

Encefalopatía, convulsiones e hipopotasemia en la intoxicación teofilínica: análisis de un caso

S. Suárez Ortega*, E. Rodríguez Perdomo **, J. Parrilla Díaz**,
E. Ayala Galán**, J. Artilles Vizcaíno* y P. Melado Sánchez*

*Servicio de Medicina Interna. **Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Las Palmas Norte. Hospitales Nuestra Señora del Pino y El Sabinal. Carretera General de Marzagán. Las Palmas de Gran Canaria.

Un varón de 73 años ingresó en nuestro hospital tras presentar crisis convulsiva, precedida de encefalopatía de una semana de evolución. Tenía historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de larga evolución. La analítica demostró hipopotasemia, alcalosis respiratoria y niveles tóxicos de teofilinemia. Se comenta la gravedad de las convulsiones y arritmias y la elevada incidencia de hipopotasemia en la intoxicación teofilínica. Se discute el papel de la hipopotasemia en la patogenia de las convulsiones, y la elevada letalidad de las mismas en dicha intoxicación. Se mencionan otros posibles mecanismos patogénicos de la encefalopatía teofilínica y la discutida utilización de la teofilina de forma continua en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Palabras clave: Teofilina. Intoxicación. Convulsiones. Hipopotasemia. EPOC.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 368-370

Introducción

La teofilina es una xantina (1,3-dimetilxantina) de amplio uso en la obstrucción reversible de la vía aérea¹. Los niveles muy cercanos entre el rango tóxico y el terapéutico determinan que la intoxicación por teofilinas sea muy frecuente. Dicha intoxicación se caracteriza por síntomas gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos², así como por diversas alteraciones analíticas³. Las convulsiones y las arritmias son las manifestaciones graves de la intoxicación^{4,5}. La hipopotasemia es una alteración analítica muy frecuente

Encephalopathy, convulsions and hypokaliemia in theophylline intoxication. A case report

A 73 year -old man was admitted to our hospital after convulsive seizures preceded by encephalopathy lasting one week. He had a history of long-standing chronic obstructive pulmonary disease and analysis showed hypokaliemia, respiratory alkalosis and toxic levels of theophylline. We discuss the severity of the convulsions and arrhythmias, the high incidence of hypokaliemia in theophylline poisoning, as well as the role of hypokaliemia in the pathogenesis of the convulsions and the high level of mortality in this type of intoxication. Other possible mechanisms involved in theophylline encephalopathy are mentioned, along with the controversial use of theophylline for continuous treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: Theophylline, intoxication, convulsions, hypokaliemia, COPD.

en dicha intoxicación, aunque sólo en un bajo porcentaje de los casos se encuentra en niveles con riesgo de letalidad⁶. Otros factores relativamente frecuentes como son la asociación con fármacos betaadrenérgicos⁷, o con diuréticos, influyen en la presencia de hipopotasemia. Presentamos un paciente senil, afectado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con intoxicación teofilínica, manifestada por encefalopatía, convulsiones y severa hipopotasemia.

Caso clínico

Varón de 73 años, con historia de múltiples ingresos por agudización de su EPOC. Antecedentes personales de utilismo moderado. En un ingreso previo se había practicado TAC craneal, por encefalopatía transitoria, que reveló atrofia córtico-subcortical. Se encontraba en tratamiento, desde hacía tres meses, con 600 mg de teofilina anhidra de libera-

Correspondencia: Dr. S. Suárez Ortega.
Urbanización El Arco, 16. La Atalaya.
35300 Santa Brígida. Las Palmas.

Recibido: 30-12-94; aceptado para su publicación: 25-1-95.



ción sostenida, 20 mg de xipamida y 0,8 mg de salbutamol inhalado, al día. Había experimentado en el curso de la última semana previa al ingreso anorexia, irritabilidad y progresivo deterioro del estado de conciencia. Tras presentar crisis convulsiva tonicoclónica generalizada fue valorado de urgencias, objetivándose estado confusional y agitación psicomotriz en ausencia de focalidad neurológica. La auscultación pulmonar reveló roncus difusos y subcrepitantes en bases. Tonos cardíacos apagados y arrítmicos. Peso 85 kg. TA: 160/70. Afebril. Resto de la exploración clínica sin hallazgos relevantes. De la analítica destaca: potasemia de 2,2 mmol/l, teofilinemia de 35,2 mg/l, glucemia 173 mg/dl, natremia 127 mmol/l, creatinina de 1,47 mg/dl. Índice de Quick del 65%; ácido úrico 14,95 mg/dl; bilirrubina total de 2,49 mg/dl, con fracción directa de 1,13; CK 256 U/l (normal hasta 200 U/l) y GGTP de 114 U/l (normal hasta 32 U/l). La gasometría arterial respirando aire ambiente fue: PaO₂ 51,7 mmHg, pCO₂ 29,1 mmHg, CO₃H- 26,3 mmol/l y pH de 7,56. Hormonas tiroideas normales. Otros parámetros analíticos realizados según un protocolo estándar del hospital no mostraron alteraciones de interés. El ECG mostró extrasistolia supraventricular y ventricular frecuente, y criterios de hipertrofia ventricular derecha. En la radiografía de tórax se apreciaron criterios de EPOC. Con la corrección de la potasemia y retirada de la teofilina, los niveles tóxicos de este fármaco se normalizaron en 48 horas. Posteriormente falleció por insuficiencia respiratoria.

Discusión

La teofilina es un fármaco cuyo principal efecto terapéutico es el broncodilatador. Tiene además efecto cardiotónico y diurético, mejora la contractilidad diafragmática⁸, y estimula el centro respiratorio⁹. La incidencia de intoxicación teofilínica es mayor en situaciones en que está disminuido el aclaramiento del fármaco, como en la EPOC, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hepatopatía, la edad avanzada y el uso de múltiples fármacos⁵. La sintomatología clínica es similar en la forma aguda y en la crónica, si bien se presentan efectos adversos idénticos con niveles más bajos en la intoxicación crónica, respecto a la intoxicación aguda¹⁰. Las alteraciones clínicas⁵ y de laboratorio³ más frecuentes de esta intoxicación quedan reflejadas en la tabla I.

En nuestro paciente se dieron varios factores facilitadores de la intoxicación, por disminución del aclaramiento de la teofilina (edad, EPOC, afectación hepática), y los hallazgos más relevantes fueron la encefalopatía, las convulsiones, y la severa hipopotasemia, en la que coexistieron otros factores favorecedores como la xipamida y el salbutamol, pues tanto la xipamida como el salbutamol pueden inducir ligera hipopotasemia. La presencia de hipopotasemia es un hallazgo común en la intoxicación teofilínica y parece estar relacionado con el paso de potasio desde el medio extracelular al intracelular, si bien en un pequeño número podría ser explicada por los vómitos¹¹. Los fármacos betaadrenérgicos producen hipopotasemia a través de la estimulación de un beta-2-adrenoreceptor ligado a la bomba Na⁺/K⁺/ATP-asa dependiente⁶.

La presencia de convulsiones y arritmias son efectos graves de la intoxicación teofilínica^{4,5}. Aunque no se

TABLA I
Hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes en la intoxicación teofilínica

Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
Náuseas-vómitos	Hipopotasemia
Ardor retrosternal	Hiper glucemia
Diarrea-dolor abdominal	Leucocitosis
Agitación	Hipomagnesemia
Insomnio	Alcalosis respiratoria
Tembor	Hipofosfatemia
Arritmias	
Convulsiones	

conoce claramente la patogenia de las convulsiones ésta podría estar en relación con la hipopotasemia, ya que esta asociación ha sido observada en múltiples circunstancias clínicas¹²⁻¹⁴. La encefalopatía por teofilinas es una expresión del estado de hiperexcitabilidad inducida por este fármaco⁵. En contraste al efecto vasodilatador sistémico las xantinas causan un marcado aumento de la resistencia cerebrovascular, con la consiguiente disminución de la circulación cerebral y de la tensión de oxígeno¹⁵. Este efecto directo sobre la circulación cerebral, produciendo vasoconstricción, podría ser el causante de algunas manifestaciones neurológicas en la intoxicación teofilínica y también explica el alivio proporcionado por las xantinas en la cefalea hipertensiva. Los pacientes geriátricos manifestarían con mayor facilidad alteraciones neurológicas, dado el estado de la circulación cerebral en esta edad¹⁶. La presencia constante de alteraciones gasométricas en situaciones avanzadas de la EPOC sería otro factor coadyuvante de la encefalopatía teofilínica.

Entre las causas que determinan la intoxicación teofilínica son los errores médicos una de las más frecuentes¹⁷, y en la mayoría de los casos se debe a preparados de liberación sostenida. Otra causa importante es la ansiedad del paciente ante un episodio disneico que facilita la sobredosificación por él mismo. Aunque no existen estudios bien definidos de incidencia de intoxicación en la población sometida a tratamiento con teofilina, la realidad es que los efectos adversos se aproximan al 50% de los tratados en la mayoría de la series analizadas. Para evitar estos efectos es necesario prescribir una dosificación correcta. En la población adulta sana la dosis promedio suele ser de 10 mg/kg/día. El tratamiento se inicia con dosis bajas, y posteriormente se incrementa la dosis en función de los niveles hemáticos¹⁸. Dado que el metabolismo de las metilxantinas es principalmente hepático¹⁹, cuando se indican es crucial conocer la función de este órgano. Por la elevada prevalencia de efectos secundarios existen planteamientos diversos respecto al tema. Los detractores de la teofilina en la EPOC creen que su uso continuado no debería realizarse, ya que los efectos secundarios superan a los logros terapéuticos. Otros consideran que si se usa adecuadamente los efectos secundarios no son tan relevantes.



No obstante, aún no se ha logrado un consenso en relación con ambas actitudes. Lo que prima actualmente, como en otras enfermedades crónicas, es emplear los medios que logren una aceptable calidad de vida²⁰.

El tratamiento de la intoxicación teofilínica depende del tipo de intoxicación (aguda o crónica), y de los niveles hemáticos del fármaco. Existe una correlación positiva entre los niveles hemáticos y las manifestaciones tóxicas en la intoxicación aguda, pero no en la crónica. En todos los casos es esencial la retirada de la teofilina, tratamiento intensivo de soporte, corrección de las alteraciones bioquímicas y el tratamiento sintomático de las crisis convulsivas y las arritmias. Las convulsiones suelen ser refractarias al tratamiento, y determinan una elevada letalidad⁴. Por ello se justifica el tratamiento profiláctico con fenobarbital en las formas crónicas de intoxicación teofilínica, ya que las convulsiones pueden aparecer con niveles hemáticos relativamente bajos (en torno a 25 mg/l). Este fármaco, además de ser antiépiléptico, incrementa el aclaramiento de la teofilina. Las arritmias responden bien a la lidocaína. Se recomienda la administración oral de múltiples dosis de carbón activado, precedidas de lavado gástrico, por incrementar el aclaramiento del fármaco²¹. Si estas medidas son insuficientes se procedería a realizar hemoperfusión²². La decisión de realizar hemoperfusión descansaría en un análisis del estado clínico y de laboratorio, si bien las cifras superiores a 100 mg/l en las intoxicaciones agudas y de 60 mg/l en las formas crónicas deberían sugerir la indicación de la misma²³.

Concluimos que la teofilina es un fármaco que produce fácilmente toxicidad, por lo que su uso requiere un meticuloso control clínico, acompañado de teofilinemias, para su correcta dosificación. La presencia de hipopotasemia en pacientes que reciben este tratamiento alertaría a la búsqueda de esta intoxicación. Si no se siguen estas normas, los estudios de incidencia en tratamientos con teofilina seguirán mostrando la elevada frecuencia en que es detectada en esta intoxicación, potencialmente letal².

BIBLIOGRAFÍA

- McFarden ER. Methylxantines therapy and reversible airway obstruction. *Am J Med* 1985; 79: 1-4.
- Schiff GD, Hedge HK, LaCloche L, Hryhorczuk DO. Inpatient theophylline toxicity: preventable factors. *Ann Intern Med* 1991; 114: 748-753.
- Hall KW, Dobson KE, Dalton JG, Ghigone MC, Penner SB. Metabolic abnormalities associated with intentional theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1984; 101: 457-462.
- Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM. Theophylline induced seizures in adults. *Ann Intern Med* 1975; 82: 784-787.
- Bukowskj M, Nakatsu K, Munt PW. Theophylline reassessed. *Ann Intern Med* 1984; 101: 63-73.
- Shannon M, Lovejoy FH. Hypokaliemia after theophylline intoxication. The effects of acute versus chronic poisoning. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2.725-2.729.
- Whyte KF, Reid C, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Salbutamol induced hypokaliemia: the effect of theophylline alone and in combination with adrenaline. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 571-578.
- Aubier M, De Troyer A, Sampson M, Macklen PT, Poussos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Eng J Med* 1981; 305: 249-252.
- Fleetham JA, Fera T, Edgell FG, Jamal K. The effect of theophylline therapy on sleep disorders in COPD patients [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 85.
- Olson KR, Benowitz NL, Woo OF, Pond SM. Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 386-394.
- Amitai Y, Lovejoy FH. Hypokaliemia in acute theophylline poisoning. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 214-218.
- Suárez Ortega S, Soweihle Rihan H, Rodríguez Pérez JC, Franco Cebrían J, Cárdenas Santana MA, Sóz J. Síndrome de Barter detectado tardíamente: a propósito de un caso. *Ann Med Intern* 1992; 9: 337-339.
- Cohen PG. The metabolic basis for the genesis of seizures: the role of the potassium-ammonia axis. *Med Hypotheses* 1984; 13: 311-316.
- Schmickaly R, Nickel B, Jarisch M, Kursane HK, Sachs E, Karson A. Electrolyte disorders, EEG changes and epileptic seizures in alcohol withdrawal delirium [resumen]. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1989; 4: 722-729.
- Moyer JH, Tashnek AB, Miller SI, Synder H, Bowman RO. The effect theophylline with ethilenediamine (aminophylline) and caffeine on cerebral hemodynamics and cerebrospinal fluid pressure in patients with hypertension headaches. *Am J Med Sci* 1952; 224: 377-385.
- Strong JP, Eggen DA, Dalmant MC. The natural history, geographical pathology and epidemiology of atherosclerosis. En: *The pathogenesis of the atherosclerosis*. Wisler RW, Ger JC (eds). Williams and Wilkins. Baltimore 1972; 20-40.
- Gómez Gómez F, Otero López MJ, Royos Prat JA. Toxicidad de la teofilina. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 101-108.
- Izquierdo Ramírez J, Haro Estarriol M. EPOC. Tratamiento broncodilatador. En: Morera Prat J, editor. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Volumen III. Barcelona: Editorial MCR, 1992; 16-28.
- Rall RW. Las metilxantinas. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Mura F, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Madrid: Panamericana S.A., 1986; 561-573.
- Casadevall Escayola J, García Rfo F, Díaz Lobato S. Aproximación a la calidad de vida en el enfermo respiratorio crónico. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 389-392.
- Goldberg MJ, Park GD, Berlinger WG. Treatment of theophylline intoxication. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 811-817.
- Park GD, Spector R, Roberts RJ et al. Used of hemoperfusion for treatment of theophylline intoxication. *Am J Med* 1983; 74: 961-966.
- Health A, Knudsen K. Role of extracorporeal drug removal in acute theophylline poisoning. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987; 2: 294-308.