

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. S.S.A.

USO DE AMINOFILINA COMO INDUCTOR DE
MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON
AMENAZA DE PARTO PREMATURO.
COMPARACION CON BETAMETASONA.

285555

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. BERNARDO FERNANDEZ SALAZAR

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



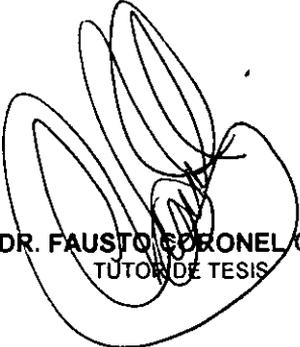
DR. ANTONIO CARRILLO GALINDO
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. EDUARDO MOTTA MARTINEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

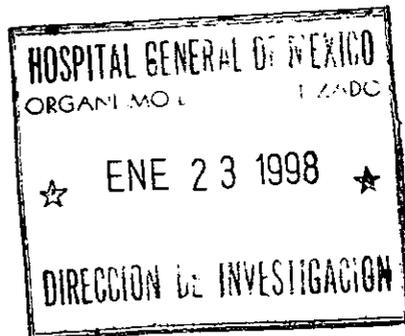
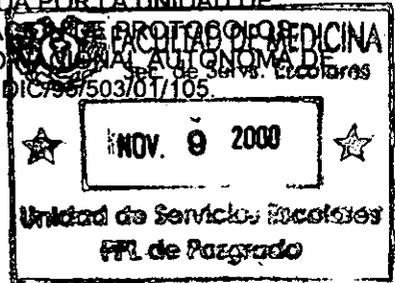


DR. ARMANDO VALLE GAY
JEFE DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. FAUSTO CORONEL CRUZ
TUTOR DE TESIS

ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y APROBADA POR LA UNIDAD DE
EPIDEMIOLOGIA CLINICA, DISEÑO Y EVALUACIÓN DE PROYECTOS DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO, CON CLAVE DE REGISTRO : DIC/99/503707/105



**ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION FUE TOTALMENTE FINANCIADO POR
LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO, A CARGO DEL DR. RUBEN BURGOS VARGAS.**

**AGRADECEMOS AL DR. RUBEN BURGOS VARGAS, DIRECTOR DE
INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, POR SU
COLABORACION DESINTERESADA EN LA REALIZACION DE ESTE
ESTUDIO.**

AGRADECIMIENTOS

**A DIOS GRACIAS PORQUE ME HA MOSTRADO QUE SOLAMENTE BUENAS
COSAS PROVIENEN DE SU MANO.**

**A MIS PADRES GRACIAS POR EL APOYO Y SACRIFICIOS QUE PASARON
PARA PODERME BRINDAR SU MEJOR HERENCIA: MI EDUCACION.**

A MIS HERMANOS POR SU APOYO EN LOS MOMENTO DIFICILES GRACIAS.

A ANDREA ¡ TE AMO !

**A LAS PACIENTES :GRACIAS POR HABERME PERMITIDO FORMARME EN
ESTE CAMINO. MI COMPROMISO CON USTEDES ES LA SUPERACION ,
SIEMPRE EN MIRA HACIA UNA MEJOR ATENCION.**

INDICE

	PAGINA.
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	11
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	15
CONCLUSIONES.....	17
ANEXOS	
BIBLIOGRAFIA.....	19

USO DE AMINOFILINA COMO INDUCTOR DE MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PREMATURO. COMPARACION CON BETAMETASONA.

RESUMEN.

Pretendemos demostrar la efectividad de la aminofilina como inductor de madurez pulmonar fetal, estimulando la liberación de factor surfactante. Se realizó comparativamente con la betametasona, usado como inductor de maduración pulmonar fetal. Se estudiaron un total de 99 pacientes que ingresaron al servicio de Perinatología, del Hospital General de México, con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, entre las 28 y 34 semanas; que no cursaron con alguna endocrinopatía, con edades entre los 15 y 39 años, sin importar número de gestas, ni pérdidas fetales previas, y pacientes con productos sanos. Como criterios de exclusión se consideraron la amenaza de parto pretérmino con menos de 28 semanas ó más de 34 semanas, patologías que contraindicaran el uso de medicamentos, menores de 15 años y mayores de 39 años, ruptura prematura de membranas, sufrimiento fetal ó retardo en el crecimiento intrauterino.

Se captarán pacientes que ingresaron al servicio de urgencias de Ginecoobstetricia con los criterios descritos, iniciando el esquema de maduración en la sala de PERINATOLOGÍA con los siguientes esquemas: Betametasona 12 mg cada 12 horas por dos días (4 dosis) vía intramuscular, repitiendo el esquema cada semana hasta las 34 semanas. Aminofilina 250 mg cada 12 horas, por tres días (6 dosis), vía intravenosa diluida en 100 cc. de solución fisiológica a pasar en 1 hora, como esquema único. Se realizó seguimiento de los días de manejo hospitalario ó ambulatorio, con control semanal de las pacientes. Se les realizó amniocentesis entre las 35 y 36 semanas y se determinó la maduración pulmonar fetal mediante las pruebas de las células naranja y la prueba de Clemens. Se dividieron las pacientes en dos grupos: el

Grupo 1, 54 pacientes tratadas con betametasona (54.5%) y el Grupo 2, 45 pacientes tratadas con aminofilina (45.4%). En el Grupo 1 se realizaron un total de 30 amniocentesis, resultando para la Prueba de Clemens 8 pacientes Transicional (8.01%) y Maduros 22 pacientes (22.2%). Para las células naranja resultaron 9 pacientes inmaduros (9.09%) y 21 pacientes Maduros (21.2%). Para el Grupo 2 se realizaron un total de 13 amniocentesis, siendo para la Prueba de Clemens 5 pacientes transicional (5.05%) y 8 pacientes maduros (8.01%). Para las células naranja se obtuvieron 5 pacientes inmaduros (5.05%) y 8 pacientes resultaron maduros (8.01%). No existieron complicaciones en ninguno de los casos. Los efectos adversos observados fueron mínimos. Se analizaron los resultados con la Prueba de McNemara para la comparación de proporciones de poblaciones con muestras apareadas, siendo $p < 0.05$ e incluso $p < 0.01$, siendo altamente significativa la diferencia estadística.

ABSTRACT.

We sought to demonstrate the effectiveness of aminophylline as an inducer of fetal pulmonary maturation, stimulating the liberation of surfactant factor. The study was carried out comparing this drug with betamethasone, which is used as an inducer of fetal pulmonary maturation. A total of 99 patients aged between 16 and 39 years were studied. They entered the Perinatology service of the Hospital General de Mexico diagnosed as being at risk of giving birth prematurely between 28 and 34 weeks, and that did not have with any endocrinopathology. The number of previous loss of fetus, and number of healthy births before 28 weeks or after 34 weeks, conditions in which the use of the drugs were contraindicated, premature rupture of membranes, fetal suffering, intrauterine growth retardation, or the age of the patient was less than 15 years or greater than 39 years, they were excluded from the study.

Patients that entered the emergency services of Gynaecology and Obstetrics and conformed to the above criteria began the maturation scheme in the Perinatology ward under the following treatments : Betamethasone, 12 mc each 12 hours for two days (4 doses) given intramuscularly, repeating this treatment each week for 34 weeks. Aminophylline : 250 mg each 12 hours for 3 days (6 doses) intravenously during 1 hour, diluted in 100 ml of physiological solution. The treatments were given during two days of hospital or clinic stay followed by weekly checking of the patients. Amniocentesis was carried out between 34 and 36 weeks and the fetal pulmonary maturity was determined using the orange cell test and by Clemens's test. The patients were divided into two groups : Group 1, 54 patients treated with betamethasone (54.5%) and Group 2, 45 patients treated with aminophylline (45.4%). In group 1 30 amniocentesis were carried out and by Clemens's test 8 patients were transitional (8.01%) and 22 patients mature (22.2%). By the orange cell test 9 patients were immature (9.09%) and 21 patients mature (21.2%). In group 2, 13 amniocentesis were carried out, giving by Clemens's test 5 transitional (5.05%) and 8 mature (8.01%) patients, and by the orange cell test 5 immature (5.05%) and 8 mature (8.01%) patients. There were analysed by McNemara's test for the

comparison of population proportions with paired samples, being $p < 0.05$ and up to $p < 0.01$, a highly significant statistical difference.

INTRODUCCION.

ANTECEDENTES

La aminofilina es una metilxantina, sustancia que se forma entre la teofilina y la etilendiamina, su mecanismo de acción como estimulador de la producción del factor surfactante está bajo estudio, el cuál se cree, se debe a la estimulación en la producción de ácidos grasos (fosfatidilcolina) en los neumocitos tipo II por el efecto de elevación importante en el AMP cíclico (1,4). Ya en 1976, Karotkin y cols. Encontraron aceleración en la maduración pulmonar fetal de conejos, aplicando durante 7 días aminofilina a dosis de 10 mg / kg de peso, administrado IM repartido en dos dosis (1). En 1978, la Dra. Barret y cols. compararon la liberación de fosfatidilcolina en los pulmones de conejos prematuros, previa aplicación de aminofilina a dosis de 6.25 mg / kg de peso, por día y repartida en dos dosis diarias, pero ésta vez por tan solo tres días y se le compara con la aplicación de cortisol a dosis de 2 mg / kg por día, demostrando una mayor efectividad en cuanto a la producción de fosfatidilcolina en los conejos tratados con aminofilina, esto da pie para que en el mismo año se estudie la secreción de factor surfactante en fetos de conejos, usando dexametasona, aminofilina y solución salina comparando resultados (2). El Dr. Corbet y cols. en este estudio demuestra que la aminofilina aumenta la secreción del factor surfactante y que disminuye la tensión superficial alveolar en mayor grado que el glucocorticoide y con una diferencia muy significativa con respecto a los resultados con solución salina; en este estudio la dosis usada fue de 5 mg / kg, dosis única, 2.5 horas previas al sacrificio de la coneja (3). En 1979, Hadjigeorjioy y cols., usaron aminofilina anteparto como método preventivo del Síndrome de Distress Respiratorio y lo compararon con un grupo control, encontrando diferencias significativas en el desarrollo del Síndrome de Distress Respiratorio y por lo tanto en la morbilidad perinatal, sin aparición de efectos adversos en la madre por el uso de aminofilina (4). En 1984, la Dra. Landers y cols., demostraron que la aminofilina mejora la liberación de factor surfactante y también acelera el

desarrollo anatómico pulmonar en general (5, 6). En 1986, Cosmi y cols., disminuyeron tiempo y dosis de administración de aminofilina en conejas embarazadas, logrando resultados favorables (7). Ese mismo año Papageorgiou y Stern, estudian los riesgos-beneficios materno-fetales de la aminofilina en comparación con ambroxol, esteroides y hormonas tiroideas (8). En 1987, Luerti y cols., proponen a la aminofilina como medicamento alternativo de la betametasona, previendo efectos adversos a los glucocorticoides (9). En los años recientes se ha estudiado mucho la mejoría del Síndrome de distress respiratorio en neonatos prematuros. En 1992, Annibale y cols., y en 1993, Barrington y cols., han mostrado mejoría de la función pulmonar en neonatos afectados con distress respiratorio, aunque los neonatos hayan requerido manejo de ventilador al nacimiento (10, 11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aminofilina, derivado de las metilxantinas, tiene varias propiedades farmacológicas estudiadas; se ha utilizado en el tratamiento de asma bronquial, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en especial en las crisis asmáticas refractarias a betaagonistas adrenérgicos, últimamente se ha usado en apnea de los productos pretérminos y ha demostrado que a dosis de 2 mg / kg revierte efectos de narcosis inducida por derivados morfínicos, su absorción es adecuada tanto por vía parenteral como enteral (7,12,15).

La morbimortalidad perinatal es muy alta debido a la prematurez en los partos. En productos entre las 24 y 26 semanas, con peso aproximado de 500 y 750 gr., la supervivencia es de apenas 5%; conforme avanza la edad gestacional y el peso, aumenta la supervivencia, siendo de las 32 a las 34 semanas del 59% (14). El síndrome de distress respiratorio del recién nacido y la Hemorragia Intraventricular, son los dos problemas más importantes como causa de morbimortalidad en el producto prematuro (16). Al revisar la casuística de los últimos 15 años del síndrome de distress respiratorio, varios estudios reportan porcentajes desde el 3 hasta el 20% (14,16) asociados con parto prematuro.

Esto se incrementa cuando la paciente presenta alguna endocrinopatía, en especial Diabetes Mellitus, en estos casos, Hubell y cols., han reportado una incidencia de éste síndrome del 27% (14); en este tipo de pacientes están contraindicados los glucocorticoides como inductores de maduración pulmonar fetal por su efecto de aumentar el cortisol circulante y provocar hiperglicemia marcada (15,17). Existen estudios comparativos entre la betametasona y los placebos como preventivos del Síndrome de distress respiratorio, donde Anderson y cols., reportaron porcentajes de ésta patología en relación a la edad gestacional de los productos : en productos menores de 30 semanas se presentó la dificultad respiratoria, en aquellos tratados con betametasona en el 27.8% y las del grupo placebo en el 57%; mientras que los productos que se encontraban entre las 32 y 34 semanas, los tratados con betametasona no presentaron distress respiratorio y los tratados con placebo hasta en un 12.9% (18-19).

Los beneficios que encontramos en el uso de la aminofilina, es tener una alternativa de manejo en los productos de pacientes con embarazo de alto riesgo que requieren inducción de la maduración pulmonar fetal y en las que están contraindicados los esteroides (18-21).

HIPOTESIS

La aminofilina, utilizada como estimulador de la maduración pulmonar fetal en pacientes con amenaza de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas, sin enfermedades crónicas agregadas, tiene efecto preventivo para el Distress Respiratorio en el recién nacido de forma similar a los glucocorticoides.

OBJETIVOS

Demostrar la eficacia de la aminofilina como inductor de la maduración pulmonar fetal.

Demostrar menor número de efectos adversos en la madre con amenaza de parto pretérmino tratada con aminofilina.

Mejorar la morbimortalidad neonatal en los productos de pacientes tratadas con cualesquiera de los dos esquemas.

Contar con otra alternativa de manejo para prevenir el Síndrome de Distress Respiratorio en los productos de madres en las cuáles esté contraindicado el uso de glucocorticoides.

Comparar la eficacia de aminofilina con los glucocorticoides, como inductores de la maduración pulmonar fetal.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con amenaza de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas; amenorrea confiable, sin patología endocrina asociada, ó patología que contraindique el uso de medicamentos.

Pacientes embarazadas cuyas edades fluctúen entre los 15 y 39 años, sin tomar en cuenta el número de gestas ni pérdidas fetales previas.

Pacientes embarazadas, bajo las condiciones antes descritas, sin ningún manejo previo para la maduración pulmonar fetal.

Pacientes con productos sanos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con amenaza de parto pretérmino menor de 28 semanas ó mayor de 34 semanas.

Pacientes que desarrollen endocrinopatías ó cualquier patología que contraindique el uso de los medicamentos.

Pacientes menores de 15 años ó mayores de 39 años.

Pacientes con manejo de maduración pulmonar fetal previo.

Pacientes con efectos adversos a los medicamentos empleados.

Pacientes con ruptura prematura de membranas, con sufrimiento fetal agudo ó retardo en el crecimiento intrauterino.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que no cumplan con el esquema propuesto para la maduración pulmonar fetal.

Pacientes que presenten sufrimiento fetal agudo.

Productos en los cuales se detecte algún tipo de patología.

Falta de seguimiento ó perdida de la paciente.

JUSTIFICACION

La morbimortalidad perinatal es alta en los productos obtenidos de parto prétermino, considerando una supervivencia del 50% de los productos afectados. El síndrome de distress respiratorio es uno de los problemas más importantes como causa de morbimortalidad en productos prematuros, con una incidencia de un 20%; aumentando en madres con endocrínopatías, como la diabetes mellitus hasta en un 27%.

Se han realizado estudios donde se muestra que la betametasona es un buen inductor de la maduración pulmonar fetal; sin embargo, éste estudio analiza la aminofilina como una alternativa en comparación con el glucocorticoide, demostrando su eficacia como inductor de la maduración pulmonar fetal en pacientes con embarazo de alto riesgo que presenten amenaza de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas de gestación. Se trata con este estudio de contar con alternativas de manejo en los productos de pacientes con embarazo de alto riesgo que requieren inducción de la maduración pulmonar fetal y que el uso de glucocorticoides esté contraindicado en su protocolo de manejo.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron dos grupos de pacientes del servicio de Perinatología. El Grupo 1 fué manejado con betametasona y el Grupo 2 con aminofilina. Se les realizó amniocentesis entre las 35 y 36 semanas, con la técnica habitual y guía ultrasonográfica; se utilizó aguja fina no.22, jeringas de 10cc desechables y tubos de ensaye de 5 cc; tapones de hule para agitación posterior a las diluciones. Se realizaron pruebas biofísicas, como la de Clemens, en la cual se diluye liquido amniótico con etanol al 95% y solución salina al 0.9%, tomando como resultado de 5 tubos posibles.

Inmaduro: formación de halo de burbujas en 1-2 tubos.

Transicional: Formación de halo de burbujas en 3 tubos.

Maduro: cuando se formo halo de burbujas en 4-5 tubos. (21)

Se efectuó la prueba de células naranja, colocando dos gotas de líquido amniótico en un portaobjetos, diluyéndolo con dos gotas de colorante azul de nilo y observándolas al microscópio; tomando como resultado:

Maduro: La tinción de células mayor al 30%.

Inmaduro: La tinción de las células menor al 30%. (21-22).

La aminofilina utilizada se obtuvo de la unidad de Ginecoobstetricia, ya que se encuentra en el cuadro básico de medicamentos, en presentación IV en ampulas de 250 mg / 10 ml . La betametasona se obtuvo de los propios pacientes quienes surtieron el medicamento bajo su consentimiento voluntario.

Los métodos estadísticos usados fueron promedios y medias con porcentaje y la prueba de McNemar para la comparación de proporciones de poblaciones con muestras apareadas para el análisis estadístico.

METODOLOGIA

Del 1 de julio de 1995 al 31 de octubre de 1997, se capturaron las pacientes que ingresaron a urgencias de la Unidad 503 de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que requirieron internamiento en Perinatología; tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión : pacientes de 15 a 39 años con amenaza de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas de gestación, sin endocrinopatías o alguna patología que contraindicara el uso de los medicamentos y, que no hubieran recibido tratamiento previo para maduración pulmonar fetal, así como pacientes con productos sanos. Se excluyeron las pacientes que no cubrían éstos requisitos. Se dividieron en dos grupos aleatoriamente, al primero se le administró betametasona a dosis de 12 mg cada 12 horas por 2 días (4 dosis) vía IM, repitiendo el esquema cada semana hasta las 34 semanas de gestación; al grupo 2 se le administró aminofilina a 250 mg cada 12 horas por 3 días (6 dosis) vía IV a pesar en 1 hora como esquema único. Se realizó amniocentesis entre las 35 y 36 semanas y se determinaron las células naranja y la prueba de la burbuja (Clemens), para determinar el efecto de los medicamentos sobre la maduración pulmonar fetal. Valoramos clínicamente el estado pulmonar del producto al nacimiento, tanto en caso de prematurez como a término, con los parámetros de Apgar y Silverman.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 99 pacientes con amenaza de parto pretérmino entre las 28 y 34 semanas de gestación, ingresadas al servicio de Perinatología del Hospital General de México. Se dividieron en dos grupos: el GRUPO 1, conformado por 54 pacientes, fueron tratadas con betametasona, 12 mg. cada 12 horas aplicados por vía intramuscular durante dos días (4 dosis), repitiendo el esquema cada semana hasta las 34 semanas. El GRUPO 2, conformado por 45 pacientes, fueron tratadas con aminofilina 250 mg. aplicados por vía intravenosa diluidos en 100 cc de solución fisiológica a pasar en una hora, cada 12 horas durante 3 días (6 dosis) como esquema único.

El rango de edad fué entre los 15 y 39 años, con un promedio de edad en el Grupo 1 de 25.6 años y en el Grupo 2 de 23.8 años. El número de embarazos promediado para el Grupo 1 fué de 2.4 y para el Grupo 2 fué de 2.3. El promedio de edad gestacional en el cual se presentó el cuadro de amenaza de parto pretérmino fué muy similar en ambos grupos, siendo para el Grupo 1 de 31.5 SDG y para el Grupo 2 de 32 SDG.

Se realizó amniocentesis a un total de 43 pacientes (43.4% , del total de las pacientes), correspondiendo al Grupo 1 un total de 30 pacientes (30.3 %) y al grupo 2 un total de 13 pacientes (13.1 %). No se presentó ninguna complicación durante el procedimiento de amniocentesis en ningún caso.

Los resultados de la amniocentesis mostraron para el Grupo 1 prueba de Clemens transicional en 8 pacientes (8.08%) y maduro en 22 pacientes (22.2%); para la prueba de células naranja se obtuvieron 9 pacientes con resultado de inmaduro (9.09%) y 21 pacientes con resultado de maduro (21.2%). En el Grupo 2 se obtuvo para la prueba de Clemens resultado transicional en 5 pacientes (5.05%) y maduro en 8 pacientes (8.08%). Para la prueba de células naranja se encontraron 5 pacientes con reporte de inmaduro (5.05%) y maduro en 8 pacientes (8.08%).

La forma de resolución del embarazo en el Grupo 1 fué por parto eutócico en 29 (29.2%); cesárea en 24 (24.2 %) y fórceps en 1 (1.01%). Para el grupo 2 parto eutócico 23 (23.2%); cesárea 20 (20.2%) y fórceps 2 (2.02%).

Las indicaciones para la interrupción del embarazo por vía abdominal fueron, para el Grupo 1, las siguientes : DCP en 10 (10.1%); Distocia de partes blandas , 2 (2.02%); Distocia de contracción en 1 (1.01%); Distocia ósea en 1 (1.01%); Variaciones en la FCF en 1 (1.01%) y Cesarea iterativa en 9 (9.09%).

Para el Grupo 2, las indicaciones de interrupción del embarazo por vía abdominal fueron las siguientes : DCP en 10 (10.1%); Variaciones en la FCF en 1 (1.01%) y Cesarea iterativa en 9 (9.09%).

El peso promedio al nacimiento del producto fué para el Grupo 1 de 2841 gr; y para el Grupo 2 fué de 2717 gr. El promedio de la valoración de APGAR para el Grupo 1 fué de 8, al igual que para el Grupo 2. El promedio de valoración de SILVERMAN fué de 0.25 para el Grupo 1 y 0.39 para el Grupo 2. La valoración de CAPURRO para el Grupo 1 fué de 39.1 sem y para el Grupo 2 fué de 36.6 sem.

En cuanto a los efectos adversos se encontraron cefalea, diaforesis, palpitaciones y edema ligero en 10 pacientes del Grupo 1 (10.1%) y en el Grupo 2 se presentó en 12 pacientes (12.1%). En ninguno de los casos fué necesario interrumpir los medicamentos.

Se realizó análisis estadístico de los resultados con prueba de McNemar para la comparación de proporciones de poblaciones con muestras apareadas, con los parámetros obtenidos de la amniocentesis, se obtuvo para la Prueba de Clemens una $p=12$. Para la prueba de las Células Naranja se obtuvo una $p=12.4$. El valor normal de p en la tabla, con un nivel de significación a 0.05 y con grados de libertad = 1 es : $p=3.84$, por lo que en ambos casos se concluye que

$p < 0.05$ e incluso es mayor con un nivel de significación de 0.01 ($p = 6.64$) por lo que se concluye que es altamente significativo.

DISCUSION.

Es por todos bien conocido que los corticoides han sido usados como inductores de la madurez pulmonar fetal, debido a su eficacia ya demostrada en estudios anteriores. En el presente estudio hemos encontrado que la aminofilina, una metilxantina, de fácil accesibilidad, reporta resultados similares a los observados con betametasona.

El resultado de valoraciones como el APGAR y SILVERMAN, demostraron que la aminofilina es eficaz para prevenir el desarrollo de enfermedad de membrana hialina en productos pretérmino, ya que los resultados son similares a los obtenidos con la betametasona y no se encuentran diferencias significativas.

Se encontrarón resultados similares, en parametros como edad de las pacientes, número de gestas, edad gestacional al presentar amenaza de parto pretérmino, peso y capurro, sin encontrarse diferencias significativas entre los dos medicamentos.

El síndrome de distress respiratorio junto con la hemorragia intraventricular en el recién nacido ocupan las principales causas de muerte en los productos, lo que hace de mayor importancia

el seguimiento y uso de aminofilina para el manejo de la membrana hialina, así como para poder ofrecer un medicamento que en forma eficaz cubra la prevención de ésta patología, en caso de contraindicación de administración de esteroides en la madre.

Dentro de lo observado se determina que el número de embarazos, así como las pérdidas fetales previas ó vías de resolución de los embarazos anteriores y de los actuales, no influyeron de manera directa en el pronóstico al nacimiento de los productos.

El síndrome de distress respiratorio puede llegar a condicionar muerte fetal en los prematuros menores de 34 semanas superior al 50%. En el estudio no se observó un solo caso de síndrome de distress respiratorio en los productos de pacientes quienes presentaron parto entre las 34-36 semanas de amenorrea confiable, con la administración previa de aminofilina.

De acuerdo a lo anterior y por los resultados obtenidos, concluimos que la aminofilina como inductor de la madurez pulmonar fetal es una opción adecuada y eficaz de manejo para disminuir la incidencia de morbilidad fetal secundaria al síndrome de distress respiratorio en hijos de madres que nacen de forma prematura con efectos adversos mínimos y tolerables. Además se tomará como opción en casos en que se busque madurez pulmonar fetal y esté contraindicado el uso de corticoides por problemas materno y/o fetal.

CONCLUSIONES.

1.- La aminofilina es un medicamento efectivo como preventivo del síndrome de distress respiratorio, induciendo en forma similar la madurez pulmonar fetal en comparación con los glucocorticoides.

2.- Los efectos adversos presentados en las pacientes, secundarios a la administración de aminofilina, fueron menores y tolerables en similitud con la administración de glucocorticoides.

3.- La aminofilina mejora la morbilidad neonatal secundaria al Síndrome de distress respiratorio.

4.- Consideramos a la aminofilina una alternativa eficaz en las pacientes con patologías que contraindiquen el uso de glucocorticoides.

5.- No hubo manifestaciones adversas en el feto por administración de aminofilina y glucocorticoides.

6.- Existe ventaja técnica en el uso de aminofilina, ya que es dosis única, no requiere dosis subsiguientes semanales, es de fácil adquisición y más económica que los glucocorticoides.

7.- La mortalidad materno-fetal durante el presente estudio fue de cero.

8.- El efecto de la aminofilina y glucocorticoides como inductores de la maduración pulmonar fetal es similar.

9.- La valoración de APGAR y SILVERMAN fué similar en ambos grupos, no existiendo diferencias significativas.

10.- La aminofilina no provoca efectos adversos a nivel fetal.

11.- La amniocentesis a pesar de ser un método invasivo, si se realiza cuidadosamente, con técnica aseptica y bajo guía ultrasonográfica, no implica riesgo para el binomio madre-feto.

**TOTAL DE PACIENTES
ESTUDIADAS**

	No.	%
BETAMETASONA	54	53.5
AMINOFILINA	45	44.5
TOTAL	99	100

TABLA 1

GRUPO 1 (BETAMETASONA)

EDAD	No.
15 - 19	7
20 - 24	14
25 - 29	22
30 - 34	8
35 - 39	3
TOTAL	55

TABLA 2.

GRUPO 2 (AMINOFILINA)



EDAD	No.
15 - 19	7
20 - 24	18
25 - 29	15
30 - 34	4
35 - 39	1
TOTAL	45

TABLA 3.

CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES.

	BETAMETASONA	AMINOFILINA
	(n=54)	(n=45)
EDAD	25.6	23.8
EMBARAZOS	2.4	2.3
A.P.P.	31.5	32
AMNIOCENTESIS	30	13

TABLA 4.

RESULTADO DE AMNIOCENTESIS

PRUEBA		BETAMETASONA	AMINOFILINA
	INMADURO	0	0
CLEMENS	TRANSICIONAL	8	5
	MADURO	22	8
CELULAS	INMADURO	9	5
NARANJA	MADURO	21	8

TABLA 5.

RESOLUCION DEL EMBARAZO

VIA	BETAMETASONA	AMINOFILINA
PARTO EUTOCICO	29	23
CESAREA	24	20
FORCEPS	1	2
TOTAL	54	45

TABLA 6.

MOTIVO DE INTERRUPCION DEL EMBARAZO POR CESAREA

CAUSA	BETAMETASONA	AMINOFILINA
D.C.P.	10	10
DISTOCIA DE PARTES BLANDAS	2	0
DISTOCIA DE CONTRACCION	1	0
VARIACION F.C.F.	1	1
DISTOCIAS OSEAS	1	0
CESAREA ITERATIVA	9	9
TOTAL	24	20

TABLA 7..

VALORACION DEL PRODUCTO.

	BETAMETASONA	AMINOFILINA
PESO	2841 gr.	2717 gr.
APGAR	8/9	8/9
SILVERMAN	0.25	0.39
CAPURRO	39.1 SDG.	36.6 SDG.

TABLA 8.

EFEKTOS ADVERSOS.

	No.	%
BETAMETASONA	10	10.1
AMINOFILINA	12	12.1
TOTAL	22	21.7

TABLA 9.

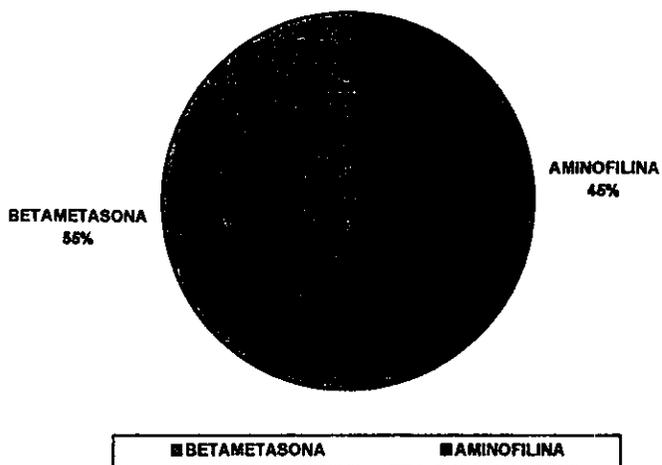
EFFECTOS ADVERSOS EN AMBOS GRUPOS

SINTOMA	BETAMETASONA (n=10)	AMINOFILINA (n=12)
CEFALEA	2	2
EDEMA LIGERO	3	1
CEFALEA Y EDEMA	5	3
DIAPHORESIS	0	4
PALPITACIONES	0	5

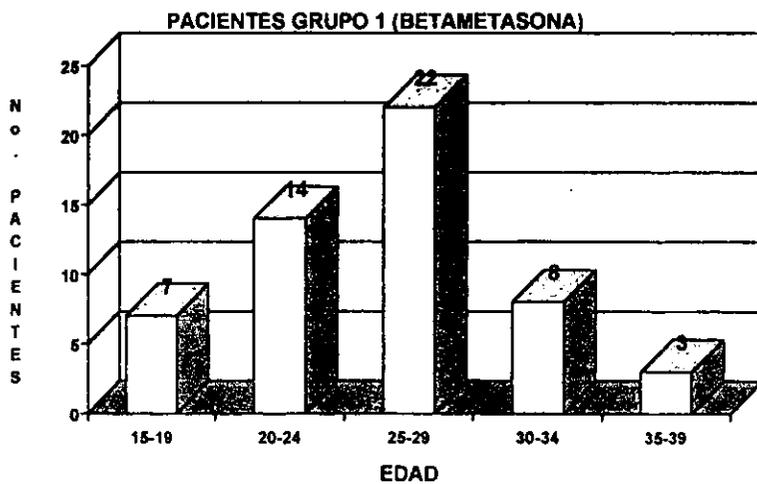
TABLA 10.

GRAFICA 1.

TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADAS

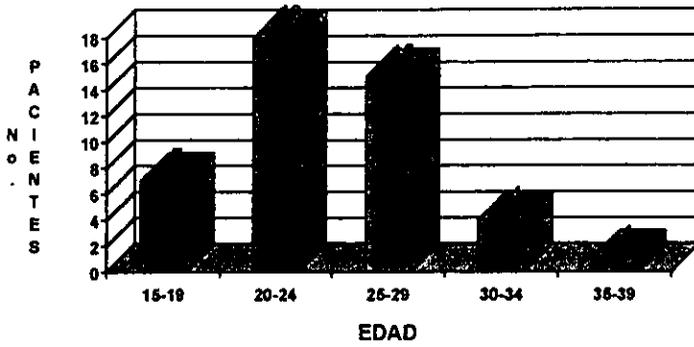


GRAFICA 2.



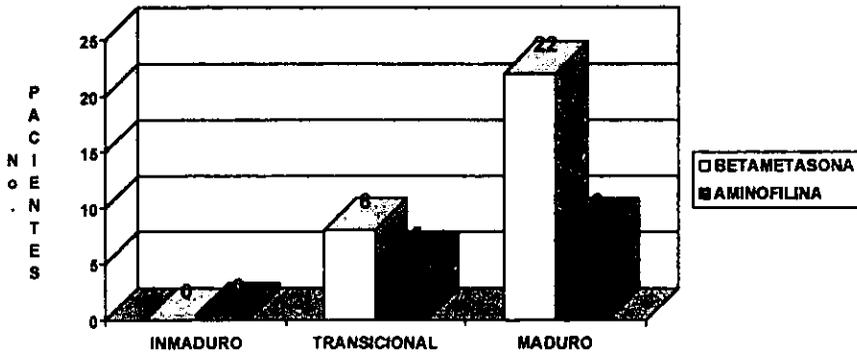
GRAFICA 3

PACIENTES GRUPO 2 (AMINOFILINA)

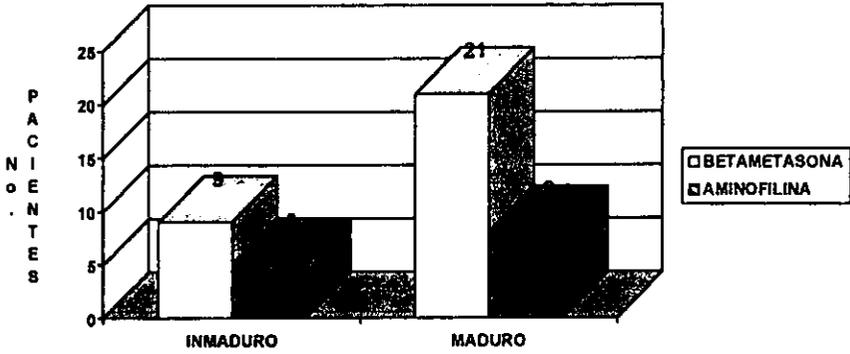


GRAFICA 4

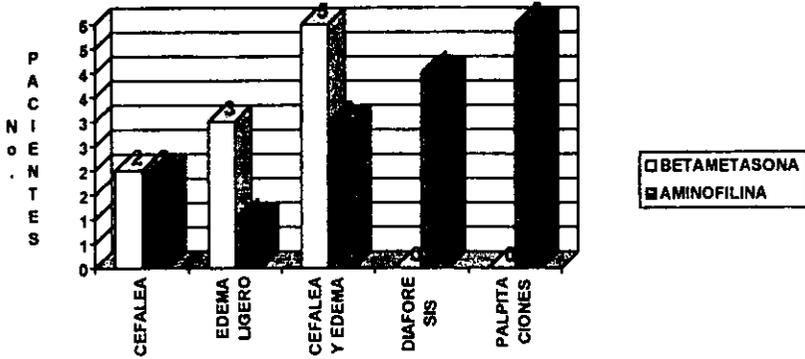
PRUEBA CLEMENS



GRAFICA 5
CELULAS NARANJAS



GRAFICA 6
EFECTOS ADVERSOS



BIBLIOGRAFIA.

1.- KAROTKIN E.H. and cols. ACCELERATION OF FETAL LUNG, MADURATION BY AMINOPHILLYN IN PREGNANT RABBITS. *Pediat. Res.* 10:722 (1976)

2.- BARRET C.T. and cols. EFFECTS OFF AMINOPHYLLINE UPON SURVIVAL, PULMONARY, MECHANICS AND SECRETED POSPHATIDILCHOLINE OF PREMATURELLY DELIVERED RABBITS. *Pediat. Res.* 12:38-42 (1978).

3.- CORBET A.J. and cols. EFFECTS OF AMINOPHYLLIN AND DEXAMETASONE ON SECRETION OF PULMONARY SURFACTANT IN FETAL RABITTS. *Pediat. Res.* 12:797-799 (1978).

4.-HADJIGEORGIU E. and cols.ANTEPARTUM AMINOPHYLLINE TREATMENT FOR PREVENTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 135:257-260. (1979)

5.-SEVANIAN A. And cols. ENCHANCEMENT OF FETAL LUNG SURFACTANT PRODUCTION BY AMINOPHYLLINE. *Pediat. Res* 13:1336-1340 (1979).

6.- LANDERS S. And cols. EFFECT OF AMINOPHYLLINE AND CAFFEINE ON TOTAL AND PHOSPHOLIPID IN FETALS RABITTS LUNG. *Am. Rev. Resp. Dis.* 130:204-208. (1984)

7.-COSMI E.V. and cols. EFFECT OF AMINOPHYLLINE ON LUNG MADURATION IN PRETERM RABITT FETUSES. Am. J. Obstet. Gynecol. 154: 436-439. (1968)

8.- PAPAGEORGIU A. STERN. L. ANTENATAL PREVENTION OF THE NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: BENEFITS AND POTENCIAL RISK OF THE MOTHER AND THE INFANT. J. Perinat. Med. 14: 75-86. (1986)

9.- LUERTI M. And cols. AN ALTERNATIVE TO STEROIDS OF PREVENTION OF RDS: MULTICENTER CONTROLLED STUDY OF COMPARATE AMBROXOL AND BETAMETASONE. J.Perinat. Med 15: 227-238 (1987).

10.- ANNIBELE D.J. and cols. CLINICAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RESPIRATORY DISTRESS IN PRETERM NEONATES EFFECT OF PARTICIPATION IN CONTROLLED TRIAL. Pediatric.vol.90. No.3 sept. 1992. 397-400.

11.- BARRINGTON K.J. and cols. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF AMINOPHYLLINE IN VENTILATORY WEANING OF PREMATURE INFANTS. Crit. Care. Med. Vol21. No.6. 1993. 846-850.

12.-GOODMAN AND GILMAN A. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 7ª. Ed. Panamericana. Mexico D.F. 1986. 561-573; 1396-1403.

13.- ARIAS, FERNANDO. GUIA PRACTICA PARA EL EMBARAZO Y EL PARTO DE ALTO RIESGO. 2ª. Ed. Mosby/Doyma libros. España 1994.

14.- ROURAL L. PERINATOLOGIA. Salvat. Tomo 1. México D.F. 1993.

15.- SCHWARCZ L. OBSTETRICIA.4ª. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina.1986.

16.- WILLIAM M. THURBECK MB. PREMATUREZ Y DESARROLLO PULMONAR.University of British. Columbia. Canadá. 1989.

17.- BLOCK M.F. and cols. ANTENATAL GLUCOCORTICOID THERAPY FOR THE PREVENTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURA INFANT.Obstet. Gynecol. Vol.50.No. 2 August. 1997. .

18.- BALLARD P.L. and cols. STEROID AND GROWTH HORMONE LEVES IN PREMATURE INFANTS AFTER PRENATAL BETAMETHASONE THERAPY TO PREVENT R.S.D Pediat. Res. 14: 122-127 (1980).

19.- JHONSON J.W.G. and cols. LONG - TERM EFFECTS OF BETAMETHASONE ON FETAL DEVELOPMENT. Am. J. Obstet. Gynecol- Dec. 15. 141. 1981. 1053-1061.

20.- MUNES HIGES A. And cols. A RAPID AND ESPECIFIC ENZYMATIC METHOD FOR THE CUANTIFIC OF PHOSPHATIDYLCHOLINE, DISATURATED PHOSPHATIDYLCHOLINE AND PHOSPHATIDYLGLYCEROL IN AMNIOTIC FLUID. Am. J. Obstet. Gynecol. 145: 464-480 (1983).

21.- IGLESIAS BENAVIDES J.L. y cols. EVALUACION DE LAS PRUEBAS DE MADUREZ FETAL EN LIQUIDO AMNIOTICO : PERFIL FOSFOLIPIDOS, CLEMENS Y PRUEBA DE TAP. Ginecología y Obstetricia de México. Vol. 56: 65-68. (1988)

22.- MENDEZ I.I. y cols. EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION. 2ª. Ed. Trillas. Mexico. D:F: 1986.

23.- GOMEZ NAVARRO,H. USO DE AMINOFILINA COMO INDUCTOR DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL EN PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRETERMINO. COMPARACION CON BETAMETASONA (estudio preeliminar) .Tesis de Postgrado. Hospital General de México. México D:F: 1995.