disponible que la hemoperfusión y puede ser empleada cuando ésta falta. Otros procedimientos, como la diálisis peritoneal y la exanguino-transfusión son poco útiles al demostrar sólo pequeños aumentos en la eliminación de teofilina^{12, 38}, aunque la primera puede ser empleada si no se dispone de hemoperfusión ni de hemodiálisis y si el paciente no puede ser trasladado a hospitales donde se disponga de ellas.

Concomitantemente, con el empleo de las medidas para prevenir la absorción y aumentar la eliminación de teofilina, es importante la aplicación de los cuidados necesarios para el mantenimiento de las funciones cardíaca, circulatoria, respiratoria y metabólicas, así como tratar las complicaciones, fundamentalmente las convulsiones, arritmias e hipotensión graves que pueden amenazar la vida del paciente. Considerando la gravedad de las convulsiones en el pronóstico de la intoxicación, es preciso controlarlas rápidamente, empleándose en primer lugar 5-10 mg de diazepam^{12, 13, 38} y si no ceden rápidamente se administran 15 mg/kg ev de fenobarbital^{12, 13} y, en ausencia de respuesta a éste, de 3 a 5 mg/kg ev de tiopental, seguidos de 2-4 mg/kg en infusión¹² con intubación endotraqueal. En el tratamiento de las arritmias graves se emplea preferentemente el propanolol (1-3 mg ev)^{12, 13}, aunque con precaución en pacientes asmáticos por la posibilidad de inducir broncoespasmo; el verapamil puede ser útil en las arritmias supraventriculares^{13, 38}, mientras que las

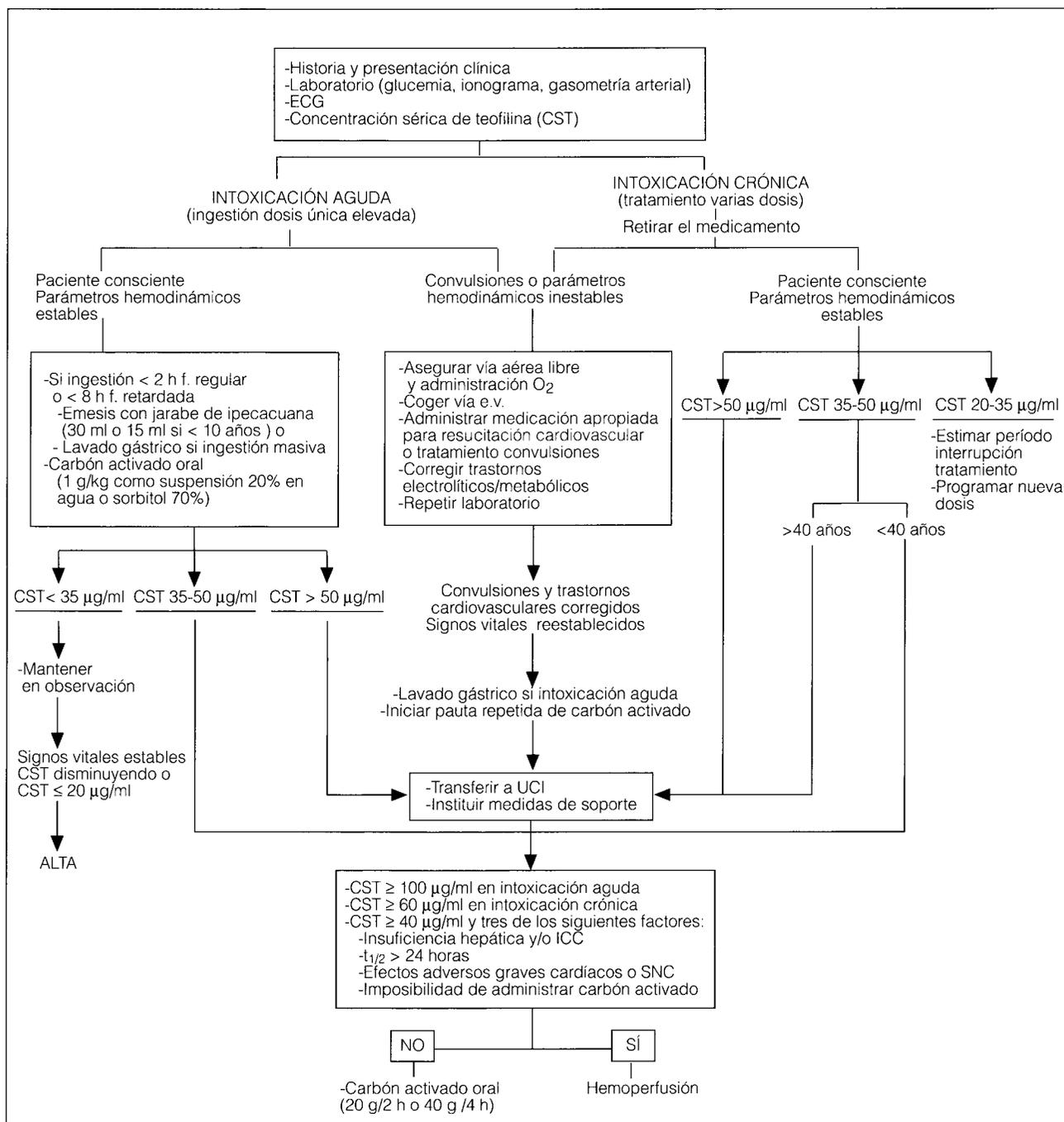


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la intoxicación por teofilina.

ventriculares pueden responder a la lidocaína^{13, 44} y al propranolol; la corrección de la hipoxemia, acidosis e hipotasemia es importante pues se reduce el riesgo de arritmias. La hipotensión debe ser tratada inicialmente con la administración endovenosa de líquidos^{13, 44}, aunque la respuesta suele ser pobre¹², pero puede mejorar con propranolol⁴⁸. Tanto la hipotase-mia como la acidosis, hiperglucemia e hipofosfatemia pueden ser corregidas con propranolol^{12, 13, 38}, aunque

la hiperglucemia es transitoria y habitualmente no requiere tratamiento, mientras que la hipopotasemia debe ser tratada con la administración de potasio, pero con precaución. Los vómitos pueden constituir un problema importante, pues un objetivo del trata-miento de la intoxicación por teofilina es la tolerancia de la mayoría de las dosis de carbón activado, pudiendo ser muy difíciles de controlar a pesar de las dosis altas de antieméticos; la metoclopramida endovenosa



a dosis de 10-15 mg¹³ puede ser necesaria; la ranitidina endovenosa también puede ser beneficiosa³⁸, debiendo tener en cuenta su posible efecto inhibidor del metabolismo de la teofilina⁴⁹.

La figura 1 refleja un algoritmo de tratamiento de la intoxicación por teofilina.

BIBLIOGRAFÍA

- Pfeifer HJ, Greenblatt DJ. Clinical toxicity of theophylline in relation to cigarette smoking. *Chest* 1978; 73:455-459.
- Ellinwood EH, Rockwell WJK. Central nervous system stimulants and anorectic agents. En: Dukes MNG, ed. *Meiler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1988:1-26.
- Dutoit JJ, Salome CM, Woolcock AN. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1.174-1.178.
- Vesco D, Toumi M, Faraj F, Razzouk H, Orehek J. Manufacturer's information and subjective theophylline side-effects. *Eur Respir J* 1990; 3:1.162-1.165.
- Mountain RD, Nef TA. Oral theophylline intoxication. A serious error of patient and physician understanding. *Arch Intern Med* 1984; 144:724-727.
- Sessler CN. Theophylline toxicity: Clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990; 88:567-576.
- Emerman CL, Devlin C, Connors AF. Risk of toxicity in patients with elevated theophylline levels. *Ann Emerg Med* 1990; 19:643-648.
- Shannon M, Lovejoy FH. The influence of age vs peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication. *Arch Intern Med* 1990; 150:2.045-2.048.
- Rall IW. The methylxantines. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall IW, Murad F eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan 1985:589-604.
- Paulocek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med* 1988; 17:135-144.
- Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990; 64:241-257.
- Gaudreault P, Guay J. Theophylline poisoning. Pharmacological considerations and clinical management. *Med Toxicol* 1986; 1:169-191.
- Dawson AH, Whyte IM. The assessment and treatment of theophylline poisoning. *Med J Aust* 1989; 151:689-693.
- Johannesson N, Andersson K, Ioelsson B, Persson GGA. Relaxation of lower esophageal sphincter and stimulation of gastric secretion and diuresis by antiasthmatic xantines. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:26-31.
- Kearney H, Manoguerra AS, Curtis GP, Ziegler MG. Theophylline toxicity and beta-adrenergic system. *Ann Intern Med* 1985; 102:766-799.
- Curry SC, Vance MV, Requa R, Armsted R. Cardiovascular effects of toxic concentrations of theophylline in dog. *Ann Emerg Med* 1985; 14:547-553.
- Vestal RI, Firiksson CE, Musser B, Ozaki LK, Halter JB. Effect of intravenous aminophylline on plasma levels of catecholamines and related cardiovascular and metabolic responses in man. *Circulation* 1983; 67:162-171.
- Zwillich CW, Sutton FD, Nef TA, Cohn WM, Matthy RA, Weinberger MM. Theophylline-induced seizures in adults: correlation with serum concentrations. *Ann Intern Med* 1975; 82:784-787.
- D'Arcy PF. Adverse drug reactions. En: D'Arcy PF, McElroy JC eds. *The pharmacy and pharmacotherapy*. Chichester: Ellis Horwood 1989:211-227.
- Kelemen K, Knoll J. Central nervous system stimulants and anorectic agents. En: Dukes MNG ed. *Side effects of drugs annual 11*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1987:1-11.
- Hendeles L, Bighley L, Richardson RH, Hepler CD, Carmichael J. Frequent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1977; 11:12-17.
- Jenne JW. Theophylline use in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5:645-658.
- Jacobs MH, Senior RM, Kessler G. Clinical experience with theophylline: Relationship between dosage, serum concentration and toxicity. *JAMA* 1976; 235:1.983-1.986.
- Burkle WS, Gwizdala CJ. Evaluation of «toxic» serum theophylline concentrations. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:1.164-1.166.
- Gaudreault P, Wason S, Lovejoy FH. Acute pediatric theophylline overdose: A summary of 28 cases. *J Pediatr* 1983; 102:474-476.
- Olson KR, Benowitz NL, Woo OF, Pond SM. Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication. *Am J Emerg Med* 1985; 3:386-394.
- Richards W, Church JA, Brent DK. Theophylline-associated seizures in children. *Ann Allergy* 1985; 54:276-279.
- Bertino JS, Walker JW. Reassessment of theophylline toxicity. Serum concentrations, clinical course, and treatment. *Arch Intern Med* 1987; 147:757-760.
- Emerman CL, Devlin C, Connors AF. Risk of toxicity in patients with elevated theophylline levels. *Ann Emerg Med* 1990; 19:643-648.
- Perrotin D, Lebrat P, Furet Y, Ged E, Ginies G. Survenue de crises convulsives sous theophylline a doses thérapeutiques. *Presse Méd* 1988; 17:1.206-1.208.
- Shannon M, Lovejoy FH. Hypokalemia after theophylline intoxication. The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch Intern Med* 1989; 149:2.725-2.729.
- Baker MD. Theophylline toxicity in children. *J Pediatr* 1986; 109:538-542.
- Hall KW, Dobson KE, Dalton JG, Ghignone MC, Penner SB. Metabolic abnormalities associated with intentional theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1984; 101:457-462.
- Woo OF, Pond SM, Benowitz NL, Olson KR. Benefit of hemoperfusion in acute theophylline intoxication. *Clin Toxicol* 1984; 22:411-424.
- Aitken ML, Martin TR. Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. *Chest* 1987; 91:10-14.
- Covelli HD, Knodel AR, Heppner BT. Predisposing factors to apparent theophylline-induced seizures. *Ann Allergy* 1985; 54:411-415.
- Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; 98:672-678.
- Heath A, Knudsen K. Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. A review. *Med Toxicol* 1987; 2:294-308.
- Greenberg A, Piraino BH, Kroboth PD, Ewiss J. Severe theophylline toxicity. Role of conservative measures, antiarrhythmic agents, and charcoal hemoperfusion. *Am J Med* 1984; 76:854-860.
- Vale JA, Meredith TJ, Proudfoot AT. Syrup of ipecacuanha: is it really-useful? *Brit Med J* 1986; 293:1.321.
- Kulig K, Bar-Or D, Cantril SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 1985; 14:562-567.
- Tandberg D, Diven BG, McLeod JW. Ipecac-induced emesis vs gastric lavage: a controlled study in normal adults. *Am J Emerg Med* 1986; 4:205-209.
- Pond SM. Role of repeated oral doses of activated charcoal in clinical toxicology. *Med Toxicol* 1986; 1:3-11.
- Goldberg MJ, Park GD, Berlinger WG. Treatment of theophylline intoxication. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:811-817.
- Hendeles L, Massanari M, Weinberger M. Theophylline. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ eds. *Applied pharmacokinetics*. Spokane: Applied Therapeutics 1986:1.105-1.188.
- Buckley BM, Braithwaite RA, Vale JA. Theophylline poisoning. *Lancet* 1983; 2:618.
- Editorial. Self-poisoning with theophylline. *Lancet* 1985; 1:146.
- Amin DN, Henry JA. Propanolol administration in theophylline overdose. *Lancet* 1985; 1:520-521.
- Roy AK, Cuda MP, Levine RA. Induction of theophylline toxicity and inhibition of clearance rates by ranitidine. *Am J Med* 1988; 85:525-527.