

11237  
24  
119  
RECIBO DE LA BIBLIOTECA DE LA UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ

ESTUDIO COMPARATIVO DEL MANEJO DE LA  
CRISIS ASMATICA CON LA ADMINISTRACION  
DE AMINOFILINA EN BOLO Y A GOTEO -  
CONTINUO.

TESIS DE POSTGRADO  
Que para obtener la Especialidad en:

PEDIATRIA

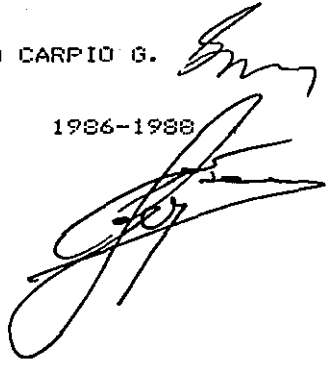
Presenta

GIL MAGADAN SALAZAR

ASESOR TESIS: DR. GUILLERMO CARPIO G.

Mexico, D.F.

1986-1988



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O :

INTRODUCCION .....	1
HISTORIA .....	4
CLASIFICACION .....	7
FISIOPATOLOGIA .....	9
PATOGENIA .....	12
ETIOLOGIA .....	19
AMINOFILINA .....	23
METABOLISMO .....	30
MATERIAL Y METODO .....	34
RECOLECCION DE DATOS .....	38
RESULTADOS .....	40
GRAFICAS .....	44
CONCLUSIONES .....	52
BIBLIOGRAFIA .....	53

## INTRODUCCION

Actualmente, la patologia de las vias respiratorias superiores o inferiores es muy extensa, siendo el asma bronquial una de las principales dentro de este tipo, incrementandose el numero de pacientes con este problema en la Ciudad de Mexico, debido a que como ya conocemos, existen una serie de factores que pueden coadyuvar a que esta se presente, como serian el tener una susceptibilidad individual (herencia), asi como el estar expuestos a una serie de antigenos (alergenos), que se encuentran en forma importante en la contaminacion y que son imposibles de evitar, los cuales al sensibilizar al paciente van a provocar que al ponerse nuevamente en contacto con el individuo van a desencadenar una hiperreactividad del arbol bronquial y consecuentemente la crisis asmatica. Sin embargo, no debemos de olvidar un numero importante de casos cuya causa desencadenada es la del tipo psicogeno, emocional y otros.

Uno de los pacientes mas afectados sin lugar a dudas es el paciente pediatrico, cuya frecuencia mas importante fluctua entre los dos y los diez anos de edad, en los cuales la signologia mas frecuente es la angustia acompanada de datos de dificultad respiratoria y cianosis (central o periferica).

Sin embargo, en la actualidad contamos con una gran variedad de medicamentos que actuan a nivel del arbol respiratorio con efecto beta-adrenergico o broncodilatador en forma importante, siendo la aminofilina de los mas empleados actualmente y cuyo mecanismo de accion es a nivel de la inhibicion de la fosfodiesterasa y cambios en el metabolismo del calcio con lo cual se obtiene relajacion del musculo liso bronquial y cese de los datos de dificultad respiratoria.

A pesar de que se conoce la accion farmacologica de la aminofilina, existe una gran inquietud en cuanto a la evolucion clinica mas rapida para que disminuyan o cedan los datos de dificultad respiratoria, dependiendo de la forma de administracion de la aminofilina, siendo estas: en "bolo" (dosis total en 30 minutos) o a goteo continuo (dosis total en ocho horas), administrandose ambas tres veces al dia, apoyando lo anterior con los siguientes argumentos:

Que al administrarse la aminofilina en bolo, se alcanzan niveles terapeuticos, los cuales duran de 4 a 6 horas, permaneciendo el paciente con esta forma de administracion de dos a tres horas sin niveles terapeuticos en sangre.

El otro argumento se basa en que al administrar la aminofilina a goteo continuo, se alcanzan niveles terapeuticos los cuales se mantienen durante todo el tiempo que dure la administracion del medicamento.

En base a todo lo anterior, el objetivo del presente protocolo es determinar la mejor respuesta en base al tiempo y tomando en cuenta los datos clinicos del caso de la crisis asmatica con la administracion de la aminofilina en "bolo" y a goteo continuo.

## HISTORIA

El termino asma (dificultad para respirar), se remonta a la cultura griega. Hipocrates (460-370 a.C.), se ocupo del asma con bastante precision clinica. Sin embargo, se acredita la primera descripcion del padecimiento a Areteo de Capadocia en el segundo siglo de la era cristiana, quien hizo incapie en el estado de ansiedad, la rapidez de las respiraciones. Galeno (siglo II), resalta los aspectos psicologicos del paciente asmatico, senalando que los extremos animicos de felicidad y depresion pueden por igual provocar ataques de asma. En el renacimiento, Cardano identifico el papel de ciertos inhalables y prohibio las almohadas de plumas.

Por su parte Van Helmont define el asma como epilepsia pulmonar. El primer libro dedicado al asma lo publico Floyer en 1698 y define el problema como: estiramiento, compresion y constriccion de los musculos bronquiales.

En 1761 Morgagni, establece que el asma es un sindrome causado por numerosos factores ambientales inhalados por individuos susceptibles. La propension individual, fue senalada por primera vez a factores hereditarios por Laennec

quien define el asma como disnea paroxística acompañada de estertores sibilantes, ocasionada por contracción espasmódica de la pared muscular de los bronquios. Corvisart describe la hiperresonancia torácica del asma. En 1850 Gerhart perfila el concepto moderno de que el asma es resultado de la interacción de una predisposición hereditaria y factores múltiples ambientales clínicos o físicos.

Beau señala que el asma posee un componente inflamatorio bronquial importante, lo cual es refutado por Gairdner, para quien la estimulación vagal es la que provoca el asma.

La historia alérgica del asma se remonta al siglo XVI con las observaciones de Cardano y las de Botallo, quien describió la fiebre del heno. Un concepto más preciso es introducido por Eliotson y Phoebus, a principios del siglo XVIII; ellos establecen el papel irritante que puede tener el polen, el pasto y la caspa de animales en personas sensibles.

A principios del siglo XX, Muller establece la íntima relación entre asma y fiebre de Heno. Los trabajos de Koch, Portier y Richat, establecen que la respuesta inmunológica hasta entonces considerada, exclusivamente benéfica al individuo también puede ser dañina, naciendo así el concepto de hipersensibilidad.



En 1910 Melzer, sugiere que el mecanismo esencial en el asma humana es la anafilaxia.

En 1918 Walker introduce los terminos de asma extrinseca y asma intrinseca.

En 1911 Noon introduce la inoculacion profilactica en contra de la fiebre de heno, asumiendo que con las inyecciones creaba resistencias inmunes en contra del polen del pasto, creando asi el nacimiento de la hiposensibilizacion o desensibilizacion, terminos sustituidos actualmente por el de inmunoterapia.

Henry Dale, propone el prototipo de los mediadores de la Histamina; la caracterizacion de la reagina en las IgE debida a los esposos Ishizaka; la descripcion molecular de la reaccion de hipersensibilidad tipo I (anafilaetica), y el concepto germinal de la teoria del balance beta-adrenergico de Szentivanyi, ampliada hoy en dia con el principio de los mediadores secundarios (AMP y GMP ciclicos).

## CLASIFICACION

### CONCEPTO

Es una enfermedad cronica caracterizada por hiper-reactividad traqueal bronquial y vagotonismo; con base genetica, que se manifiesta por accesos recurrentes de tos, disnea y sibilancias, secundarias a obstruccion parcial y totalmente reversible, debida a edema, moco y espasmo muscular .

### CLASIFICACION

1. EXTRINSECA: Se presenta frecuentemente en la ninez. En la mayoria de los pacientes se asocia con rinitis y/o excessa y antecedentes familiares de padecimientos similares. Se encuentran puebas cutaneas positivas a diversos antigenos en el 80-90% de los casos de IgE especifica positiva (RAST), en el 60-70%.

Puede ser:

- a) Atopica; mediada por IgE

Alergica tipo I

Infecciosa

Emocional

Fisica

b) No atopica. Mediada por IgG

Alergica tipo III

Por aspirina

II. INTRINSECA: La mayor incidencia es en la edad media de la vida. No se atribuye a factor externo, ni se detectan reacciones inmunologicas definidas (ausencia de atopia o hipersensibilidad a alergenios ambientales) y generalmente hay respuesta poco satisfactoria a broncodilatadores y tardia a esteroides.

III. MIXTA: Se encuentran características de ambos grupos.

## FISIOPATOLOGIA

La obstrucción bronquial y bronquiolar, precipita una serie de alteraciones:

- 1.- Sobredistension toracopulmonar por encarcelamiento aereo
- 2.- Disminucion del oxigeno alveolar
- 3.- Aumento de gasto de energia necesaria para la respiracion
- 4.- Alteraciones en la ventilacion y perfusion
- 5.- Acidosis mixta secundaria a hipoxemia
- 6.- Hipercapnea
- 7.- Formacion de micro y macro atelectasias
- 8.- Alteracion de la elasticidad pulmonar

Simultaneamente hay signos de vagotonismo con manifestaciones respiratorias y extrarrespiratorias.

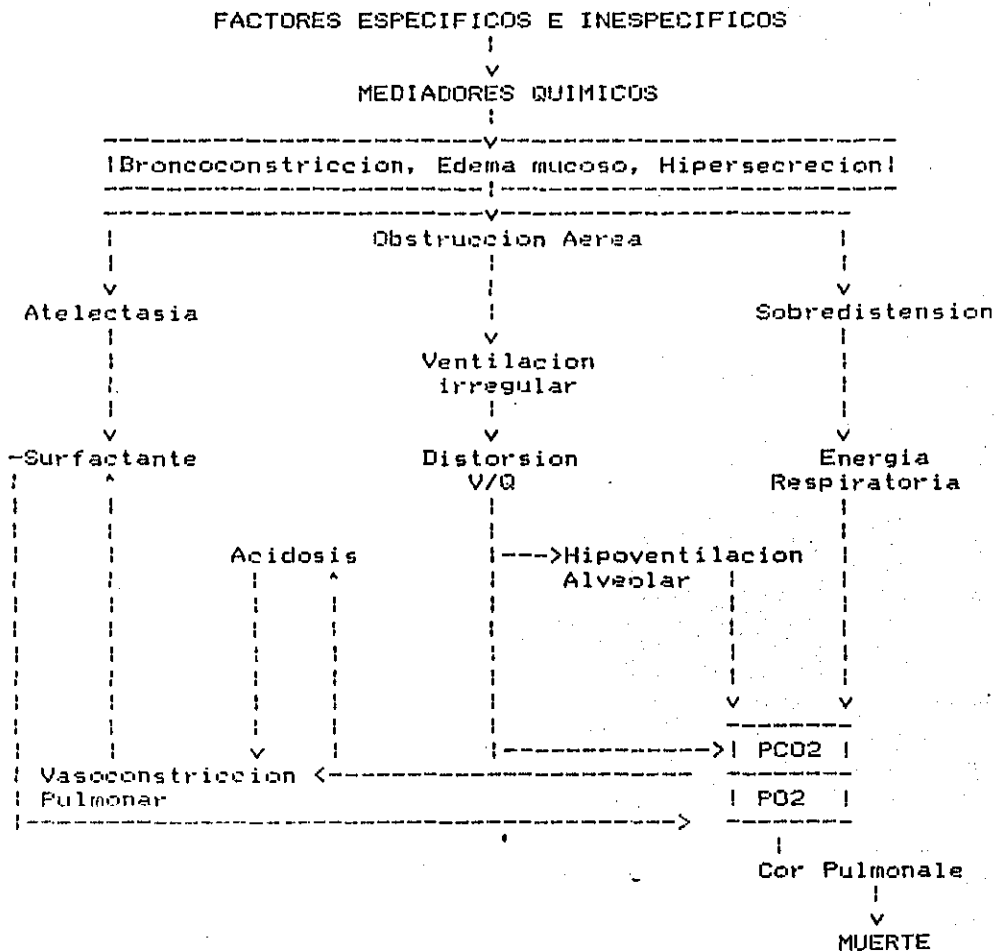
Manifestaciones respiratorias:

- a.- Hiperfuncion de glandulas mucosas
- b.- Reflejo constrictor aumentado a factores fisicos (frio, risa).
- c.- Quimicos (olores fuertes, metacolina inhalada, etc.)
- d.- Emocionales

**Manifestaciones Extrarrespiratorias:**

- a.- Hipeglisemia, eosinopenia y disminucion de la respuesta a la adrenalina.

FISIOPATOGENIA:



## P A T O G E N I A

Hasta la fecha se han encontrado varios mecanismos susceptibles de intervenir, en forma simultanea o sucesiva en el desarrollo del asma y la discusion se centra sobre si esos mecanismos son independientes entre si son solo distintas formas de manifestacion de un mecanismo primario.

### MECANISMO ALERGICO

La constitucion de una alergia respiratoria depende de la intervencion de varios factores. La predisposicion atopica es el primero de ellos y se caracteriza por la hipersecrecion de IgE. Los anticuerpos "reaginas" van a sensibilizar las celulas diana que son mastocitos a nivel pulmonar y participar en el fenomeno de desgranulacion de estas celulas tras nuevos contactos con el antígeno responsable.

El segundo factor es la penetracion de los antigenos hasta los lugares celulares responsables de la fabricacion de estos anticuerpos.

Otras reacciones no medidas por IgE pueden igualmente conducir a una desgranulación mastocitaria y estas serian debidas a la accion directa de proteinas complementarias sobre la membrana del mastocito, tales como C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>.

Se puede esquematizar actualmente la reaccion alergica de la siguiente manera: se desencadena al momento del encuentro del alergeno con dos moleculas IgE especificas fijadas sobre la membrana del mastocito por su fragmento FC, se inicia la metilacion de los fosfolipidos de membrana y una salida o una penetracion de calcio en el interior de la celula. El calcio es un activador esencial de la desgranulacion de los mastocitos y de la liberacion de histamina. Activa igualmente a la fosfolipasa A<sub>2</sub> la cual por si misma va a activar la formacion de acido araquidonico. El acido araquidonico es el sustrato comun para la sintesis de prostaglandinas y leucotriene por los mastocitos, macrofagos alveolares y leucocitos.

Las acciones secundarias a la desgranulacion de mastocitos son de dos tipos; en una primera etapa se liberan sustancias preformadas como la histamina, serotonina y la



heparina, sustancia quimiotactica frente a los eosinofilos (FQE A) y los neutrofilos (FQN); esta liberacion condicionara fenomenos de broncoconstriccion, vasodilatacion, edema e hipersecrecion, es la reaccion inmediata que se produce a los treinta minutos.

En una segunda etapa se liberan sustancias neoformadas prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienes y el factor de activacion plaquetaria (FAP), cuyas acciones se van a manifestar alrededor de las seis horas. Estas sustancias son tambien broncoconstictoras pero, como una reaccion retardada tambien provocan agregacion plaquetaria y efectos citotoxicos responsables de la inflamacion. Las sustancias quimiotacticas liberadas con motivo de la reaccion inmediata atraen celulas eosinofilas y polinucleares neutrofilos a nivel de la pared bronquial y de los tejidos peribronquiales. Las primeras liberan una proteina basica y los segundos proteasas lisosomales capaces de lesionar tejidos adyacentes.

Esta secuencia de reacciones debe estar constantemente presente para comprender los sindromes asmaticos y sus riesgos evolutivos. Al principio todo puede ser rapida y totalmente regresivos. En la fase de las crisis disneicas

con intervalos libres totalmente asintomaticos clinica y funcionalmente. Si la afeccion no se toma en consideracion o es subestimada las lesiones tisulares son cada vez menos reversibles y conducen a una bronconeumopatia cronica obstructiva en la infancia, adolescencia y/o edad adulta.

#### MECANISMO REFLEJO COMPLETO

Se forma un arco reflejo cuyo brazo aferente se origina en los neurorreceptores distribuidos en la mucosa respiratoria, llevando la informacion a hipotalamo y corteza cerebral, originandose ahi el brazo eferente que termina en musculos, glandulas, vasos bronquiales y bronquioalveolares.

#### MECANISMO REFLEJO INCOMPLETO

Es similar al anterior pero solo con brazo eferente, originandose la accion a nivel de corteza cerebral.

#### MECANISMO INFECCIOSO

Influye esencialmente la obstrucción mecánica causada directamente por la inflamación aunque también hay evidencias experimentales de que las bacterias, los virus y toxinas actúan por otros mecanismos ya mencionados.

#### ACTIVACION ALTERNA DEL COMPLEMENTO

Es un proceso no inmunológico, no es necesaria la unión  $Ag-Ac$  activándose el complemento en forma directa a nivel de su fracción 3 produciendo inflamación y lisis celular igual que la vía clásica. Es activada esta vía por virus, bacterias, toxinas, etc.

#### TEORIA BETA ADRENERGICA

El concepto central es un desequilibrio entre el 3.5 adenosí monofosfato cíclico y el 3.5 Guanocin monofosfato cíclico.

Dichos compuestos se producen al ser activadas las enzimas, adenilciclase y guanilciclase, componentes normales de la membrana celular que se identifican la primera (adenilciclase), con los Betaadrenorreceptores y la segunda guanilciclase con los acetilcolinorreceptores.

El individuo asmático y en general el individuo atópico, se comporta como si estuviera bloqueado a sus receptores Beta adrenergicos asociado a una hiperreactividad de los colino receptores y de los alfa adrenergicos.

#### MECANISMO ALERGICO TIPO III

Obedece a la formación de complejos ag-ac con activación del complemento hemolítico y es medido por IgG y IgM. Se caracteriza por requerir la exposición intensa y masiva de ag potentes y por la ausencia de historia familiar o personal de atopia, aunque no se descarta la alergia tipo I (IgE), intervenga como "mordente".

#### ENZIMATICO

No bien conocido. Es el que se invoca en el asma por aspirina.

## HERENCIA

Se heredan tanto la hiperactividad bronquial como el vagotonismo y la capacidad de formar grandes cantidades de IgE ante diversos alérgenos. Esta herencia es autosómica recesiva, multifactorial y de penetrancia variable.

## ETIOLOGIA

Los agentes etiologicos se clasifican en dos grupos:

### 1.- Especificos:

Alergicos o inmunologicos. Actuan solo en aquellos individuos previamente expuestos al mismo alergeno y con una susceptibilidad heredada para formar grandes cantidades de IgE.

#### a.- MISCELANEOS

Polvo domestico	Plumas	Insectos
Lana	Pelucho	Cucarachas
Borra	Pochote	Acaros
Caspas animales (perro, gato, etc.)		

#### b.- POLENES

Fresno	(Fraxinus)
Pasto	(Lolium)
"Pata de Gallo"	(Cappryla)
Quelite	(Amaranthus)
Altamisa	(Ambrosia)
Pirul	(Shinus)
Acacia	(Robinia)

Estafiate	(Artemisa)
Chamiza	(Atriplex)
Mirasol	(Cosmos)
Epazote	(Chenopodium)
Amargosilla	(Franseria)
Trueno	(Liqusteum)
"Lengua de Vaca"	(Holcus)

c.- HONGOS SAPROFITOS AMBIENTALES

Alternaria	Hormodendrum	Penicilium
Aspergillus n	Aspergillus f	Candida
Rhizopus	Helminthosporium	Fusarium

d.- ALIMENTOS

Leche	Huevo	Chocolate
Fresa	Trigo	Maiz
Citricos	Mariscos	Arroz

## 2.- FACTORES INESPECIFICOS

### a.- INFECCION

Es el mas comun, originado tanto por virus, como bacterias. Actua fundamentalmente por la obstruccion mecanica inherente a la inflamacion, potencializando tambien el bloqueo beta-adrenergico, incrementandose el edema, la produccion de moco espeso y el espasmo bronquial y bronquiolar.

### b.- FACTORES EMOCIONALES Y PSICOGENOS

Es indudable su participacion y el mecanismo involucrado para su accion en el mecanismo reflejo "incompleto". Condiciones como angustia, hostilidad, rechazo, sobreproteccion y otras que deberan tomarse en cuenta.

### c.- FACTORES FISICO Y/O TOXICOS

Actuan por mecanismo reflejo "completo" por irritacion directa y en ocasiones probablemente por



activacion alterna del complemento. Los mas comunes son:

Risa	Ejercicio fisico
Humo	Frio
Cemento	Perfumes
Talco	Polucion aerea
Hollin	Polvo ambiental
Cambios barometricos	Sequedad aerea ambiental
Respiracion bucal	Polvos industriales
Olores de "cocina"	

## A M I N O F I L I N A

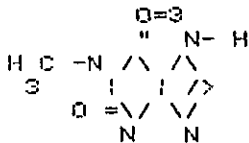
El empleo mas antiguo de las bebidas de compuestos xantinicos se pierde en la oscuridad del pasado.

Desde remotos tiempos, el hombre ha hecho brebajes de los extractos acuosos de estas plantas, el cafe semilla de *Coffea arabica* y especies afines contienen cafeina y xantinas. El te de hojas del *thea Sinensis*, el mate, bebidas de cola y chocolate contienen teofilina.

Las xantinas de importancia farmacologica resultan de la introduccion del grupo metilo a nivel de los atomos de nitrogeno heterociclico, siendo la teofilina una dimetilxantina. Es la aminofilina uno de los compuestos mas usados por la facilidad para liberar la teofilina, conteniendo el 65% de teofilina. La amina con la cual esta combinada es la etilendiamina siendo inerte su accion terapeutica, pero su presencia es importante porque aumenta 20 veces la cantidad de aminofilina en solucion.

## QUIMICA

Las xantinas son una dioxipurina y tiene relacion estructural con el acido urico. La teofilina es una xantina metilada siendo entonces la 1,3 dimetilxantina.



## ACCION FARMACOLOGICA

Es un estimulante no muy potente del SNC. Se usa como estimulante especifico del centro respiratorio aumentando la frecuencia y profundidad de las respiraciones aun en individuos normales. A nivel cardiovascular dilata los vasos sanguineos coronarios y en general, y no asi los vasos cerebrales. Estimula el miocardio aumentando la fuerza de contraccion, frecuencia y gasto cardiaco. Estimula la liberacion de catecolaminas por la corteza suprarrenal.

A nivel del musculo liso, su accion mas importante la realiza a nivel bronquial, vence tambien el espasmo de las vias biliares usandose como tratamiento en el colico biliar,

produce además disminución transitoria de la motilidad de intestino delgado y grueso.

A nivel del musculo esquelético las xantinas aumentan la intensidad de la contracción de los musculos estriados. Las xantinas tienen acción diurética siendo la teofilina el diurético xantinico mas poderoso pero su acción dura poco.

#### BASE CELULAR DE LA ACCION DE LAS XANTINAS

Dos clases de efecto han recibido la mayor atención sobre su mecanismo de acción:

##### a.- Medidas por nucleotidos ciclicos

Se ha comprobado que la aminofilina provoca la inhibición de la fosfodiesterasa, con el consiguiente retraso de desintegración del AMP ciclico intracelular.

##### b.- Traslocaciones intracelulares de calcio

Cuando el musculo sartorio se expone a concentraciones crecientes de cafeína, se inscriben una serie de efectos electricos y mecanicos que pueden relacionarse con cambios en la distribución de calcio en los diversos sitios intracelulares. El sitio principal de acción

probablemente abarque la etapa de acoplamiento entre la propagación del potencial de acción muscular y la liberación de calcio al mioplasma que se produce de esta manera. La Contracción es comenzada por combinación de  $Ca^{++}$  mio-plasmico libre con la troponina, proteína de los filamentos delgados, con la miosina de los filamentos gruesos, lo cual inicia la contracción. La teofilina probablemente sensibilice el mecanismo de liberación de calcio de las cisternas terminal del retículo sarcoplasmico, que en estado normal termina el fenómeno contractil por captación y sequestro activo de  $Ca^{++}$ , al igual que las membranas de los sitios mitocondriales de almacenamiento de calcio y la fibra muscular.

## RELACION ENTRE EL BENEFICIO Y LA CONCENTRACION SERICA DE TEOFILINA

Se ha comprobado que el efecto broncodilatador de la aminofilina es aproximadamente proporcional al logaritmo de las concentraciones sericas dentro de los limites de 5 a 20 ug por ml. Tambien se ha demostrado relacion entre la concentracion serica de la aminofilina y la respuesta terapeutica para el broncoespasmo causada por ejercicio. Las concentraciones sericas mayores de 10 ug por ml inhiben eficazmente el broncoespasmo en respuesta a la alarma causada por ejercicio. Para tratamiento del asma tiene maxima importancia la frecuencia y la gravedad de los sintomas, que disminuyen al maximo cuando las concentraciones sericas se conservan continuamente durante las 24 hrs. entre 10 y 20 ug por ml.

## RELACIONES DE TOXICIDAD CON CONCENTRACIONES SERICAS DE AMINOFILINA

La aminofilina tiene efectos secundarios que parecen guardar poca relacion con la concentracion serica y se acompanan de tolerancia rapidamente adquirida si se prolonga el tratamiento. Sin embargo los efectos adversos que se presentan con concentraciones sericas de 20 ug por ml generalmente persisten e incluyen nauseas, vomito, cefaleas, diarrea, irritabilidad, insomnio y con valores sericos muy elevados crisis convulsivas y arritmias cardiacas. Los efectos gastrointestinales parecen dependientes de accion central mas que topica.

Las muertes por toxicidad de teofilina se han senalado sobre todo en ninos pequenos que recibieron dosis multiples que la del adulto. El curso clinico suele caracterizarse por irritabilidad, vomito y crisis convulsivas despues de las cuales algunos pacientes no recuperan el conocimiento. Entre los supervivientes son frecuentes las lesiones cerebrales.

Desafortunadamente, la toxicidad grave, incluyendo las crisis convulsivas y muerte no va precedida de efectos adversos menos graves que pongan en guardia al medico tratante . Se recomienda la hemoperfusion con carbon vegetal para valores mayores de 60 ug por ml, de preferencia antes de iniciarse la convulsion.



## M E T A B O L I S M O

### ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

La aminofilina es absorbida rapidamente por completo cuando se administra como liquido bucal, tabletas simples no revestidas o solucion por via rectal. Una vez absorbida se distribuye rapidamente por toda el agua extracelular y en menor grado por la intracelular del cuerpo. El volumen de distribucion varia entre 0.3 a 0.7 lt por Kg y en promedio es de 0.45 lt por Kg, entre adultos y ninos, de 0.6 lt por Kg en neonatos. La fijacion de la teofilina a la proteina es aproximadamente el 60%, excepto en neonatos en quienes es aproximadamente el 40%. La aminofilina cruza libremente la placenta, tambien pasa a la leche del pecho. Los valores en saliva son aproximadamente el 60% de la concentracion serica. No se han senalado consecuencias graves como resultado del paso trasplacentario de concentraciones terapeuticas, o de ingestion de cantidades como las que existen en la leche del pecho.

La aminofilina es eliminada con ritmos variables por diversas vias paralelas, algunas de las cuales son saturables o de capacidad limitada. Aproximadamente el 10% se elimina por el rinon sin cambio, el resto es metabolizado, al parecer en el higado, hasta acido 1,3-dimetilurico, acido 1-metilurico y 3-metilxantina. La proporcion de eliminacion, 3-metilxantina es variable; la variabilidad de las dosis necesarias en los individuos depende de los ritmos variables de eliminacion. Sin embargo los aclaramientos y las necesidades individuales se conservan relativamente estables todo el tiempo.

Los pacientes con cirrosis hepatica suelen presentar un ritmo de aclaramiento plasmatico de aminofilina mucho mas lento y las dosis necesarias son menores que en pacientes con funcion hepatica normal. La eliminacion tambien se prolonga en pacientes con descompensacion cardiaca, y en enfermos que reciben antibioticos macrolidos.

## USO CLINICO

### BRONCODILATACION AGUDA

Quando la aminofilina se utiliza para broncodilatacion aguda, debe darse en forma que asegure una absorcion rapida y segura (solucion intravenosa, bucal o solucion rectal). Dada la rapida distribucion en los liquidos corporales, la concentracion despues de la absorcion rapida se acerca a un valor igual a la dosis administrada, dividida por el volumen de distribucion. Asi pues una dosis de carga de 7.5 mg/Kg originara un aumento maximo de la concentracion serica de 15 ug/ml. Pueden lograrse cambios menores de la concentracion serica administrando una dosis proporcionalmente menor. La administracion intravenosa excesivamente rapida originara una concentracion serica pasajera mas alta que la prevista y en consecuencia mayor peligro de cardiotoxicidad, durante el tiempo necesario para que la droga difunda desde el sistema intravascular hacia todo el espacio corporal de aminofilina. Por otra parte el vaciamiento gastrico retardado que tiene lugar cuando la medicacion se da por boca, con alimento en el estomago, podria producir concentracion serica maxima algo

mas baja y tardia a consecuencia de una absorcion mas lenta (aunque igualmente completa), durante el tiempo en el cual tiene lugar cierta eliminacion. Las variaciones individuales entre el volumen de distribucion (limites de 0.3-0.7 lt/Kg), tambien la hace variar algo la concentracion serica maxima. Por tal motivo la concentracion serica "blanco" no debe (15ug/ml) utilizarse sistematicamente al calcular la dosis de carga, es mas seguro emplear 10 ug/ml aunque pueda ser menos eficaz.

Una vez lograda la concentracion serica adecuada de aminofilina con el empleo de una dosis de carga el mejor metodo para conservarla dentro de limites normales terapeuticos es el empleo de una inyeccion continua. Luego puede vigilarse repetidamente la aminofilina serica y ajustar las dosis para conservar las concentraciones que aseguren un efecto optimo sin peligro. Determinada la dosis necesaria para conservar la concentracion serica en limites terapeuticos, pueden darse la misma dosis total diaria por la boca si resulta clinicamente adecuada.

## M A T E R I A L        Y        M E T O D O

El presente estudio se llevo a cabo en el periodo comprendido del 1o. de Septiembre de 1987 al 31 de Enero de 1988, en el Hospital Dr. Dario Fernandez (ISSSTE), con los pacientes de dos a diez anos de edad, que presentaban datos clinicos de crisis asmatica, siendo indispensable para esto el presentar signos de dificultad respiratoria moderada, los cuales fueron calificados a traves de la valoracion de Silverman - Andersen (4-5), incluyendo la presencia de cianosis distal y central.

Otro aspecto que se valoro, fue la presencia de broncoespasmo (Sibilancias). Con los datos obtenidos se elaboro una forma especial para llevar un mejor control de cada paciente (Forma No. 1).

En estos pacientes se evitaba la administracion de algun otro tipo de broncodilatador o beta-adrenergico, por ninguna via de administracion.

Se hospitalizaba al paciente en el servicio de urgencias dejandose en ayuno, y se administraban soluciones parenterales a requerimientos de acuerdo a edad, y peso del

paciente, cubriendo líquidos y electrolitos.

Se tomaban en forma simultanea los siguientes exámenes: BH con diferencial, Química sanguínea, Electrolitos séricos y examen general de orina. Se tomo en forma obligatoria un tele de torax para tener el diagnostico radiológico de patologia asmatica y tener asi mismo el medio de descartar otra patologia pulmonar agregada. Al ser instalada la venoclisis al paciente se inicio la administracion de aminofilina a dosis de 5 mg/Kg/dosis cada 8 horas a pasar en 30 minutos, la dosis total de aminofilina se administraba en 50 cc de solucion glucosada al 5%, y se pasaba en un tiempo de 8 horas, 3 veces al dia (goteo continuo). La designacion de la forma de administracion del medicamento para cada paciente fue al azar y determinado por el medico residente que se encontraba en el servicio de urgencias.

Se vigilo y valoro al paciente en forma continua durante las 24 horas del dia, recopilando los cambios de la dificultad respiratoria y el broncoespasmo, en caso de encontrarse datos clinicos o de laboratorio, que apoyaran la presencia de un cuadro infeccioso en vias respiratorias superiores, se iniciaba la administracion de antibiotico, en

todos los casos se administro penicilina sodica cristalina, a razon de 100 000 UI/Kg/dosis.

En caso de no disminuir los datos de dificultad respiratoria o broncoespasmo u observar que estos se incrementaban, fueron trasladados al servicio respiratorio en donde se administro otro tipo de medicamento con efecto broncodilatador, que resolvian el problema del broncoespasmo, justificandose con esto que el paciente sea dado de baja del protocolo en forma inmediata, sin embargo se continuaba el manejo medico hasta su total recuperacion.

FORMA No. 1

NUMERO \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ CONOCIDO \_\_\_\_\_ AÑOS \_\_\_\_\_

MEDICAMENTO \_\_\_\_\_

GOTEQ \_\_\_\_\_ DOLO \_\_\_\_\_

SILVERMAN \_\_\_\_\_ RX \_\_\_\_\_

DOSES \_\_\_\_\_ INICIA \_\_\_\_\_

MEJORIA CLINICA DR HORAS \_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_ 16 \_\_\_\_\_ 24 \_\_\_\_\_ 486 \_\_\_\_\_

CEDE BRONCOESPASMO \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DOCTOR \_\_\_\_\_



PACIENTE	EDAD	SEXO	CONOCIDO	ANTI	D. R.	BRONCO	ADM	BAJA
No			ANOS	BIOTI	CEDE	ESPASMO		
				CO		CEDE		
1	7	F	NO	NO	16	16	@	
2	3	M	1	NO	12	12	^	
3	3	M	1	NO	72	100	@	
4	6	M	3	NO	24	48	^	
5	7	F	1	PSC	48	48	^	
6	7	F	2	NO	36	40	^	
7	3	M	NO	PSC	24	30	@	
8	7	M	NO	NO	9	10	^	
9	5	F	6/12	NO	48	48	^	
10	4	M	3	NO	24	24	@	
11	3	F	2	NO	96	100	@	*
12	3	M	NO	NO	24	24	@	
13	3	F	NO	NO	24	36	@	
14	6	F	4	PSC	48	72	@	*
15	4	M	NO	PSC	24	24	^	
16	3	M	6/12	PSC	48	56	^	
17	3	F	2	PSC	48	48	^	
18	2	M	NO	PSC	48	72	^	

PACIENTE No.	EDAD	SEXO	CONOCIDO ANOS	ANTI BIO TICO	D. R. CEDE	BRONCO ESPASMO	ADM.	BAJA
19	6	F	4	PSC	48	72	@	*
20	4	M	6/12	PSC	24	24	@	
21	5	M	NO	NO	48	48	^	
22	7	M	NO	NO	24	24	^	
23	4	M	6/12	NO	24	48	@	

@ = Dolo

^ = Goteo

\* = Salbutamol

## RESULTADOS.

En el lapso de tiempo comprendido del primero de septiembre de 1987 al 31 de enero de 1988, en el Hospital Dario Fernandez (ISSSTE), fueron captados 23 pacientes de 2 a 10 años de edad que presentaron datos de dificultad respiratoria Y broncoespasmo con un rasgo de Silverman-Andersen de 4 a 6.

De los 23 pacientes captados para el estudio, se dieron de baja a tres de ellos, ya que fue necesario aplicar otro medicamento broncodilatador (Salbutamol), por lo tanto, solo se presentan datos de 20 pacientes de los cuales el 70% corresponden al sexo masculino y el 30% al sexo femenino (grafica No. 1).

Con respecto a la edad de los pacientes, el rango que se programo para aceptar pacientes para el presente protocolo fue de dos a diez años de edad, sin embargo, no se tuvieron pacientes con edades de nueve y diez años, por esta razon el rango de edad que se trabajo fue de dos a ocho años.

En el sexo masculino, la mayor frecuencia de pacientes captados corresponden a los tres y cuatro años de edad respectivamente en contraste con los pacientes del sexo femenino la mayor frecuencia se presento a la edad de 7 años (grafica No. 2).

Del total de pacientes captados para el protocolo, al 35% fue necesario aplicarle antibiotico durante su estancia en el Hospital y el mas comun fue la penicilina sodica cristalina (grafica No. 5); al 65% restante no fue necesario aplicarle ningun antibiotico.

La designacion del metodo de la administracion de la aminofilina, fue al azar de acuerdo al medico residente que se encontraba de guardia en el servicio de urgencias, por lo tanto 12 de los pacientes se les aplico el medicamento por goteo y 8 por bolo que corresponde al 60% y 40% respectivamente, del total de pacientes tratados por ambos metodos .

Para cuantificar las respuestas de los pacientes al metodo de aplicacion de aminofilina de cada grupo, se considero la valoracion de Silverman-Andersen mas cianosis central y periferica.

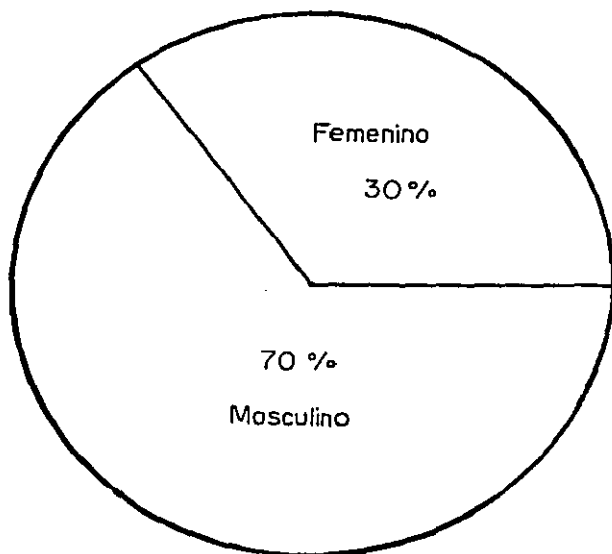
El grupo de pacientes al que se le administro el medicamento por goteo, el 50% de los pacientes respondio a las 48 horas de su administracion, el 25% a las 24 horas y el 25% de los pacientes restantes respondieron a las 36, 12 y 9 horas, correspondiendo un porcentaje individual de 8.33%.

En el grupo de pacientes al que se le aplico la aminofilina en bolo, el 72% de los pacientes respondio a las 24 horas, el 12.5% respondio a las 16 horas y el 12.5 % restante a las 72 horas (grafica No. 3).

Otro aspecto considerado en el estudio fue el broncoespasmo, el cual fue valorado por el personal medico con ayuda de estetoscopio, realizandose en forma continua durante las 24 horas hasta ceder el broncoespasmo (ausencia de sibilancias); considerando esto, el grupo de pacientes al que se aplico el medicamento por goteo al 41.66% de los pacientes, respondio a las 48 horas, el 16.66% respondio a las 24 horas, el porcentaje restante corresponde a diferentes horas de respuesta de los pacientes que fluctuan de 10 a 72 horas y a cada una de las horas corresponde el 8.33%, para sumar el 41.68% restante del total de pacientes.

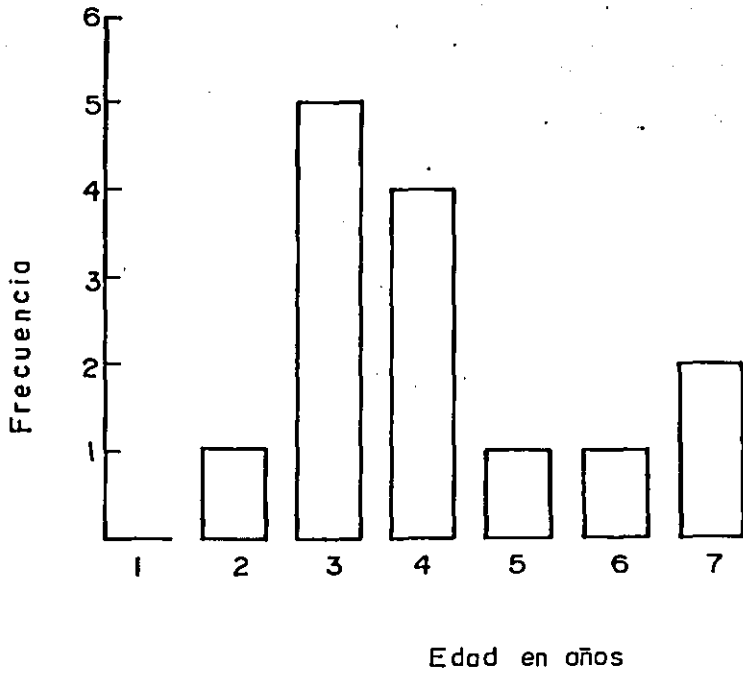
En el grupo de pacientes correspondiente a la aplicacion en bolo, el 37.5% de pacientes respondio a las 24 horas, en el resto de los pacientes, su respuesta fluctuo de 16 a 100 horas, con un porcentaje individual de 12.5% en cada hora de respuesta del paciente (grafica No. 4).

Como se pueda apreciar el mejor metodo utilizado fue la administracion en bolo, en relacion con la forma de goteo continuo, considerando los parametros de broncoespasmo y dificultad respiratoria, pues en ambos casos, el mayor porcentaje de pacientes respondieron en menor tiempo (24 hrs) esto se puede explicar en base a que las soluciones administradas no fueron aplicadas en la forma idonea dado que no se cuenta con la bomba de infusion en el servicio de pediatria y por lo tanto, no se mantuvieron niveles sanguineos terapeuticos.



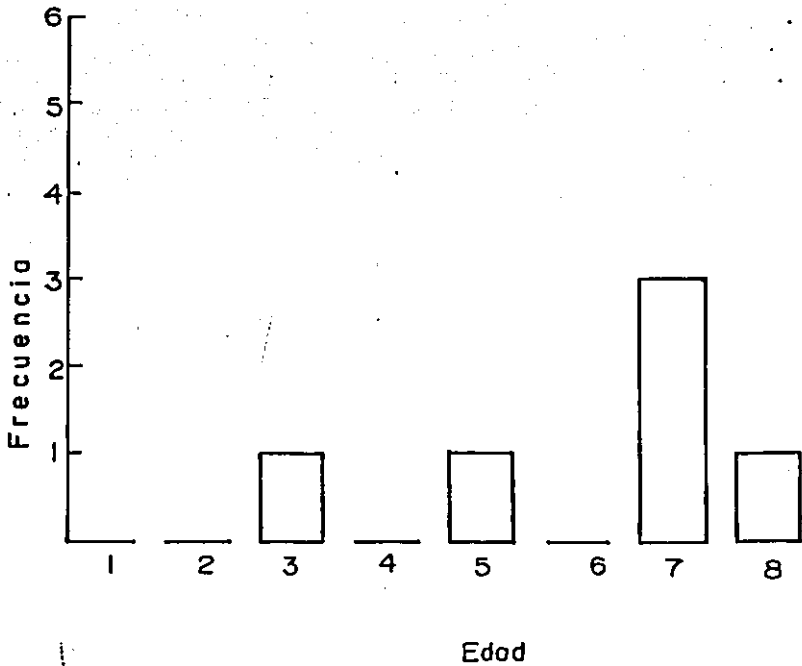
GRAFICA No. 1. Porcentaje de frecuencia de acuerdo a sexo de pacientes con datos clínicos de crisis asmática. (Fuente: Hospital. Dorío Fernández, 1987-88).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

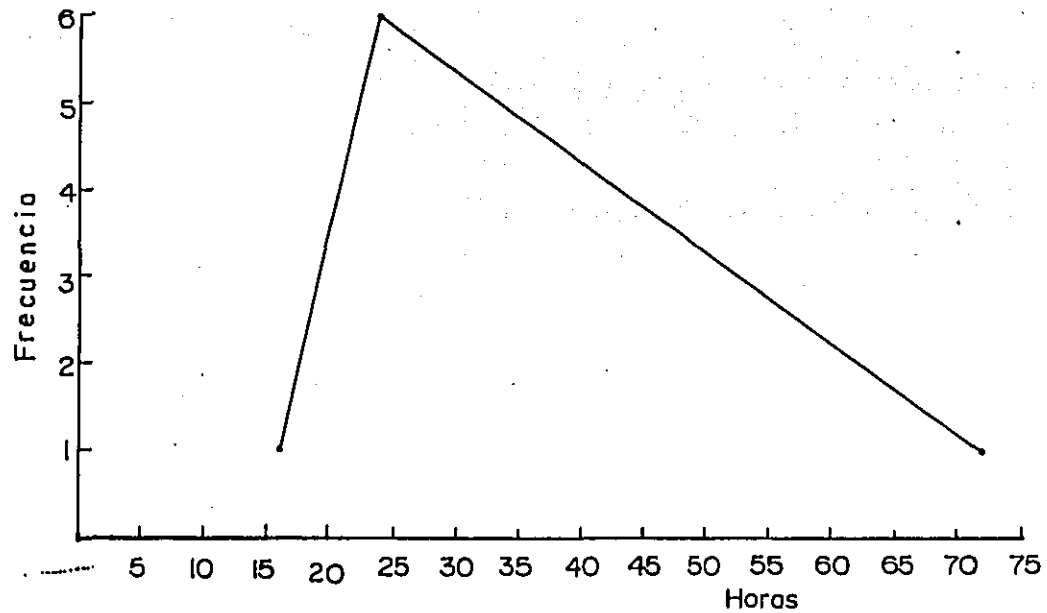


GRAFICA No. 2a. Incidencia de pacientes de sexo masculino de acuerdo a edad. (Fuente: Hospital — Diario Fernández, 1987-88)

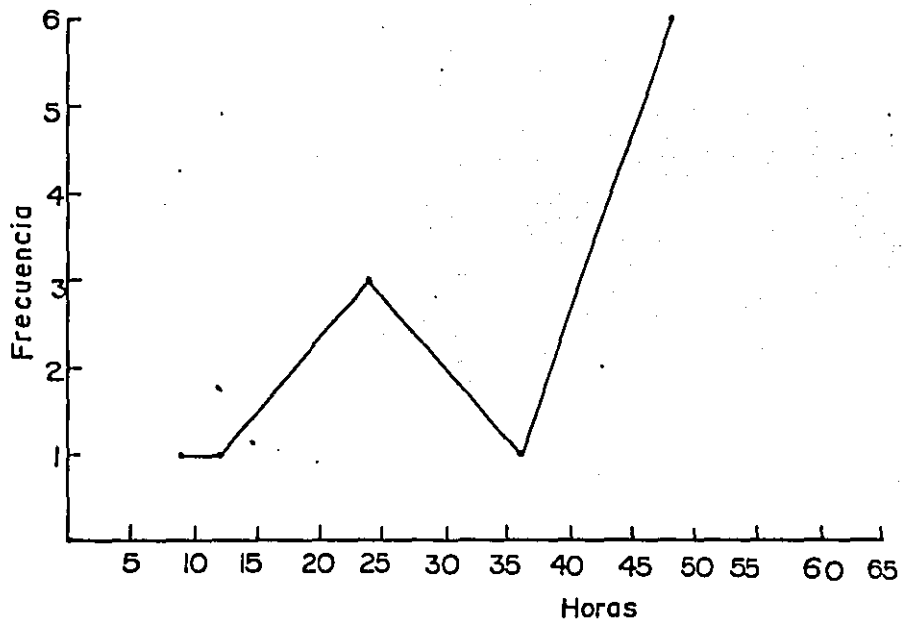




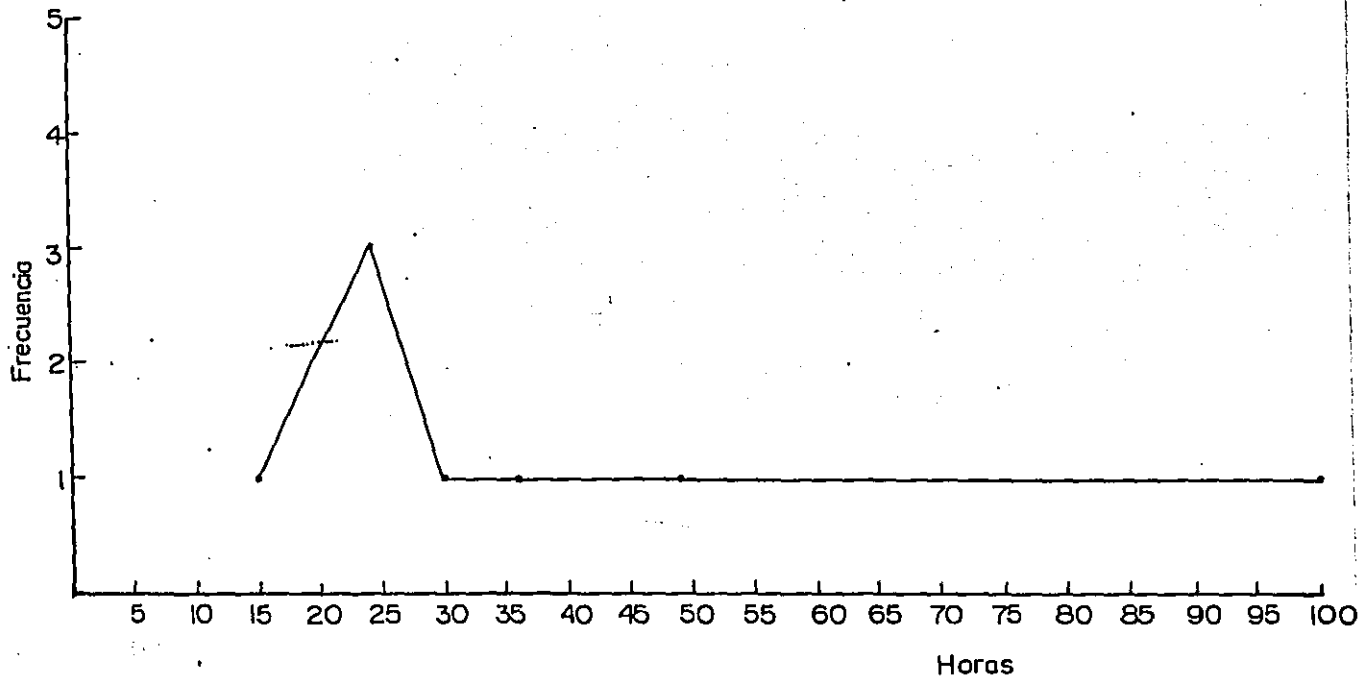
Grafica. No. 2b. Incidencia de pacientes de sexo femenino de acuerdo a edad. (Fuente: Hospital Darío Fernández, 1987- 88).



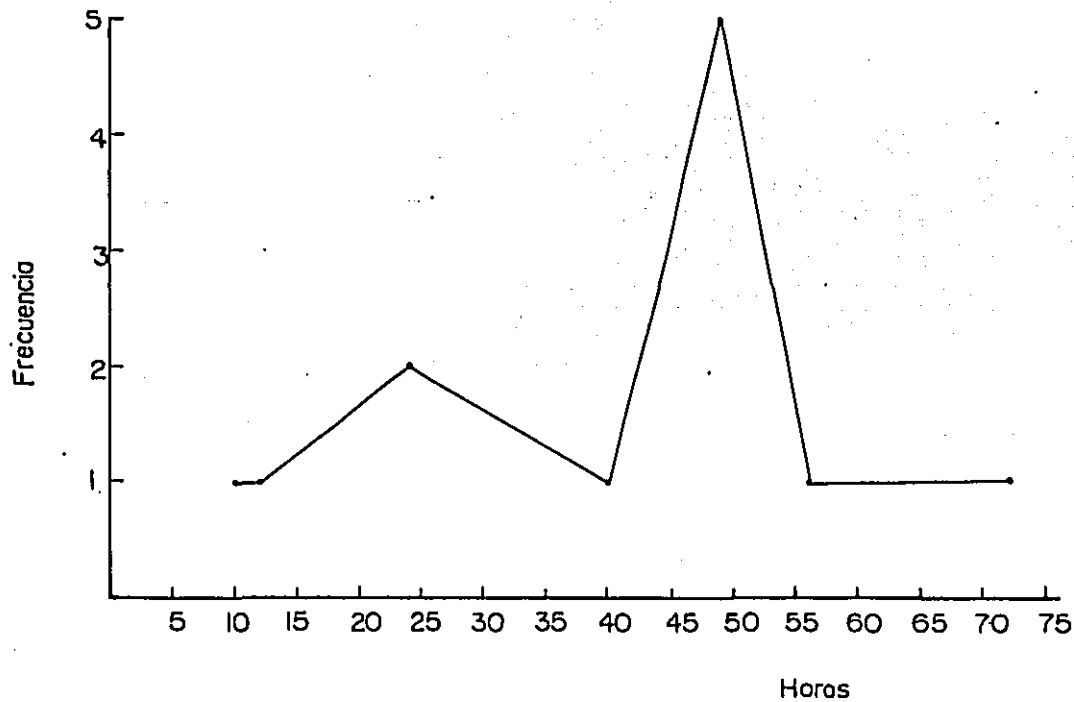
GRAFICA No. 3a. Respuesta a la administracion de aminofilina en bolo en pacientes con dificultad respiratoria. (Fuente: Hospital Darío Fernández, 1987-88).



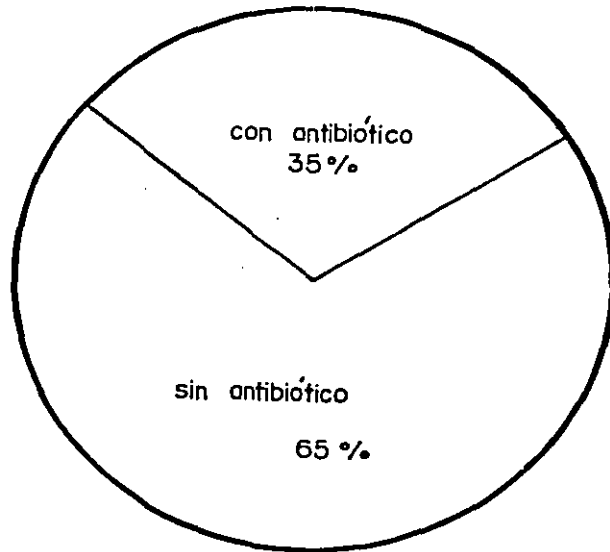
GRAFICA No. 3b. Respuesta a la administracion de aminofilina en goteo a pocientes con dificultad respiratoria, (Fuente: Hospital Darío Fernández, 1987-88).



GRAFICA No. 4a. Respuesta a la administración de aminofilina en bolo en pacientes con broncoesposmo. (Fuente: Hospital Dorío Fernández 1987-88).



GRAFICA No. 4b. Respuesta a la administración de aminofilina en goteo a pacientes con broncoesposmo. (Fuente: Hospital Darío Fernández 1987- 88).



GRAFICA No. 5. Porcentaje de frecuencia de pacientes tratados con y sin antibiótico, durante el estudio. (Fuente: Hospital Darío-Fernández, : 1987- 88), .

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir lo siguiente:

- 1.- La mayor incidencia de la crisis asmatica corresponde de los dos a los 8 anos de edad.
- 2.- El grado de dificultad respiratoria de acuerdo a la valoracion de Silverman-Andersen fue de 4 a 6.
- 3.- La mayor incidencia se presento en el sexo masculino (70%), dentro de estos a la edad de tres anos (35.71%).
- 4.- Solo el 35% de los pacientes amerito la administracion de antibioticos.
- 5.- El metodo de administracion mas efectivo de la aminofilina con una respuesta clinica satisfactoria en relacion al tiempo fue en forma de "bolo" (apoyandose esto en base a los datos variables tomados en cuenta, que fueron la dificultad respiratoria y el broncoespasmo y que ambos cedieron a las 24 horas).

B I B L I O G R A F I A

- Baeza-Bacab, M.A. y Sierra-Monge, J.J. 1987. Tratamiento del Asma Aguda. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 44:239-244
- Baeza-Bacab, 1987, El Nino Asmatico y los Deportes. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 44:283-286
- Cohen R.M. 1985. A Pharmacokinetic Approach to the Use of Theophylline in Status Asthmaticus. Annals of Allergy 54:1-6
- Datau, G. 1985. Tratamiento del Nino Asmatico. Anales Nestle 43:30-41
- Fink, N.J. 1985. Immunotherapy of Asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 76:402-404
- Gardida, Ch.A. y Arana, M. 1984. Ketotifeno y Broncodilatadores en el Asma y Rinitis Infantil. Revista Mexicana de Pediatria. 51:477-480
- Goodman, S.L. y Gilman, A. 1978. Bases Farmacologicas de la Terapeutica, Cuarta Edicion. Nueva Editorial Interamericana. Mexico. 309-318 pp.
- Grimfeld, A. y Tournier, G. 1985. Fisiopatologia del Asma en el Nino. Anales Nestle. 43:1-11
- Karam, B.J. 1983. Neumologia Pediatrica. Ed. Francisco Mendez Cervantes. Mexico. 259-280 pp.
- Maulen, I., Huerta, J. y Valderrabano, L. 1986. Manejo de la Crisis Asmatica. Criterios Pediatricos. Instituto Nacional de Pediatria. 2:49-52
- Mc Fadden Jr., E.R. 1985. Clinica Use of Adrenergic Agonists. J. Allergy Clin. Immunol. 76:352-356



Neijens, J.H., Duiverman, J.E. y Kerrebijn, F.K. 1983. Reactividad Bronquial en los Niños. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. Vol. 5. *Alergología Pediátrica*. Ed. Interamericana España. 813-829 pp.

Reinhardt, D. 1985. Principios de la Terapéutica Medicamentosa en el Asma Infantil. *Anales Nestlé*. 43:12-29

Salas, A. M. y Ramirez J.A. 1981. Síndromes Pediátricos. Fisiopatología, Clínica y Terapéutica. Segunda Edición. Ed. La Prensa Médica, S.A. México. 355-373 pp.

Slepian, K. I., Mathews, P.K. and Mc Lean, A.J. 1985. Aspirin-Sensitive Asthma. *Chest*. 3:386-390

Szeffler, J.S. 1983. Consideraciones Prácticas sobre la Utilización Eficaz y sin Riesgos de la Teofilina. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. Vol. 5, *Alergología Pediátrica*. Ed. Interamericana. España. 813-829 pp.

Weinberger, M. Hendeles, L. y Ahrens, R. 1981. Farmacología Clínica de Drogas Utilizada para el Asma. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica*. Vol. 1. Nueva Editorial Interamericana. México. 47-74 pp.

Weinberger, M. and Hendeles, L. 1985. Theophylline Use: An Overview. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:277-284.