

**Artículo original****Relación beneficio/riesgo de la aminofilina en dos grupos de edad**

Lic. Dalya Alonso Rodríguez,\* MSC. Lilian Dyce Gordon,\* MSC. Ana J. Viamontes Romero,\* Dra. Ela Moreno Téllez,\* Dra. Eloisa Casas Morell,\* Lic. Maylen Díaz Martínez\*

**Resumen**

La aminofilina se utiliza en el tratamiento de las crisis agudas de asma bronquial; posee un estrecho índice terapéutico, además de marcadas variaciones interindividuales en los niveles en sangre obtenidos con una misma dosis. Se estudió a 100 pacientes pediátricos, 50 menores de un año (grupo I) y 50 mayores de cinco años (grupo II). Se encontraban hospitalizados en el Hospital Pediátrico "Eduardo Agramonte Piña" de la ciudad de Camagüey con crisis aguda de asma bronquial leve (C.A.A.B.). Recibieron tratamiento con aminofilina intravenosa (i.v.), para evaluar la relación beneficio/riesgo. Las variables analizadas fueron: evolución clínica, tiempo de recuperación, saturación de oxígeno en sangre, posibles reacciones adversas a los medicamentos (R.A.M.), medicación concomitante y enfermedades concomitantes. El hecho de que todos los pacientes evolucionaron favorablemente a la aminofilina, indica que hubo un cociente beneficio/riesgo elevado en el 66% del grupo I y en el 80% del grupo II; igualdad en la relación en el 8 y 6% respectivamente y disminución del cociente en el 26 y 14%. Las variables que más contribuyeron a la disminución del cociente fueron las posibles R.A.M, en 76% de pacientes menores de un año y en 72% de pacientes mayores de cinco años. Predominaron las reacciones cardiovasculares y las enfermedades concomitantes; las más comunes fueron las infecciones respiratorias en un 80%.

**Palabras clave:** Aminofilina, asma bronquial, reacciones adversas, enfermedades concomitantes.

**Introducción**

El inicio de la alergia puede presentarse a cualquier edad, aunque esto ocurre más frecuentemente en niños, sobre todo en el asma. Prevalece en preescolares y en adultos jóvenes.<sup>1</sup>

El asma es un importante problema de salud pública mundial por las siguientes razones: es causa importante de

**Abstract**

Aminophylline is often used in the treatment of acute bronchial asthma crises. It has a narrow therapeutic range and there are marked variations among patients in whom blood samples have been taken after having received the same dose. We studied 100 pediatric patients at the «Eduardo Agramonte Piña» Hospital in Camagüey; fifty were under one year of age (group I); the other fifty, over five years of age (group II). Children from both groups were hospitalized, due to light acute bronchial asthma crisis, and were treated with intravenous aminophylline in order to evaluate the benefit/risk relationship of the treatment. The following variables were analyzed: clinical course, time for recovery, blood oxygen saturation, side effects, concomitant medication and concomitant diseases. The fact that all the patients had a favorable response to the intravenous aminophylline administration indicates a high risk/benefit quotient i.e., 66% in group I and 80% in group II which equals the relationship at 8 and 6 respectively and decreases the risk/benefit quotient to 26% and 14%. Side effects were responsible for the reduction of the quotient: 76 % for patients in group I and 72 % in group II. Cardiovascular reactions were the most frequent side effects. The most common concomitant diseases were respiratory infections in 80% of the patients.

**Key words:** Aminophylline, bronchial asthma, side effects, concomitant diseases.

ausentismo escolar y laboral, tiene un costo sanitario muy elevado y es responsable de un millón de muertes cada década.<sup>2</sup>

La aminofilina se utiliza en el tratamiento de las crisis agudas de asma bronquial; posee un estrecho índice terapéutico, y hay marcadas variaciones interindividuales en los niveles en sangre obtenidos de pacientes que han recibido una misma dosis. Esto conduce con facilidad a intoxicaciones, por lo que es necesario individualizar las dosis. Por otro lado debido a su metabolismo hepático, la aminofilina puede tener interacciones con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos. Todo lo anterior puede alterar la respuesta terapéutica esperada, y en alguna medida, su eficacia.<sup>3</sup>

\* Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña" Camagüey, Cuba

Correspondencia: Lic. Dalya Alonso Rodríguez. Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña" Dolores Betancourt No. 2. 70300 Camagüey, Cuba  
Recibido: agosto, 2001. Aceptado: junio, 2002.

Se ha demostrado que en niños menores de un año y en los mayores de cinco años se detectan los mayores riesgos al tratamiento con aminofilina <sup>4</sup>. Por tal razón se realizó este trabajo.

**Materiales y métodos**

Este estudio se realizó en el servicio respiratorio “Mariana A y B” del Hospital Pediátrico “Eduardo Agramonte Piña”, en la provincia de Camagüey. Se tomó una muestra al azar de 100 pacientes con crisis aguda de asma bronquial leve, a quienes se administró aminofilina por vía endovenosa. El diagnóstico del asma bronquial se estableció en base a la función respiratoria. Los datos se recopilaron de manera prolectiva, de las historias clínicas y entrevistas a los pacientes y sus acompañantes o ambos.

Criterios de inclusión: Niños menores de un año (grupo I) y mayores de cinco años (grupo II) con crisis aguda de asma bronquial moderada, teniendo en cuenta las especificidades farmacocinéticas del empleo de este medicamento. <sup>5</sup> La relación beneficio/riesgo de la aminofilina\* para estos dos grupos se determinó en la siguiente forma matemática <sup>6</sup>:

$$\text{Relación Beneficio/Riesgo} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} B_i}{\sum_{i=1}^{i=n} R_i}$$

donde: B<sub>i</sub> = variables asociadas al beneficio; R<sub>i</sub> = variables asociadas al riesgo, seleccionadas mediante criterios médicos y farmacéuticos.

\* vía intravenosa con administración lenta

Variables asociadas al beneficio:

B1: Evolución clínica (desenlace)		B2: Tiempo de recuperación (días)	
Niveles	Escala	Niveles	Escala
Favorable	5	48-72h	5
Estable	2	3-7 d	3
Desfavorable	0	más de 7d	1

B3: Saturación de Oxígeno en sangre (Gasometría)

Niveles	Escala
Normal	5

Disminuida	2
Muy disminuida	0

Variables asociadas al riesgo:

R1: Posibles Reacciones Adversas Medicamentosas

Niveles	Escala
Cardiovasculares	5
Del SNC	3
Gastrointestinales	2
Ninguna	0

R2: Medicación Concomitante

Niveles	Escala
Fármacos que incrementan la vida media de la aminofilina	5
Fármacos que disminuyen la vida media de la aminofilina	3
Fármacos que no afectan la vida media de la aminofilina	0

R3: Enfermedades Concomitantes

Niveles	Escala
Asociaciones de enfermedades	5
Infecciones respiratorias	4
Otras enfermedades alérgicas	4
Cardiopatías	3
Alteraciones psíquicas	2
Ninguna	0

No se tuvo en cuenta la dosificación por tratarse de un Hospital Pediátrico en el cual este parámetro es estrictamente controlado.

Todos los pacientes presentaron buen estado nutricional y ninguno consumió fármaco alguno antes del tratamiento antiasmático.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el paquete de programas estadístico SPSS para Windows (versión 6.0); se utilizaron la prueba t para grupos independientes, la prueba exacta de Fisher y el análisis factorial.

**Resultados**

Las crisis agudas de asma bronquial son tratadas en el hospital con aminofilina por vía intravenosa. Para valorar la eficacia de este fármaco se dividió la población teniendo en cuenta el crecimiento y desarrollo del niño en las diferentes etapas de la vida (Cuadros 1 y 2).

**Cuadro 1:** Características generales de la población infantil menor de 1 año.

Subgrupo	Edad	Masculino	Femenino	Total
1	< de 6 meses	17	6	23
2	6-12 meses	17	10	27
Total	-	34	16	50

**Cuadro 2:** Características generales de la población infantil mayor de 5 años.

Subgrupo	Edad	Masculino	Femenino	Total
1	5-8 años	10	10	20
2	9-12 años	12	10	22
3	> de 12 años	5	3	8
Total	-	27	23	50

En edades tempranas es más determinante el sexo en la incidencia de esta enfermedad; tiene mayor prevalencia en los niños que en las niñas. Con el análisis factorial de los resultados se comprobó que casi no existe correlación entre las variables escogidas. Sólo la hubo entre la evolución clínica y el tiempo de recuperación, para el grupo II de la población encuestada.

### Valoración de las variables asociadas al beneficio.

Evolución clínica. (desenlace)

Fue favorable en el 81%; el resto se comportó de manera estable; no hubo pacientes cuya sintomatología empeorara.

Tiempo de recuperación (días).

Tiempo	%Pacientes < de 1 año	%Pacientes > de 5 años
48-72 horas	50	86
3-7 días	46	14
más de 7 días	4	0

La recuperación fue favorable en casi el 100% de la población, aportando al beneficio la máxima puntuación.

Saturación de oxígeno en sangre (gasometría)

Grupo	% pacientes con gasometría normal	%pacientes con gasometría disminuída
I	34	66
II	46	54

El grupo II muestra la mejor evolución gasométrica dentro de las 72 horas de iniciado el tratamiento antiasmático.

### Valoración de las variables asociadas al riesgo.

Posibles reacciones adversas medicamentosas.

Los cuadros 3 y 4 muestran la incidencia de posibles reacciones adversas en la población tratada.

**Cuadro 3:** Reacciones adversas en niños hasta 1 año

Incidencia	Sistema	Incidencia	Tipo de RAM total (%)
54	Cardiovascular	54	Taquicardia
30	Nervioso Central	41	Intranquilidad
8			Insomnio
4			Irritabilidad
4			Prurito
2			Temblores
18	Gastrointestinal	25	Vómitos
10			Náuseas
24		24	Ninguna

**Cuadro 4:** Posibles reacciones adversas en niños mayores de 5 años

Sistema	Incidencia total (%)	Tipo de RAM	Incidencia (%)
Cardiovascular	52	Taquicardia	54
Nervioso Central	38	Intranquilidad	24
		Insomnio	8
		Cefalea	6
		Irritabilidad	4
		Temblores	2
		Cansancio	2
Gastrointestinal	16	Vómitos	14
		Náuseas	4
		Anorexia	2
	26	Ninguna	26

Para ambos grupos de edad la taquicardia se presentó de igual manera en pacientes con o sin hipoxia.

### Medicación concomitante.

El 70% de los pacientes menores de un año y el 46% de los mayores de cinco años recibieron combinaciones de fármacos por la presencia de enfermedades concomitantes que no afectaron la vida media de la aminofilina (prednisona, salbutamol, dipirona, polivit, digoxina, sulfaprím, ketotifeno, benadrilina y amikacina), y que fueron administrados en intervalos espaciados a la aminofilina, lo cual no tuvo ningún riesgo.

La prednisona y el salbutamol como parte del tratamiento antiastmático, se administraron al 50% de los pacientes del grupo I y al 30% de los del grupo II.

### Enfermedades concomitantes.

Las enfermedades concomitantes influyeron en la disminución del cociente beneficio/riesgo; las había en el 56% de la población menor de un año y en el 24% de la mayor de cinco años. El mayor porcentaje de incidencias ocurrió en ambos casos con infecciones respiratorias (virales y bacterianas) en un 52 y un 20% respectivamente, que pueden precipitar o agravar un ataque de asma. Las bronconeumonías seguidas de catarro común, neumonías y bronquiolitis, en ese orden, fueron las más comunes en los lactantes. En niños mayores de cinco años la más frecuente fue el catarro común, seguido de bronconeumonía.

Hubo otras enfermedades concomitantes en menor proporción, como las cardiopatías con 2% para ambos grupos.

No se detectaron alteraciones psíquicas; en 44% y 76% respectivamente de la población no hubo enfermedades concomitantes. No se presentó más de una enfermedad conjuntamente con el asma bronquial.

### Relación beneficio/riesgo.

Al analizar el cociente beneficio/riesgo, se obtuvo un valor promedio de 1.91 para los menores de un año lo cual significa una incidencia de casi el doble de los beneficios contra los riesgos; los valores estuvieron comprendidos entre 0.38 y 12.

En el 26% de esta población, la relación estuvo por debajo de la unidad, incidiendo en ello las infecciones respiratorias y la presencia de posibles reacciones cardiovasculares adversas; el 8% fue igual a 1 y el porcentaje restante fue superior.

Para el segundo grupo el valor promedio fue de 2.40, y varió entre 0.50 y 12, lo que sugiere que los beneficios superan los riesgos en más del doble de su valor.

El 80% de los resultados corresponde a valores superiores a la unidad; la relación se igualó en el 6% de los casos y estuvo disminuida en el 14%.

### Análisis de los grupos de edad

El cuadro 5 muestra el valor del cociente según grupos de edad.

Como se ve, aun cuando para todas las edades el promedio de la relación beneficio/riesgo supera la unidad, los menores valores se obtienen en niños menores de seis meses y en los mayores de 12 años.

**Cuadro 5:** Relación B/R según los grupos de edad.

Grupos de edad	Número de pacientes	Relación Beneficio/Riesgo
Menores de 6 meses	23	1.38
de 6-12 meses	27	2.47
de 5-8 años	20	2.44
de 9-12 años	22	2.27
Mayores de 12 años	8	1.44

### Discusión

El número elevado de niños con asma en nuestro país se debe a las condiciones climáticas y medioambientales, y de forma general debido a que el asma de causa alérgica se inicia en la infancia.<sup>1</sup>

La evolución clínica y el tiempo de recuperación se comportaron de manera favorable para ambos grupos de edad. Así, estas variables contribuyen en gran medida a incrementar el valor del cociente beneficio/riesgo.

La eficacia del tratamiento con aminofilina se corroboró midiendo la saturación de oxígeno en sangre; se demostró que en pacientes menores de un año predominaron los riesgos sobre los beneficios.

La aminofilina a concentraciones terapéuticas causa mínimos efectos colaterales, limitados generalmente a trastornos gastrointestinales, del SNC o ambos.<sup>2</sup> En nuestro estudio no fue así, pues la mayor incidencia de posibles R.A.M. fue en el sistema cardiovascular con un 54% y un 52% de pacientes, expresadas por taquicardia, lo cual llama la atención ya que esta RAM es típica de concentraciones entre 20 y 40 (g/mL) del fármaco.

Los vómitos, náuseas e irritación gástrica se deben a un aumento de la secreción estomacal; se presentaron en un bajo porcentaje de la población.

En la mayoría de los casos los posibles efectos adversos no fueron considerados por el médico peligrosos para el paciente. El tratamiento con aminofilina se suspendió sólo en un caso en el que se presentó cansancio, taquicardia, anorexia, insomnio, intranquilidad y prurito; esto pudo deberse a hipersensibilidad o porque en un paciente con cinética no lineal, el nivel del fármaco puede subir mucho más de lo esperado para la dosis, ya que existe una notable variabilidad individual en la respuesta para este fármaco.<sup>3</sup>

Consideramos que en los elevados porcentajes de aparición de posibles R.A.M., pudo haber influido la edad de los pacientes, pues debido a la variación de la teofilina en el metabolismo de los infantes este medicamento no es reco-

mendable a pacientes menores de seis meses de edad<sup>5</sup>. En efecto en el grupo I el 42% reúne las condiciones para presentar posibles reacciones adversas y tiene menos de seis meses de edad. Además, las enfermedades concomitantes como bronconeumonías (20%), neumonías (25%) y bronquiolitis (7%) contribuyeron a favorecer la incidencia de posibles R.A.M.

Al analizar el cociente beneficio/riesgo por grupos de edad destaca el hecho de que su disminución se debe a que en niños pequeños la vida media de la aminofilina es mayor de 24 horas, lo que contribuye a aumentar su toxicidad, la incidencia de posibles R.A.M. y las interacciones medicamentosas.<sup>5</sup> En los niños mayores de cinco años, la farmacocinética de esta xantina se va modificando hasta alcanzar los valores del adulto; esto puede explicar que en este grupo el cociente sea menor, pues se hace más difícil establecer pautas de dosificación. En edades intermedias el comportamiento es menos variable. La vida media del fár-

maco es corta (3-5 horas), lo que contribuye a aumentar el beneficio.

Por lo anterior se deben monitorizar los niveles séricos de aminofilina en pacientes con CAAB, sobre todo en los que haya enfermedades concomitantes que puedan alterar la farmacocinética del fármaco, a fin de evaluar el grado de eficacia del tratamiento.

#### REFERENCIAS

1. Gálbez JR, Sánchez RM. Alergias comunes. Apoyo desde la farmacia. Rev. Farmacia Profesional. España:1999;45-48.
2. Barreras BN. Medicamentos utilizados en el asma bronquial en Farmacología II. 1a edición. México:1989;p239.
3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3a edición. España: MASSON SA,1997;p1355.
4. Alonso D, Peña D. Relación beneficio riesgo de la aminofilina en pacientes pediátricos con crisis aguda de asma bronquial. Trabajo de Diploma. Cuba:1999; p38.
5. Rosenstein E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 1ª edición. México:1996;p1848.
6. Fernández E. Biofarmacia II. Cuba:1988;p 471.

La Asociación Panamericana de Cirugía Pediátrica y la  
Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica  
Invitan al

**XVIII Congreso Panamericano de Cirugía Pediátrica  
XXXV Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica**

Del 11 al 16 de septiembre del 2002  
Acapulco, Guerrero

**Informes e inscripciones:  
Turismo & Convenciones**

Providencia 961, col. Del Valle, México, DF, CP 03100,  
tel.: 5148-7500, fax: 5148-2013. E-mail: reservaciones@turycon.com.mx  
Página web: www.turycon.com.mx

**Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica**

Nueva York 32-1003, col. Nápoles, México, DF, CP 03810,  
tel./fax: 5687-1243, 5669-4685. E-mail: rosario@pedsurgerymex.org  
Página web: www.pedsurgerymex.org