

CRISIS CONVULSIVAS Y USO DE TEOFILINA

Por ELISA YAGUI*, CARLOS COSENTINO*,
PILAR MAZZETTI*, LUIS TORRES* y
JUAN MANUEL CUBA*

RESUMEN

Presentamos dos pacientes con crisis convulsivas asociadas al uso crónico de teofilina. En el primer caso se trata de crisis focales motoras y en el segundo de tipo generalizadas con focalización postictal. Luego de la suspensión de la teofilina y los anticonvulsivantes permanecen sin crisis hasta la actualidad, evidenciándose una relación causa-efecto.

SUMMARY

We report two patients with chronic administration of theophylline and seizures. In the first case, there are focal motor seizures and in the second one, generalized with postictal focalization signs. After withdrawal of theophylline and anticonvulsive therapy, both patients are asymptomatic.

PALABRAS-CLAVE: Teofilina, crisis convulsivas.

KEY-WORDS: Theophylline, seizures.

INTRODUCCION

La teofilina es una metilxantina muy utilizada por su efecto broncodilatador en las afecciones respiratorias de tipo asma. Es también un potente estimu-

lante del sistema nervioso central (SNC)(RALL, 1990). A concentraciones dentro del margen terapéutico (10 a 20 ug/ml) el mecanismo de acción de la teofilina parece estar determinado por un antagonismo competitivo de los receptores de la adenosina. La adenosina es un autacoide que actúa directamente sobre las neuronas a través de su propio receptor, disminuyendo su frecuencia de descarga

* Instituto de Ciencias Neurológicas, Jr. Ancash 1271, Lima - 1 y Facultad de Medicina de San Fernando, U.N.M.S.M.

y además actúa sobre los vasos sanguíneos, centrales y periféricos, produciendo vasodilatación (Figuras 1 y 2). La teofilina produciría, mediante este antagonismo competitivo, el efecto inverso.

Las manifestaciones de toxicidad por teofilina son debidas a una acentuación de sus efectos farmacológicos a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea, hemorragia), cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, arritmia supraventricular y ventricular, hipotensión, shock, paro cardio-respiratorio), metabólico (hipopotasemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, acidosis y alcalosis metabólicas) y del SNC.

A nivel de este último podemos encontrar cefalea, ansiedad, irritabilidad, letargia, insomnio, temblor, convulsiones y coma. Presentamos dos pacientes hospitalizados en una Sala del Departamento de Neurología y Gerontología del Instituto de Ciencias Neurológicas, quienes se automedicaban con teofilina y presentaron crisis convulsivas en relación con este medicamento.

CASOS CLINICOS

Caso 1

Se trata de un joven de 17 años, natural de Lima, estudiante, con el antecedente de traumatismo accidental con breve pérdida de conocimiento a la edad de 12 años. Un hermano del paciente presentó una crisis febril simple en la infancia. El paciente presentaba bronquitis asmátiforme desde los 5 años de edad, con frecuente interurrencia de crisis asmáticas severas. Recibía como tratamiento teofilina, inicialmente por prescripción médica y luego por

automedicación, a dosis de 100 mg/día en una sola toma. Desde hace un año, el paciente comienza a tomar por propia iniciativa hasta 300 mg/d en una sola toma, para evitar las crisis severas de asma. A partir de diciembre de 1993 aparecen crisis caracterizadas por sensación de hormigueo en mano izquierda, que asciende a hombro y cuello, seguida en una ocasión de una crisis adversiva a la derecha con supravversión ocular y pérdida de conocimiento. La pérdida de conocimiento dura aproximadamente 15 minutos, acompañada de extensión tónica del miembro superior izquierdo. No hay movimientos clónicos ni otros. Despierta con cefalea global, confuso y sin recordar lo sucedido. En un centro hospitalario se le inicia tratamiento con Difenhidantoina (DFH), 100 mg tres veces al día. El paciente es hospitalizado en el Instituto de Ciencias Neurológicas (ICN) durante el mes de febrero de 1994 para determinar la causa de estas crisis, habiendo tenido dos de ellas en diciembre de 1993 y dos en enero de 1994, pese al tratamiento anticonvulsivante seguido correctamente. Al profundizar en la historia clínica se precisa que algunas de estas crisis estaban relacionadas con los días de toma de 300 mg de teofilina.

Un primer trazado electroencefalo-gráfico (EEG) del 09-02-1994, aún durante la administración de teofilina y DFH, muestra una buena organización de los ritmos de base en reposo vigíl, pero en la hiperventilación durante tres minutos hay aparición de ondas agudas en la región ttemporo-occipital derecha. Se procedió a suspender el tratamiento con teofilina y DFH, y se efectuó un control EEG una semana después (25-02-1994). Este segundo trazado mostró un ritmo normal

Figura N° 1

Se observa el acoplamiento de la Adenosina sobre su receptor en la membrana neuronal y la acción que produce a nivel del SNC.

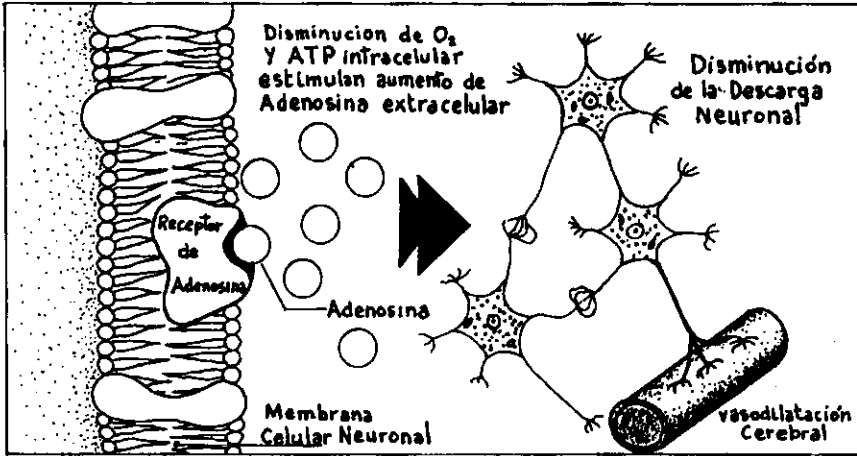
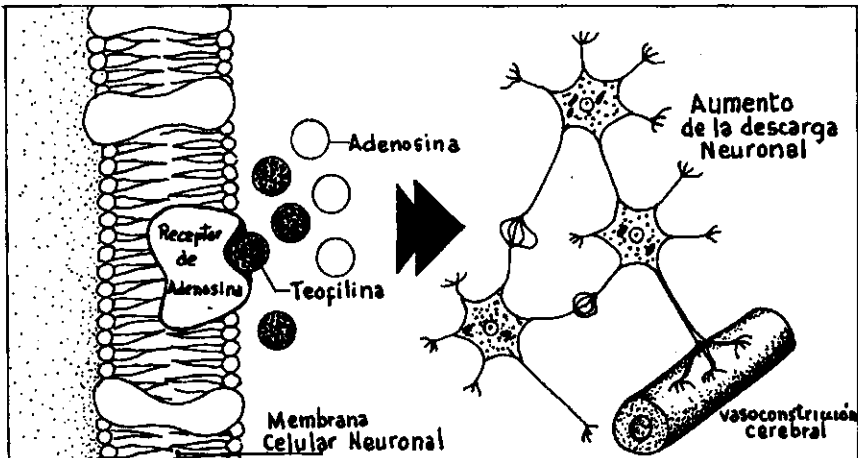


Figura N° 2

Se aprecia el antagonismo competitivo de la Teofilina sobre el receptor de la Adenosina y el efecto contrario que produce en el SNC.



tanto en reposo vigil como luego de 3 minutos de hiperventilación (Figura 3).

El hemograma y un examen completo de orina fueron normales. El dosaje de transaminasas también fue normal. No se pudo efectuar un dosaje de teofilina por no contarse con recursos económicos. Luego de un seguimiento de un año sin tomar anticonvulsivante ni teofilina por vía oral el paciente no ha vuelto a presentar crisis convulsivas.

Caso 2

Hombre de 45 años, natural y procedente de Lima. La madre, ya fallecida, presentó convulsiones tónico-clónicas a los 70 años de edad. Presenta bronquitis asmática desde los 4 años de edad, tratado con teofilina a dosis de 200 mg/d durante varios años. En noviembre de 1993 presentó un episodio de pérdida de conocimiento sin que se pueda precisar si hubo o no crisis convulsiva. En julio de 1994 presenta la primera crisis convulsiva tónico-clónica generalizada de unos minutos de duración. Al despertar se objetiva paresia de miembro inferior izquierdo. En unos minutos aparece una segunda crisis generalizada, el paciente no recupera la conciencia y se añaden varias crisis subintrantes. En este estado es atendido en un centro hospitalario y luego transferido al ICN. Recibe DFH 300 mg/d y fenobarbital 100 mg/d y se suspende la teofilina desde el ingreso. La paresia de miembro inferior izquierdo desaparece rápidamente. Un primer estudio EEG (14-07-1994), 48 horas después del estado de mal epiléptico, mostró actividad beta rápida predominante, que no permitió evaluar adecuadamente los ritmos de base u otra actividad. Un segundo estudio de control (26-07-1994), ya sin medicación, fue normal. El estudio tomográfico del ce-

rebro fue normal. Los anticonvulsivantes son suspendidos luego de 15 días de tratamiento. El paciente ha sido seguido por cuatro meses, sin recibir anticonvulsivantes ni teofilina, y sin haber presentado nuevas crisis.

DISCUSION

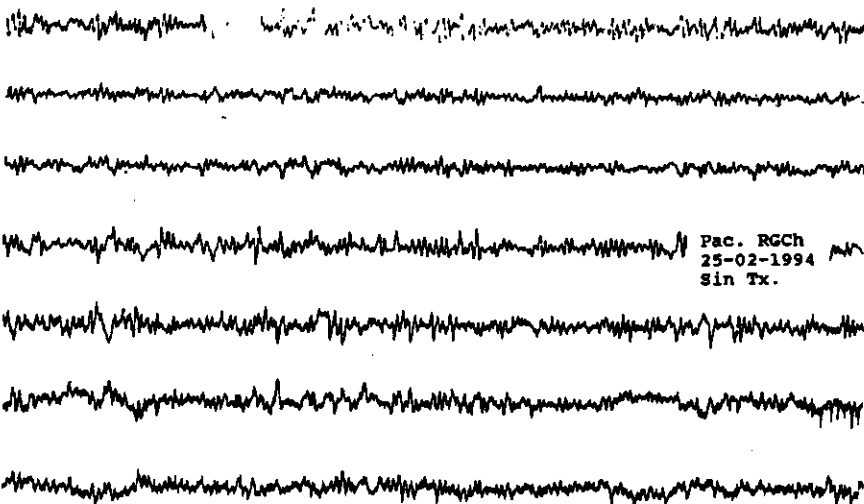
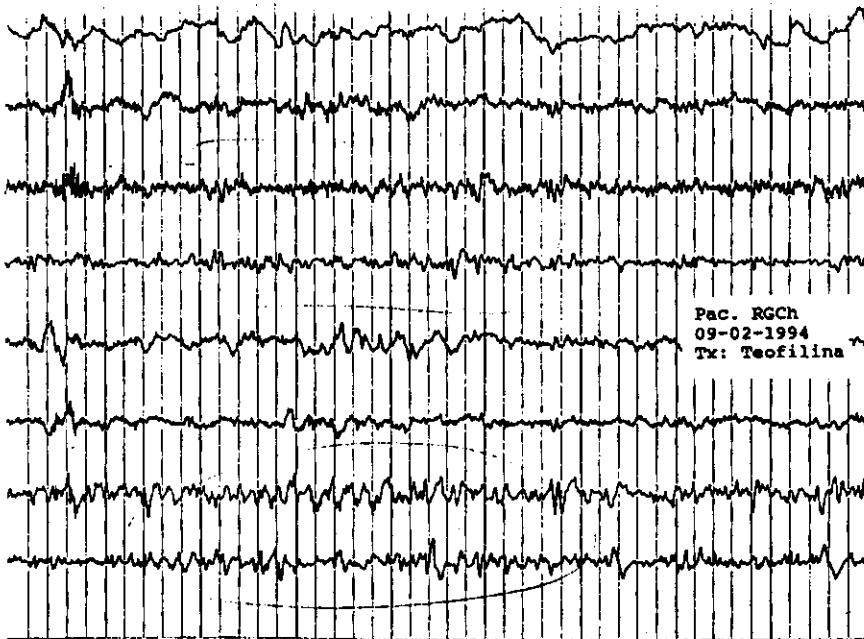
En pacientes tratados con teofilina por crisis de asma se puede encontrar hasta 46% de manifestaciones tóxicas aún con niveles séricos en o por debajo del rango terapéutico (GÓMEZ *et al.*, 1993). Las manifestaciones más frecuentes de toxicidad son las cardiovasculares (74%), luego las gastrointestinales (72%), mientras que las neurológicas se encuentran en un rango entre 45% y 55% (SESSLER, 1990; GÓMEZ, 1993). Los factores que pueden contribuir a la toxicidad de teofilina son la automedicación, el error en la dosificación, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades hepáticas, interacciones medicamentosas (eritromicina o cimetidina) e infecciones (SESSLER, 1990). En los dos casos presentados sólo encontramos el dato de la automedicación.

Las alteraciones más frecuentes del SNC en orden de frecuencia, de acuerdo al estudio de SESSLER en 116 pacientes con niveles altos de teofilina son: ansiedad (46%), temblor (29%), alteraciones del estado mental (7%) y crisis convulsivas (14%). En este último grupo, el 28% corresponde a un *status* convulsivo, correlacionado a un dosaje sérico elevado, mientras que el 72% con concentraciones más bajas corresponde a crisis convulsivas aisladas. Las crisis convulsivas pueden ser la manifestación inicial de toxicidad o bien estar precedidas de problemas gastrointestinales, cardiovasculares, metabólicos u otros. La toxicidad aguda da lugar a crisis

convulsivas en los pacientes con niveles séricos más elevados mientras que la toxicidad crónica puede pro-

ducir crisis convulsivas a cualquier nivel sérico, aún por debajo del rango terapéutico (SHANNON, 1990; GÓMEZ,

Figura N° 3



1993), por lo cual este dato no es indispensable para considerar toxicidad (GARCÍA, 1994). En estos pacientes la correlación es clínica: presencia de crisis y alteración del electroencefalograma durante la administración de teofilina y ausencia de crisis con normalización del trazado al retirarla.

La heterogeneidad de manifestaciones a niveles séricos tanto altos como bajos en intoxicación crónica parece ser debida a la gran variabilidad en el metabolismo de esta droga

de individuo a individuo (ZWILLICH, 1975).

El pronóstico de los pacientes, si no reinician el consumo indiscriminado de teofilina, debe ser bueno, ya que no encontramos factores que agraven sus perspectivas como edad avanzada (SHANNON, 1990), daño cerebral previo o enfermedad pulmonar severa (BAHLS, 1991). Queremos llamar la atención a propósito de estos dos casos, sobre la neurotoxicidad de un fármaco de uso y automedicación común en nuestro medio.

RESUME

Nous rapportons deux patients ayant des crises convulsives liées au traitement chronique par la theophylline. Dans le premier cas il s'agit des crises partielles motrices et dans le deuxième des crises généralisées avec un déficit focal post-critique. Après l'arrêt de la theophylline et des antiépileptiques les patients restent asymptomatiques.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei Patienten vorgestellt, die Krampfanfälle nach einer Therapie mit Theophyllin bekamen. Der erste Patient bekam fokalisierte Krampfanfälle, und der zweite Patient bekam generalisierte bzw. fokalisierte Krampfanfälle. Die Beobachtung zeigte, dass die Patienten nach der Ausgabe von Theophyllin und Antikonvulsiva ohne Beschwerden blieben.

BIBLIOGRAFIA

1. BAHLS, F.H., MA, K.K., & BIRD, T.D. (1991): "Theophylline-associated seizures with therapeutic or low toxic serum concentrations: Risk factors for serious outcome in adults". *Neurology*; 41: 1309-1312. - 2. GARCÍA, P.A. & ALLDREDGE, B.K. (1994): "Drug-induced seizures". *Neurol. Clin*; 12: 85-99. - 3. GÓMEZ, F., OTERO, M.J. & ROYO, J.A. (1993): "Toxicidad de la teofilina". *Arch Bronconeumol*; 29: 101-108. - 4. RALL, T.W. (1990): "Drogas utilizadas en el Tratamiento del Asma". En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman y Gilman (Eds),

8va. Edición, Editorial Médica Panamericana, México: 605-623. - 5. SESSLER, C.N. (1990): "Theophylline Toxicity: Clinical Features of Consecutive Cases". *Am. J. Med*; 88: 567-576. - 6. SHANNON, M. & LOVEJOY, F.H. (1990): "The influence of age vs peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication". *Arch. Int. Med*; 150: 2045-2048. - 7. ZWILLICH, C.W.; SUTTON, F.D., NEFF, T.A. et al. (1975): "Theophylline-induced seizures in adults". *Arch. Int. Med*; 82: 784-787.