

Artículo original**Monitorización indirecta de aminofilina en niños con crisis aguda de asma bronquial**

Lic. Dalya Alonso Rodríguez, Lic. Jaqueline Reid Montejo, Dr. Joel China Pérez, Dra. Ela Moreno Tellez, Dra. Eloisa Casas Morell, Dra. María A. Acosta Valdes

Resumen

Estudio de 100 pacientes de ambos sexos con edades entre 1 y 15 años en la sala de servicio respiratorio "Mariana Grajales A" del Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña", provincia de Camagüey, Cuba. Padecían crisis aguda de asma bronquial (CAAB). Recibieron aminofilina intravenosa (iv), en infusión corta, a fin de monitorizar indirectamente los niveles séricos del fármaco y reajustar dosis en caso necesario. No fue necesario el ajuste de dosis, lo que significa que se obtuvieron tasas satisfactorias de aminofilina en sangre en niveles terapéuticos adecuados. La aparición de RAM se produjo en un 4% de la población estudiada; predominando las reacciones cardiovasculares. En el estudio se detectó la prescripción de estos fármacos que no afectan la vida media plasmática de la aminofilina. Hubo enfermedades concomitantes en 15% de los pacientes; las más comunes fueron las infecciones respiratorias.

Palabras clave: Monitorización, aminofilina, asma bronquial, creatinina.

Introducción

La aminofilina es ampliamente utilizada en el tratamiento del asma bronquial, sobre todo en la crisis aguda. Sin embargo, puede causar numerosos efectos adversos y su acción terapéutica tiene un estrecho margen. Además hay marcadas variaciones individuales en los niveles en sangre obtenidos con una misma dosis. Esto propicia que fácilmente se presenten intoxicaciones y que se haga necesario individualizar la dosis así como monitorizar sus niveles sanguíneos. Por otra parte el producto de su metabolismo hepático, es un fármaco susceptible de interacciones con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos. Todo lo anterior puede alterar la respuesta terapéutica.¹

Hospital Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña, Camagüey, Cuba

Correspondencia: Lic. Dalya Alonso Rodríguez. Av. Finlay No. 1402. Reparto Puerto Príncipe. Camagüey, Cuba. E-mail: frank@finlay.cmw.sld.cu

Recibido: enero, 2003. Aceptado: septiembre, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Abstract

The study was carried out in 100 patients of both sexes with ages ranging from 1 to 15 years in the unit of respiratory diseases "Mariana Grajales TO" of the Provincial Pediatric Hospital "Eduardo Agramonte Piña", Camagüey, Cuba. They presented with acute episodes of bronchial asthma (AEBA). They were treated with short infusions of intravenous aminophylline in order to monitor the serum levels of the medication indirectly and to adjust the dose when necessary. The fact that in all patients, it was not necessary to adjust the dose indicated that blood levels of aminophylline was within therapeutic range and that the dosage was satisfactory. MAR occurred in 4% of the studied population mostly cardiovascular reactions. The presence of other medications was detected, which did not modify the half life of aminophylline. There were concomitant illnesses in 15% of the patients; the most common were respiratory infections.

Key words: Monitoring, aminophylline, creatinine, bronchial asthma.

La monitorización es una de las herramientas fundamentales de la farmacocinética en la práctica clínica y permite determinar si los niveles sanguíneos de los fármacos en un paciente son adecuados o no. Existen varios métodos de monitorización, que se basan en la medición de las concentraciones séricas de los fármacos, que requieren técnicas bioanalíticas exactas, precisas, específicas. La falta del equipo necesario en nuestros hospitales para implementarlas ha requerido utilizar métodos alternos para cuantificar los niveles séricos de fármacos; la determinación del aclaramiento de creatinina sérica es uno de ellos.

La monitorización indirecta de los niveles séricos de aminofilina, a fin de evaluar el régimen de dosificación motivó la realización de este trabajo, garantizando que cada paciente recibiera la dosis necesaria según sus características fisiopatológicas.

Material y método

Se tomó una muestra al azar de 100 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 1 y 15 años ingresados

en la sala de servicio respiratorio "Mariana Grajales A" del Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña" en la provincia de Camagüey. Padeían crisis aguda de asma bronquial leve, para lo cual se les administró aminofilina endovenosa en infusión corta. El diagnóstico se basó en la función respiratoria. Ningún paciente recibió otro fármaco antes del tratamiento antiasmático. Todos tenían buen estado nutricional.

Los datos se recopilaron de manera prolectiva a través de las historias clínicas y con entrevistas a pacientes, a los acompañantes o ambos y las enfermeras. Se determinaron los valores de creatinina sérica y se midió el tiempo de infusión para estimar los niveles de aminofilina y evaluar el régimen de dosificación. Se valoraron además las posibles reacciones adversas, interacciones medicamentosas y enfermedades concomitantes en la evolución clínica del paciente.

En la predicción de los niveles séricos de aminofilina se utilizó la técnica de la creatinina sérica por el método de Jaffé Punto Final,² a saber: se tomaron muestras de sangre momentos antes de la administración del fármaco. A partir de los valores de creatinina sérica obtenidos se calcularon los parámetros farmacocinéticos necesarios para el estudio como son:

1. Aclaramiento de creatinina.³

$$CL_{Cr} = \frac{k \times L}{C_r \text{ (mg/dL)}}$$

donde: $k=0.45$ en niños hasta 1 año

$k=0.55$ en niños de 2 a 18 años

L = Talla en cm

C_r = Valor de creatinina en sangre determinada

para cada paciente.

2. Constante de eliminación.⁴

$$k_s = k_{e \text{ Teórica}} (h^{-1}) \left\{ \left[\left(\frac{CL_{\text{estimado}}}{120 - S} - 1 \right) \times F_r \right] + 1 \right\}$$

donde: $k_{e \text{ Teórica}}$: constante de eliminación tabulada para la aminofilina (0.173 h^{-1}).

CL_{estimado} : aclaramiento estimado según Schwartz.

F_r : fracción que se elimina por vía renal (0.1).

S : constante asociada al sexo. $S=0$ (hombres) y $S=12$ (mujeres). Para los niños (<12 años) se asume un valor de

($S=0$) dado que las diferencias en cuanto al sexo no tienen gran significación en este grupo.

3. Volumen de distribución.⁵

$$Vd = Vd (L/kg) \times \text{Peso (kg)}$$

donde: Vd . (L/kg.): volumen aparente de distribución tabulado para la aminofilina (0.45 L/kg.)

4. Aclaramiento total.⁶

$$CL = k_e (h^{-1}) \times Vd (L)$$

5. Concentración que se alcanza al finalizar la infusión.⁵

$$C_{\text{máx}} = \frac{k_0}{CL} (1 - e^{-k_e \times T})$$

donde: k_0 : velocidad de infusión.

T : tiempo de infusión.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante los programas SYSTAT (versión 7.0) y EXCEL (1997). Se utilizaron la prueba t para grupos independientes, la prueba exacta de Fischer y el análisis factorial.

Resultados

Para determinar los niveles séricos de aminofilina y evaluar el régimen de dosificación se estableció una división de la población infantil de acuerdo al crecimiento y desarrollo del niño en las diferentes etapas de la vida (Cuadro 1).

La frecuencia de la enfermedad fue mucho mayor en los pacientes del grupo 1. Sin embargo, el asma afectó en igual medida a los pequeños con edades comprendidas entre 5-8 años y entre 9-12 años y sólo al 5% de los mayores de 12 años. También hubo diferencias en la frecuencia por sexos; el 56% fue masculino.

El cuadro 2 muestra los parámetros farmacocinéticos y características antropométricas de los pacientes según grupo de edades.

Los valores medios de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para ambos sexos no mostraron diferencias significativas ($p>0.05$). Se hallaron dentro de los criterios establecidos por la literatura como normales.⁷⁻¹⁰

Los parámetros farmacocinéticos (Vd . y CL_p) utilizados en la estimación de los niveles séricos de aminofilina arrojaron diferencias significativas ($p<0.01$) en los cuatro grupos de edad. Sin embargo, las cifras estimadas de concentración máxima de aminofilina y k_e no fueron significativamente diferentes ($p>0.05$).

Cuadro 1. Distribución según la edad y sexo de los niños objeto de estudio.

Grupo	Edad (años)	Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
1	1 - 5	37	29	66
2	6 - 10	13	12	25
3	11 - 15	6	3	9
Total		56	44	100

El cuadro 3 muestra las reacciones adversas detectadas y evaluadas según criterios médicos y farmacéuticos

Estos grupos de edad presentaron taquicardia tanto en pacientes con hipoxia o sin ella.

Enfermedades concomitantes

Se presentaron infecciones respiratorias (víricas y bacterianas) en el 14 % y epilepsia en el 1 % de los infantes.

Discusión

En todos los pacientes estudiados las cifras de concentración máxima se encontraron dentro del margen terapéutico de la aminofilina lo cual demuestra un adecuado régimen de dosificación del fármaco y por tanto no fue necesario el reajuste de las dosis en ningún caso. Cada paciente recibió 5 mg/kg de aminofilina, dosis que no eleva su concentración sérica por encima de los 10 µg/mL y es segura en pacientes que no han recibido teofilina en las últimas horas.¹¹⁻¹⁵

La velocidad de la infusión fue menor a 25 mg/min. El tiempo total de infusión no superó 30 minutos. Ambos parámetros contribuyeron a favorecer el transcurso farmacocinético de la aminofilina y con ello, la recuperación satisfactoria de los pacientes.

A pesar del estrecho margen terapéutico de la aminofilina y de las variaciones inter e intraindividuales con una misma dosis¹⁶ casi no se detectaron reacciones adversas en los pacientes de este estudio. Las reacciones adversas medicamentosas se presentaron a nivel cardiovascular sólo en 4% de los pacientes con taquicardia, sin consecuencias peligrosas y desapareció en el curso del tratamiento. Sólo un paciente manifestó ligera intranquilidad, que desapareció a las pocas horas de tratamiento. En todos los pacientes los niveles de aminofilina se encontraron dentro del margen terapéutico que demostraron la eficacia terapéutica del fármaco.

Todos los pacientes recibieron durante su tratamiento otros fármacos que no afectaron la vida media de la aminofilina: prednisona, salbutamol, dipirona, penicilina rapilenta,

sulfaprím, valproato de sodio, paracetamol y amikacina. No se informó ningún efecto adverso. Estos medicamentos se emplearon para tratar enfermedades concomitantes como infecciones respiratorias, epilepsia; la prednisona y el salbutamol como adyuvantes para el tratamiento antiasmático. El resultado fue benéfico.

El 81% de los pacientes se recuperó entre 48 y 72 horas; el 15% entre 3 y 7 días y solamente el 4% tardó más de siete días. En estos últimos hubo infecciones respiratorias que contribuyeron a agravar las CAAB y a prolongar la hospitalización de los pacientes.

Cuadro 3. Reacciones adversas en la muestra estudiada.

Sistema	Frecuencia (%)	Tipo de RAM
Cardiovascular	4	Taquicardia
Nervioso C.	1	Intranquilidad
Gastrointestinal	0	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez V. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1ª ed. Masson SA. España 1997;p140
2. Tilton R. Clinical laboratory medicine. Mosby Year Book. México 1992;p1207
3. Schwartz GT. Uso de concentración de creatinina plasmática para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes. Rev Clin Pediatr Norteam 1987;3:615-36
4. Armijo JA. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Masson SA. España 1997;p1355
5. Flórez J. Farmacología clínica. Objetivos y metodología. Masson SA. España 1997;76
6. Rubio GJ. Alergias comunes. Apoyo desde la farmacia. Rev Farmacia Prof 1999;13:45-8
7. Bacsols E. Insuficiencia renal crónica: Pesquisaje de morbilidad oculta en consulta externa de pediatría general. Cuba 1989;30-3
8. Velázquez JM. Tratamiento de la crisis asmática en pediatría. Rev Farmacia Prof 1999;13:48
9. Moreno E. Sistematización de pruebas de laboratorio clínico en las enfermedades renales. Rev Electrónica. Arch Med Camagüey 2001;5(supl 1):12
10. Junco A. Evaluación del régimen de dosificación de fármacos administrados por infusión intravenosa a velocidad constante.

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos y características antropométricas de la población infantil

Grupo de edades	Cr µmol/L	Clcr ml/min	Ke h ⁻¹	Vd L	Clp L/h	Ko mg/min	T min	Cmáx µg/ml	Dosis mg	Peso Kg	Talla Cm
1-5 años	F	98.5	0.1	5	0.7	2.5	22	10.1	56	12	86
	M	105.1	0.2	6	0.9	2.83	22	10.5	61	12	88
6-10 años	F	± 25.2	± 0.0	± 1.5	± 0.2	± 0.2	± 0.5	± 0.2	± 1	± 0.7	± 3
	M	154.2	0.1	12	1.6	4.7	23	9.5	120	24	132
11-15 años	F	± 36.1	± 0.0	± 3.3	± 0.6	± 0.7	± 0.9	± 0.5	± 13	± 2.5	± 2
	M	132.5	0.2	18	2.5	6.2	21	8.8	141	35	155

11. Arch Universidad de Camagüey, Cuba 2001;p40
12. Alonso D, Dyce L, Viamontes AJ, Moreno E, Casas E, Díaz M. Relación beneficio riesgo de la aminofilina en dos grupos de edad. Acta Pediatr Mex 2002;23:218-22
13. Arreguín O, Lizardo J. Empleo de teofilina en pediatría. Rev Mex Pediatr 1995;62(6):242
14. Clark B, Dennis A. Introducción a la farmacocinética. Ed. Acribia España 1989;p103
15. Domínguez G. Significación de los niveles séricos de fármaco en la práctica clínica. Universidad de Salamanca, España 1996;p16
16. Beers M, Berkow R. El Manual Merck. Edición Centenario. España 1999;p2828
17. Salas M. La farmacocinética en las poblaciones humanas. Gac Med Mex 1997; 133(6):595-8