

TOXICIDAD POR TEOFILINA: EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO EN DOS CASOS CLÍNICOS DE INTOXICACIÓN AGUDA

Gisbert González, S. L., *Doctora en Farmacia, Residente II de Farmacia Hospitalaria;*
Guevara Serrano, J., *Doctor en Farmacia, Adjunto Servicio de Farmacia;*
Carmona Ibáñez, G., *Licenciada en Farmacia, Adjunta Servicio de Farmacia.*

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia.

Palabras clave:

Teofilina sobredosis. Intoxicación aguda. Teofilina toxicidad. Carbón activo.

Resumen:

Se describen dos casos de intoxicación aguda con formas de liberación retardada de teofilina que se resuelven completamente.

El primer paciente ingresa manifestando síntomas tóxicos y con niveles de teofilina de 76 µg/ml. Se le pauta lavado gástrico y tratamiento sintomático, resultando una semivida de eliminación del fármaco de 17,4 horas.

El segundo paciente ingresa hemodinámicamente estable, con niveles de teofilina de 32 µg/ml. Se le pauta lavado gástrico, tratamiento sintomático y carbón activo en dosis múltiples. El paciente se niega a tomar el carbón activo y los niveles de teofilina aumentaron hasta 127 µg/ml. Con la posterior colaboración del paciente la semivida de eliminación de la teofilina resultó ser de dos horas. En este caso la administración de carbón activo demostró ser un método muy eficaz en la eliminación del fármaco, por lo que no se precisaron otras técnicas extractivas como la hemoperfusión o la hemodiálisis.

Key words:

Theophylline overdose. Acute intoxication. Theophylline toxicity. Activated charcoal.

Summary:

Two cases of acute intoxication by slow-release oral preparations of theophylline which resolved successfully are reported.

The first patient was admitted to the hospital with toxic symptoms and showed a plasma theophylline concentration of 76 µg/ml. Treatment consisted of gastric lavage and general supportive measures which resulted in an excretion half-life of theophylline of 17.4 hours.

The second patient was admitted to the hospital in a stable hemodynamic condition and plasma levels of theophylline of 32 µg/ml. Gastric lavage, general supportive measures, and activated charcoal in multiple oral doses was instituted. The patient, however, refused to take the activated charcoal as a result of which plasma theophylline concentration raised to 127 µg/ml. Treatment was thereafter started and the excretion half-life of theophylline was 2 hours. In this case, the administration of multiple oral doses of activated charcoal was highly effective for elimination of the drug, so that other procedures such as hemodialysis or hemoperfusion were not required.

Farm Hosp 1997; 21: 45-49

INTRODUCCIÓN

La teofilina (1,3-dimetilxantina) es uno de los fármacos más utilizados en la prevención y tratamiento del asma bronquial y de otras enfermedades asociadas al pulmón, como la bronquitis pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A pesar de sus más de cincuenta años de utilización terapéutica, su exacto mecanismo de acción es aún desconocido. Sus propiedades farmacológicas se han atribuido inicialmente al efecto inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, aunque nuevos estudios ponen de manifiesto que dicho efecto es mínimo a concentraciones terapéuticas (1). Actualmente, las investigaciones se centran en el antagonismo dosis-dependiente teofilina-adenosina como principal mecanismo inductor de broncodilatación (1) y posible responsable de parte de la toxicidad que presenta este fármaco a nivel metabólico (2).

Correspondencia: Sonia Luz Gisbert González. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia.

Fecha de recepción:

Debido a que posee un estrecho margen terapéutico (10 a 20 µg/ml), la teofilina es causa común de sobredosis, tanto de origen yatrogénico como deliberado. Los efectos tóxicos comienzan entre los treinta minutos y las dos horas después de la ingesta (3) y se manifiestan principalmente a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor y sangrado abdominal), cardiovascular (taquidisritmias, hipotensión y paro cardíaco) y neurológico (intranquilidad, irritabilidad, letargo, convulsiones y coma), causando una elevada mortalidad, superior al 10% (4). Entre las alteraciones metabólicas cabe citar: cetosis, acidosis metabólica, aumento de la amilasa sérica, hiperglucemia y descenso del potasio, calcio y fósforo sérico (3).

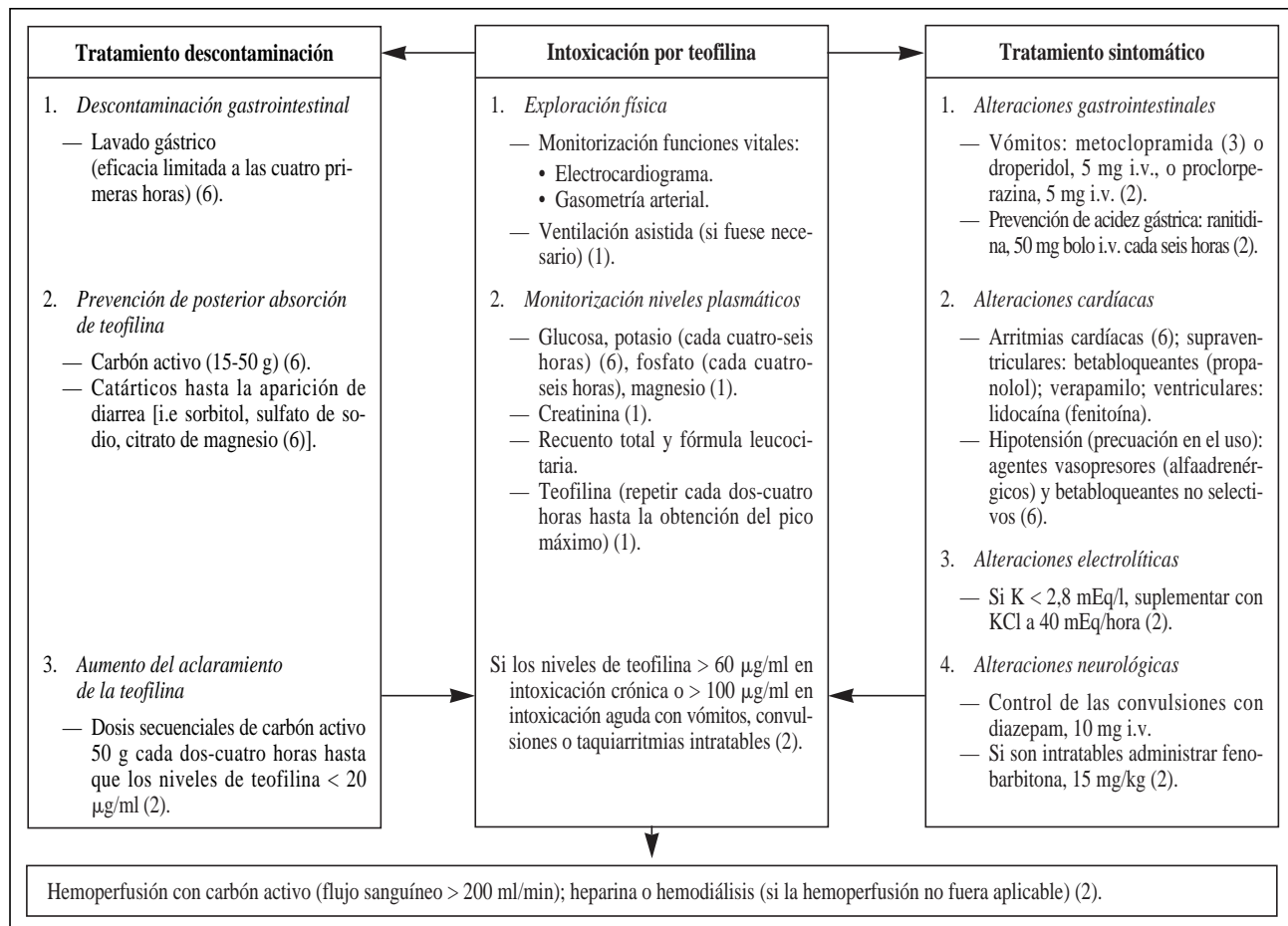
La gravedad de las manifestaciones clínicas, relacionada con la cantidad ingerida, viene condicionada además por el tipo de intoxicación presente (intoxicación aguda, crónica o aguda sobre paciente crónico) (2); así, en el caso de las intoxicaciones crónicas los síntomas se presentan con niveles menores de teofilina y su tasa de mortalidad es mayor en comparación a lo que sucede en una intoxicación aguda (3). El conocimiento de la naturaleza de la intoxicación resulta, por tanto, un requisito indispensable para evaluar correctamente el riesgo de toxicidad del paciente y establecer la terapia oportuna.

Por otra parte, la introducción de las formas orales

de liberación retardada y su incremento de consumo ha supuesto un mayor índice en la intoxicación con este tipo de preparados. La aparición de los efectos tóxicos máximos se alarga considerablemente en estos casos (entre seis y veinticuatro horas postingesta) con respecto a las formas orales tradicionales [una a dos horas (formas líquidas) y de dos a cuatro horas (comprimidos)] (3), lo cual presupone un factor de riesgo adicional que debe ser considerado a la hora de evaluar y prever el grado de toxicidad. Otro factor a tener en cuenta es que en casos de sobredosis el mecanismo hepático de eliminación de la teofilina, mediado por el citocromo P-450, se satura, por lo que la semivida de eliminación, normalmente entre cuatro y seis horas, se prolonga en estos casos hasta diez-doce horas (3). Otras propiedades de la teofilina, como su baja unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 40%) y su bajo volumen de distribución (0,6 l/kg de peso corporal), posibilitan, sin embargo, su fácil extracción corporal utilizando carbón activo por vía oral en múltiples dosis u otras técnicas extractivas como la hemoperfusión con carbón activo o la hemodiálisis (2).

El tratamiento de una intoxicación por teofilina comprende en general medidas encaminadas a remitir la sintomatología y a aumentar el aclaramiento corporal del fármaco (tabla 1) y debe tener presente, como ya

Tabla 1. Algoritmo para el tratamiento de la intoxicación por teofilina



hemos comentado anteriormente, el tipo de intoxicación y la forma farmacéutica ingerida.

En este trabajo se presentan dos casos clínicos de intoxicación aguda con formas de liberación sostenida de teofilina que se resuelven completamente y se discute la idoneidad del tratamiento efectuado.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de sesenta y nueve años con antecedentes de tabaquismo y de bronquitis pulmonar obstructiva crónica y en tratamiento con teofilina (Theo-Lair®), 250 mg cada ocho horas, ingresa en el servicio de urgencias del hospital once horas después de haber sufrido una ingesta medicamentosa de un número indeterminado de comprimidos de teofilina de absorción retardada (entre 5 y 15, aproximadamente) con vómito posterior.

El examen físico en el momento del ingreso revela que el paciente se encuentra obnubilado, con sudoración fría, hipotensión y taquicardia. Se le ausculta observando una función respiratoria con crepitantes y roncus difusos de moderada intensidad. El electrocardiograma pone de manifiesto la existencia de atrofia biventricular y de extrasístole ventricular aislada. Una radiografía de tórax muestra fibrosis pulmonar difusa. Los datos analíticos más relevantes fueron los siguientes: hipokaliemia, 2,9 mEq/l; hiperglucemia, 230 mg/dl; leucocitosis, $18,5 \cdot 10^9/l$, y acidosis metabólica, HCO_3^- , 20,1 mmol/l. Otros datos analíticos de interés fueron: sodio, 139 mEq/l; creatinina, 1,1 mg/dl, y urea, 45,7 mg/dl. Los valores de la gasometría arterial efectuada fueron: pH de 7,33, pCO_2 de 37,6 mmHg y pO_2 de 56 mmHg. El nivel de teofilina en plasma (determinado por inmunofluorescencia polarizada, TDX®) fue en el momento del ingreso de 76 µg/ml, y seis horas después se elevaron hasta 81 µg/ml.

Se le instauró una sonda nasogástrica al paciente y se le practicó un lavado gástrico, no extrayéndose ningún resto de la medicación ingerida. El tratamiento fue sintomático, administrándole sueroterapia y oxigenoterapia, hidrocortisona, 100 mg cada doce horas (vía parenteral); metoclopramida, 10 mg cada doce horas (vía parenteral), y amiodarona, 200 mg cada veinticuatro horas (vía oral).

Nuevos controles en suero efectuados a las veinticuatro horas de ingreso mostraron una normalización de la glucosa (88 mg/dl) y del potasio (3,6 mEq/l), siendo el valor de las proteínas totales de 6,19 g/dl. El valor de la creatininkinasa en suero (1.195 UI/l) fue elevado, así como el valor de la teofilina (46,4 µg/ml) que seguía siendo superior al considerado como tóxico (20 µg/ml); el paciente seguía refiriendo vómitos. A las cuarenta y ocho horas postingreso se le determinó un nuevo control de teofilina en plasma, siendo éste de 15,4 µg/ml. Dada la remisión de los síntomas el paciente fue dado de alta.

Caso 2

Mujer de dieciséis años ingresa en el servicio de urgencias y refiere haber ingerido una hora antes y con

intención autolítica 17 comprimidos de 200 mg de una forma retardada de teofilina. El examen físico indica que se encuentra hemodinámicamente estable. Se le realiza un lavado gástrico, obteniéndose restos de comprimidos. Se determina el nivel de teofilina en suero que fue de 32 mg/ml. El tratamiento inicial fue sintomático con dieta líquida y sueroterapia. El informe psiquiátrico determina que no padece síntomas depresivos, por lo que no necesita tratamiento al respecto.

A las dos horas del ingreso la paciente muestra intensos signos de obstrucción vasorrespiratoria, náuseas, vómitos, irritabilidad y taquicardia (120-130 pulsaciones/minuto). Los datos analíticos indican hipokaliemia (2,6 mEq/l) e hiperglucemia (285 mg/dl), siendo otros datos analíticos de interés: sodio, 138 mEq/l; proteínas totales, 8,5 g/dl; creatinina, 1,0 mg/dl, y urea, 29 mg/dl. Se le pauta carbón activado 50 mg en 250 c.c. de agua cada cuatro horas; metoclopramida, 10 mg cada ocho horas (vía parenteral); ranitidina, 50 mg cada ocho horas (vía parenteral), propanolol, 20 mg cada doce horas (vía oral); cloruro potásico (70 mEq/veinticuatro horas) y diazepam, 10 mg i.v.

La paciente no coopera con el tratamiento, negándose a la administración de carbón activo y a la implantación de la sonda nasogástrica. Horas más tarde la paciente padece episodios de diarrea y vómitos, aunque en este último caso sólo tiene intensas náuseas con arcadas, dado que no ha comido nada desde el ingreso. Sigue con taquicardia (100 pulsaciones/minuto) y una nueva exploración física muestra el abdomen blando y no doloroso. A las quince horas de ingreso el nivel de teofilina en plasma alcanza valores de 110 µg/ml y a las veinte horas de 127 µg/ml. Se le aumenta la administración de metoclopramida a 20 mg cada seis horas y de propanolol a 40 mg cada doce horas.

La paciente se muestra más dispuesta a cooperar, ingiriendo las dosis prescritas de carbón activado. A las veinticuatro horas del ingreso los niveles de teofilina en plasma son de 25,6 µg/ml. No se observan síntomas de vómitos ni soplos, aunque la paciente sigue con taquicardia (110 pulsaciones/minuto). Una nueva analítica informa sobre la normalización de los niveles de potasio (3,6 mEq/l) y de glucosa (174 mg/dl) en sangre, aunque existe leucocitosis ($18,3 \cdot 10^9/l$) con un 84% de neutrófilos. A las cuarenta y ocho horas de ingreso los niveles de teofilina en suero (2,9 µg/ml) son inferiores a los considerados como tóxicos. Dada la remisión de los síntomas la paciente es dada de alta.

COMENTARIOS

Caso 1

El paciente ingresa con un cuadro típico de intoxicación aguda por teofilina, con hipokaliemia, hiperglucemia, acidosis metabólica e hipotensión, siendo los niveles de teofilina en suero relativamente elevados, de 76 µg/ml. La aparición de dichos síntomas, en caso de intoxicaciones agudas, se produce normalmente con niveles de teofilina ($> 80 \mu\text{g/ml}$) (3), similares a los obtenidos en este caso. El paciente presentó además extrasístole ventricu-

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y grado de toxicidad* de la intoxicación por teofilina

| Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|---------------------------------|---|---|--------------------------|
| Vómitos. | Hematemesis. | Convulsiones. | Status |
| Dolor abdominal. | Letargo. | Taquicardia ventricular. | epiléptico. |
| Diarrea. | Desorientación. | Shock (PS < 60 mmHg refractaria a la terapia estándar). | Fibrilación ventricular. |
| Irritabilidad. | Taquiarritmia supraventricular. | | Paro cardíaco. |
| Temblores. | Frecuente VPBs. | | |
| Taquicardia (> 120 pulsac/min). | Hipotensión (PS < 60 mmHg que mejora con terapia estándar). | | |
| Hipokaliemia (> 2,5, < 3 mEq/l) | Hipokaliemia grave (< 2,5 mEq/l). | | |
| | Desequilibrios ácido-base (pH < 7,2 o > 7,6). | | |
| | Rabdomiólisis. | | |

* El grado de toxicidad se ha definido de la siguiente manera: grado 1, toxicidad autolimitada que normalmente no tiene mayor impacto; grado 2, toxicidad que requiere observación del paciente, monitorización electrocardiográfica o intervención médica específica; grado 3, toxicidad que requiere rápida intervención y/o a menudo progresa a toxicidad de grado 4, y grado 4, toxicidad frecuentemente fatal. PS: presión sanguínea.

lar. Otros síntomas que pudieran haber sido más graves como rabdomiólisis, convulsiones, paro cardíaco o coma no se presentaron.

A pesar de tratarse de una ingesta elevada de teofilina, con un grado de toxicidad moderado [grado 2, según la escala de toxicidad desarrollada por Sessler (5) (tabla 2)] y pertenecer el paciente a un grupo de riesgo por ser mayor de sesenta años (4), la evolución del mismo fue muy satisfactoria. Tras la sobredosis el paciente sufrió vómitos y en el momento del ingreso, once horas después, no se le extrajo ningún resto de la medicación en el lavado gástrico efectuado, por lo que en este caso solamente se le pautó tratamiento sintomático. Hubiera sido recomendable la administración secuencial de carbón activado junto a algún catártico (sorbitol o citrato de magnesio) a las dosis recomendadas en la bibliografía (1, 2, 6), dado que se trataba de una forma de liberación sostenida de teofilina, para la cual normalmente se contempla un período de descontaminación gastrointestinal entre doce y catorce horas postingesta (3).

Asimismo, aunque se observó hipokaliemia no se le pautó la administración de suplementos de potasio. La hipokaliemia, siempre de carácter transitorio, es una de las complicaciones más frecuentes en una intoxicación por teofilina. La teofilina posiblemente causa una redistribución del potasio en el interior de las células a expensas de los *pools* extracelulares de dicho catión, un efecto que se ve reforzado por el aumento de la respuesta a las catecolaminas y que se encuentra mediado por un aumento de la concentración del 3,5-cAMP intracelular, el hiperinsulinismo y la hiperglicemia (7). Algunos autores (7-9) consideran que éste puede ser el

principal factor en la génesis de disritmias y posiblemente de las convulsiones, las cuales resultan con frecuencia difíciles de tratar y presuponen un alto riesgo de daño neuronal y por ello enfatizan la necesidad de corregir parenteralmente con suplementos de potasio. Otros autores (1), sin embargo, ponen de manifiesto que la administración parenteral de potasio debe realizarse con cautela, puesto que se han dado casos de severa hiperkaliemia tras la administración de moderadas dosis de este catión con el fin de corregir niveles bajos en pacientes con intoxicación por teofilina. En general se considera suficiente administrar durante las primeras horas tras la intoxicación, suplementos de potasio a razón de 5-10 mmol/hora, aunque a veces son necesarios suplementos mayores de 40-60 mmol/hora (2, 6).

El resto del tratamiento aplicado al paciente fue el adecuado, resaltando la importancia en la corrección de la acidosis metabólica, ya que ésta produce una disminución del aclaramiento de la teofilina al aumentar su volumen de distribución (6). Para este caso de intoxicación la semivida de eliminación de la teofilina fue relativamente elevada, de 17,4 horas. Con la administración de carbón activo, además de impedir la absorción intestinal de la teofilina, se hubiera podido duplicar el aclaramiento de la misma, dado que se hubiera conseguido interrumpir el ciclo enterohepático y el paso por difusión pasiva de la teofilina desde los tejidos hacia el lumen (6). Afortunadamente el paciente mostró signos de estabilización metabólica (normalización de los niveles de glucosa y potasio) incluso con niveles de teofilina elevados (46,4 µg/ml) y en pocas horas el cuadro clínico se resolvió completamente.

Caso 2

La paciente en este caso ingresa poco después de producirse la ingesta medicamentosa, por lo que su estado general es bueno. Las medidas iniciales como la descontaminación gastrointestinal (lavado gástrico) y la monitorización de las funciones vitales fueron adecuadas. Hubiera sido aconsejable la administración preventiva de carbón activo (2, 6); sin embargo, no se le pautó dicho tratamiento hasta que comenzaron los síntomas tóxicos, dos horas después. Las náuseas y vómitos se trataron entonces con metoclopramida y ranitidina, utilizándose esta última como medida preventiva ante un posible aumento de la secreción ácida a nivel gástrico mediado por la teofilina (2). La taquicardia fue tratada con propanolol, siendo correcta su prescripción, ya que se considera el betabloqueante adrenérgico de elección para el tratamiento de ésta y de otras manifestaciones típicas a nivel cardiovascular, como las disritmias y la hipotensión severa, presentes en casos de intoxicación grave por teofilina (1-3, 6). El propanolol además es capaz de mejorar la hipokaliemia, la hiperglicemia y los niveles elevados de catecolaminas en casos de intoxicación aguda (1, 10). En cuanto a los suplementos de potasio y el diazepam pautados fueron también los adecuados.

El hecho de que la paciente no cooperara con el tratamiento, principalmente a nivel de la administración

del carbón activo, hizo que los niveles de teofilina en plasma se elevaran considerablemente y que se manifestaran con más agudeza los síntomas típicos de la intoxicación. Ello obligó a un aumento de la dosis de los fármacos prescritos (metoclopramida y propanolol). Posteriormente con la cooperación de la paciente el aclaramiento de la teofilina fue muy rápido ($t_{1/2}$ eliminación: dos horas), así como la resolución de la sintomatología. Es evidente, pues, que en este caso de intoxicación aguda la pauta con carbón activo resultó un método muy eficaz en la eliminación de los niveles presentes de fármaco, por lo que no se requirieron otros tipos de técnicas extractivas como la hemoperfusión con carbón activo o la hemodiálisis.

Concluimos indicando lo siguiente: en la intoxicación con formas de liberación retardada de teofilina hay que tener en cuenta:

1. La absorción del fármaco se prolonga alcanzando incluso valores de $t_{máx}$ superiores a diecisiete horas.
2. La semivida de eliminación se eleva debido a que el metabolismo hepático se satura y se hace dosis-dependiente.
3. La administración oral de carbón activo en múltiples dosis resulta un método eficaz para el tratamiento de la intoxicación, ya que facilita la descontaminación gastrointestinal de la teofilina, previene la posterior absorción del fármaco y además aumenta el aclaramiento corporal del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooling DS. Theophylline toxicity. *J Emerg Med* 1993;11:415-25.
2. Heath A, Knudsen K. Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. A review. *Med Toxicol* 1987;2:294-308.
3. Lovejoy FH, Linden CH. Intoxicación aguda y sobredosis medicamentosa. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison. Principios de medicina interna*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1994;2:2816-39.
4. Soto J, Sacristán JA, De Francisco AM, Queipo C. Tratamiento de la intoxicación por teofilina mediante hemodiálisis. *Med Clín* 1991;96:115-6.
5. Sessler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med* 1990;88:567-76.
6. Stegeman CA, Jordans JG. Theophylline intoxication, clinical features, treatment and outcome: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 1991;39:115-25.
7. Buckley BM, Braithwaite RA, Vale JA. Theophylline poisoning. *Lancet* 1983;10:618.
8. Bradbury SM, Vale JA. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. *Clin Toxicol* 1995;33:295-310.
9. Titley OG, Williams N. Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. *Intensive Care Med* 1992;18:129-30.
10. Shannon M. Hypokaliemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *Clin Toxicol* 1994;32:41-7.