



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
Hospital Juárez de México
División de Estudios de Posgrado e Investigación

**“Efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina para
tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros menores de 36
semanas”**

T E S I S

Que para obtener el grado de especialista en
Pediatría

Presenta:

Dra. María Guadalupe Ramirez Vazquez

Director de Tesis:

M. en C. Dra. Patricia Escalante Galindo



México, D.F., Febrero del 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**Efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina para
tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros menores de 36
semanas**

Número de registro de investigación: HJM1505/08.04.22-R

Dr. Luis Delgado Reyes

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina

JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

M.C. Dra. Patricia Escalante Galindo

ASESOR DE TESIS

El amor a la vida, a la esperanza de algo mejor, a la libertad, a la felicidad, al hombre, a Dios; es la meta última y más alta a la que puede aspirar el hombre. Es, por lo tanto, y en última instancia, donde reside su sentido de la vida. **“Viktor Frankl”**

Con amor a mis padres, que cultivaron en mí un espíritu de fuerza y lucha para lograr metas en la vida, por que han sido un ejemplo a seguir, por su paciencia, enseñanza, amor y sabiduría; así como mis hermanos que me brindaron su apoyo y querer en todo momento.

A mis amigos que siempre estamos juntos en los buenos y malos ratos, que seguimos compitiendo y creciendo, con las manos unidas, construyendo cimientos fuertes para ser los médicos de hoy y mañana.

A mis pacientes, a mis niños, y sus padres, que creyeron en mí y pusieron fe y esperanza en nuestra medicina, que no solo fueron motivo de desvelo sino mis mejores libros.

A Dios por estar aquí, en este tiempo, en este espacio, y en este hospital que se ha convertido en mi hogar, porque me ha permitido disfrutar cada momento de mi profesión y gozar múltiples experiencias que han dejado huella en mi vida.

Agradezco a todos mis maestros, profesores médicos de diversos servicios que mostraron su experiencia y estimularon el desarrollo en mi especialidad, para poder enfrentar así la práctica pediátrica.

A la Doctora Patricia Escalante Galindo, médico pediatra, maestra en ciencias de toxicología, y una gran persona, que me brindo apoyo para lograr esta meta, dejando en mí admiración y un gran ejemplo a seguir.

INDICE

ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVO.....	14
METODOLOGIA DEL TRABAJO.....	15
VARIABLES DE ESTUDIO.....	15
CRITERIOS DE INCLUSION Y ELIMINACION.....	17
DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	17
ANALISIS ESTADISTICO.....	18
ANALISI DE RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	28
ANEXOS.....	29
TABLAS Y FIGURAS.....	29
ANEXO 1.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41

**Efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina para
tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros menores de 36
semanas**

ANTECEDENTES

La apnea de la prematurez es la más común de las apneas en el recién nacido prematuro y es un problema frecuentemente recurrente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Se encuentra en el 50% de los recién nacidos prematuros y es casi universal en los neonatos con peso menor a 1000g (Peso extremadamente bajo al nacer)⁽¹⁾.

Esta es definida en aquellos recién nacidos menores a 37 semanas de edad gestacional, ó edad gestacional corregida de 37 semanas pos menstrual, pero puede persistir durante varias semanas fuera de este plazo, ,sobre todo en recién nacidos menores de 28 semanas de gestación al nacimiento. Los datos más recientes de apnea de la prematurez indican que los episodios extremos suelen cesar aproximadamente a las 43 semanas corregidas postconcepción⁽²⁾.

La incidencia y frecuencia de la apnea disminuyen a medida que avanza la edad gestacional ⁽³⁾. Lo habitual es que aparezcan luego de las 24 horas de vida y antes del séptimo día de vida ⁽⁴⁾.

La literatura define apnea clínicamente significativa en neonatos como interrupción de la respiración mayor a 20 segundos o duración mayor a 10 segundos si se asocia con bradicardia (frecuencia cardiaca menor 80 latidos por minuto) o desaturación de oxígeno (Saturación de O₂ del 80-85%). Además, no hay consenso acerca de la duración de la apnea que debe considerarse patológica, y no hay acuerdo sobre el grado de cambio en la saturación de oxígeno o la gravedad de bradicardia que constituye un importante evento en la apnea ⁽¹⁾.

Se han documentado distintos patrones de apnea: Según la presencia o no de esfuerzos respiratorios se clasifican en: 1. Centrales: ausencia de

movimientos respiratorios, representan un 10-25%. 2. Obstructivas: presencia de movimientos respiratorios, pero ausencia flujo aéreo (10-20%). 3. Mixtas: central y obstructivas (50-75%), son las más comunes ⁽³⁻⁵⁾.

Es de gran utilidad clínica la distinción entre apneas primarias y secundarias: A) *Primarias*: se vinculan a la inmadurez del centro respiratorio. Sólo se explican por la prematuridad. B) *Secundarias*: se ven tanto en pretérminos como en término⁽⁴⁾. Las causas más frecuentes de apnea secundaria son: 1). La causa infecciosa es la más frecuente, puede determinar depresión del SNC, entre estas la sepsis neonatal y la enterocolitis necrosante^(4,5). 2). El Reflujo gastroesofágico (RGE). Si bien los recién nacidos con apneas tienen mayor frecuencia de RGE, la gran mayoría de las apneas no se produce en coincidencia con el episodio de RGE ^(4,5). 3). Inestabilidad térmica: Hipotermia ó hipertermia. 4). Trastornos metabólicos: Hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia^(4,5). 5). Trastornos cardiorespiratorios: Obstrucción de vías respiratorias superiores, neumopatías neonatales, y cardiopatías principalmente persistencia de conducto arterioso^(4,5). 6). Trastornos hematológicos: Anemia de prematuridad^(4,5). 7). Trastornos del sistema nervioso central: asfixia perinatal con desarrollo de Encefalopatía hipoxico-isquémica, hemorragia intracraneal, meningoencefalitis, convulsiones, malformaciones congénitas^(4,5). 8). Efectos de fármacos neurodepresores: fenobarbital, benzodiazepinas, narcóticos⁽⁴⁾. 9). Hiperactividad refleja: en faringe posterior y laringe ⁽⁵⁾. 10). De etiología no bien determinada ó fisiológica: Apnea del prematuridad ⁽²⁻⁵⁾.

Etiopatogenia: El control fisiológico de la respiración no está del todo desarrollado en el prematuro y esto lo predispone a la apnea. La inmadurez del centro respiratorio se ha aceptado como un elemento clave en la patogénesis de la apnea del prematuro. Hay cuatro elementos que juegan un papel en la inmadurez central y en el desarrollo de apneas: la inmadurez de los

quimiorreceptores, la hipoxemia, los reflejos de las vías aéreas y pulmonares, y el estado de sueño^(4,5). Se ha demostrado mayor frecuencia de apnea durante el período REM (de movimientos rápidos de los ojos) del sueño, al parecer porque se inhiben los músculos intercostales, y dejan que la respiración dependa en exclusiva del diafragma, el cual puede llegar a fatigarse⁽⁵⁾.

La monitorización se debe realizar en todo recién nacido menor de 34 semanas el cual debe tener monitor de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, durante las 24 horas del día. El mayor riesgo de apnea es en la primera semana de vida⁽⁴⁾.

El tratamiento de los neonatos depende de la severidad y la frecuencia de los episodios de apnea⁽³⁾, se encamina a restaurar el reflejo respiratorio, ya sea para estimular ó corregir las causas que lo inhiben⁽⁵⁾.

Los fármacos más eficaces para el tratamiento de la apnea de la prematurez son las metilxantinas: aminofilina, teofilina y cafeína, las cuales estimulan el centro respiratorio y reducen la frecuencias de los períodos de apnea⁽²⁻⁵⁾, ejercen otros efectos importantes como es el aumento de la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la ventilación minuto, y la disminución de la fatiga diafragmática⁽³⁾, y la necesidad de ventilación mecánica durante los primeros siete días de la terapia⁽⁶⁾. También aumentan la sensibilidad de los quimiorreceptores al dióxido de carbono y mejoran la presión arterial y el volumen minuto cardíaco⁽³⁾. Su uso lleva a una reducción clínicamente importante en la apnea y el uso de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI), sin efectos secundarios clínicamente importantes⁽⁷⁾.

La cafeína y teofilina son xantinas metiladas, la propia xantina es una dioxipurina y guarda relación estructural con el ácido úrico; la cafeína es 1,3-dimetilxantina⁽⁸⁾.

Las metilxantinas poseen escasa solubilidad, aunque ésta se intensifica mucho por la formación de complejos. Los complejos más notables son los que forman entre la teofilina y la etilendiamina, para constituir la xantina: aminofilina⁽⁸⁾.

Propiedades farmacológicas: A) Bases celulares de acción de metilxantinas: 1) inhibición de las fosfodiesterasas, y con ello, un incremento del AMPc intracelular 2) efectos directos en la concentración del calcio intracelular, 3) acciones indirectas en las cifras del calcio intracelular por hiperpolarización de la membrana celular, 4) el desacoplamiento del calcio celular aumenta con los elementos contráctiles del musculo, 5) antagonismo de receptores de adenosina^(8,10,11). B) Acción sobre musculo liso: relajan diversos músculos lisos, con acción importante a nivel bronquial. ⁽⁸⁾. C) Acción sobre Sistema Nervioso Central: incrementan la sensibilidad a los centros bulbares a las acciones estimulantes del CO₂, y aumenta el volumen respiratorio por minuto, con cualquier cifra de PCO₂ alveolar ⁽⁸⁾. Estos resultados confirman que produce un aumento de la ventilación minuto, una disminución de la Paco₂, y un aumento en los índices del centro respiratorio bulbar ⁽⁹⁾. D) Acción sobre aparato cardiovascular: Producen disminuciones leves de la resistencia vascular periférica, acciones indirectas a través de las catecolaminas y sobre el sistema renina-angiotensina que puede modificar la tensión arterial, incrementan ligeramente el gasto cardiaco y a concentraciones mayores ocasiona taquicardia. E) Acción sobre músculo estriado: Incrementan las concentraciones de calcio intracelular, secundariamente disminuyen la fatiga muscular ⁽¹⁰⁾, mejoran la contractilidad del diafragma y disminuyen la fatiga de dicho músculo, contribuyendo a la mejoría de la función ventilatoria ⁽⁸⁾. F) Acciones diuréticas: incrementan la producción de orina, y los patrones de mayor excreción de agua y electrolitos son muy similares a los observados con las tiazidas. Incrementa la filtración glomerular y el flujo sanguíneo a nivel renal, particularmente en la médula renal ⁽⁸⁾.

Farmacocinética: Se absorben con facilidad tras la administración oral, rectal ó parenteral⁽⁸⁾. La aminofilina es la sal etilenediamina de la teofilina; fracción disponible: 80%, por ejemplo 100mg de aminofilina es igual a 80 mg de teofilina ⁽¹²⁾. Es soluble en agua, y es aproximadamente 100% biodisponible en las forma intravenosa, se producen concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas ⁽¹⁰⁾, se distribuyen en todos los compartimientos corporales, atraviesa la barrera hematoencefálica^(8,10). Se liga a proteínas plasmáticas en un 56 a 60% ^(8,10), lo cual disminuye hasta en 36% en los neonatos, su volumen de distribución en de 0.45 a 0.5 L/ Kg ^(11,12). Su biotransformación es hepática, por la vía del sistema citocromo P450 primariamente y por la isoenzima CYP1A2. Se eliminan a nivel renal, se expulsan por orina sin modificaciones en un 5 a 15%⁽⁸⁾. La vida media es variable y depende de varios factores, en general es de 3 a 7 horas^(8,10), en lactantes menores de 6 meses es mayor a 24 horas, niños mayores de 6 meses de 3.7 ± 1.1 hora⁽¹¹⁾. En caso de sobre dosis la eliminación se disminuye y solo una cantidad fija de droga se puede eliminar en un momento dado, debido a la saturación de enzimas metabólicas ⁽¹⁰⁾.

Dosificación usual: Para aminofilina; esta deben corresponder al peso corporal ideal, en neonatos para apnea de la prematurez intravenosa: dosis carga: 5 mg /Kg^(3,12); mantenimiento: inicial: 5 mg /Kg/ día cada 12h, pueden estar indicadas dosis mayores a medida que el metabolismo madura (por lo común más de 30 días de vida)⁽¹²⁾; la dosificación de mantenimiento es de 1 a 2 mg /Kg /dosis cada 8 a 12 horas, se debe administrar 8 a 12 horas posterior al bolo inicial⁽³⁾, es necesario vigilar las concentraciones séricas para determinar las dosis apropiadas ⁽¹²⁾.

Niveles séricos terapéuticos: para apnea neonatal: 6 a 13 µg / mL (10,11), recomendaciones basadas en la tasa de depuración por edad y factores de riesgo en recién nacidos con apnea y bradicardia se recomiendan niveles de 5 µg /mL (10). Las concentraciones séricas son reducidas para

apnea neonatal debido a la menor unión de la teofilina a la albúmina fetal como resultado de una mayor cantidad de teofilina “activa” libre⁽¹¹⁾.

Farmacodinámica: Las reacciones adversas con metilxantinas, rara vez se presentan con concentraciones séricas $\leq 20 \mu\text{g/mL}$ ⁽¹¹⁾. a) Sistema cardiovascular: palpitaciones, taquicardia sinusal, flutter auricular, fibrilación auricular, y ventricular, extrasístoles, vasodilatación ^(11,12). Concentraciones plasmáticas de 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$ originan incrementos en la frecuencia cardiaca ⁽⁸⁾. b) Sistema Nervioso central: Insomnio, agitación, irritabilidad, nerviosismo, inquietud, crisis convulsivas. c) Piel y anexos: rash cutáneo, dermatitis de contacto sistémica. d) Gastrointestinal: náusea, dolor abdominal, vómito, reflujo gastroesofágico (por disminución del tono del esfínter esofágico)^(11,12). A nivel gastrointestinal: incrementan la secreción de ácido gástrico y contribuye a la gastritis y esofagitis reportada en el uso crónico de metilxantinas⁽¹⁰⁾, así como riesgo mayor para enterocolitis necrosante en el recién nacido prematuro⁽¹²⁾. e) Neuromuscular y esquelético: temblores ^(11,12). f) Renales: incremento de diuresis ($>4 \text{ mL/Kg/h}$) por vasodilatación a nivel renal, incremento de la depuración de creatinina, y/o azoados.^(8,12).

Toxicología: Morbilidad y mortalidad pueden ocurrir con niveles séricos de 80 a 100 $\mu\text{g/mL}$ en la intoxicación aguda ⁽¹⁰⁾. Intoxicación aguda se puede presentar con niveles séricos mayores a 20 $\mu\text{g/mL}$ con aminofilina^(10,11). En caso de sospecha de toxicidad, suspender la droga inmediatamente ^(10,11). Y con niveles séricos de 40 a 60 $\mu\text{g/mL}$ en intoxicación crónica, relativamente menores. La diferencia entre la intoxicación aguda y la crónica es la duración del tiempo de exposición a la droga ⁽¹⁰⁾.

Intoxicación aguda: La administración intravenosa rápida de dosis terapéuticas de aminofilina ha culminado en muerte repentina, que quizá se debió a arritmias, es importante inyectar el medicamento con lentitud en un lapso de 20 a 40 minutos para evitar que surjan efectos tóxicos ⁽⁸⁾. Los efectos

adversos de las metilxantinas y los efectos por intoxicación aguda son considerados similares, la mayoría de los efectos en sobredosis resultan del antagonismo de la adenosina y la liberación endógena de la norepinefrina y consecuentemente la estimulación de los receptores beta adrenérgicos e inhibición de la fosfodiesterasa. A nivel: a) Gastrointestinal se presenta náusea severa y vómito prolongado, el vómito se presenta en un 75% de los casos de intoxicación aguda de metilxantina. b) Cardiovascular: resultan del efecto cronotrópico e inotrópico, las disritmias, particularmente las taquiarritmias son comunes, considerando las propiedades de antagonismo de adenosina pueden presentarse taquicardia sinusal, taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia auricular multifocal y extrasístoles ventriculares. Trastornos electrolíticos, principalmente la hipocalcemia puede contribuir al factor de desarrollo de disritmias. Considerar que las disritmias pueden ocurrir más comúnmente en intoxicación crónica a niveles séricos más bajos hasta en un 35% a diferencia de la intoxicación aguda que se presentan en un 10%; pueden ocurrir con niveles séricos de 40 a 80 $\mu\text{g/mL}$ ⁽¹⁰⁾; c) Respiratorio: pueden causar hiperventilación, alcalosis respiratoria, falla respiratoria y daño agudo pulmonar. d) Neurológico: por sus propiedades estimulantes y psicoactivas se presenta crisis convulsivas⁽¹⁰⁾; se han observado crisis convulsivas e incluso muerte con concentraciones plasmáticas de 25 $\mu\text{g/mL}$, pero las crisis convulsivas son infrecuentes con niveles menores a 40 $\mu\text{g/mL}$ ⁽⁸⁾; el antagonismo de la adenosina y neurotransmisores endógenos son responsables de las crisis convulsivas⁽¹⁰⁾.

Pacientes con intoxicación crónica pueden manifestar signos sutiles como anorexia, náusea, palpitaciones, ó vómito, aunque pueden presentar también crisis convulsivas ó disritmias⁽¹⁰⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La frecuencia de recién nacidos prematuros en el servicio de UCIN con apnea que requieren tratamiento con aminofilina, es un promedio anual de 100 casos, (cifras sustraídas de la libreta de control de ingresos de la UCIN del Hospital Juárez de México), estas cifras pueden variar de acuerdo al mes. Uno de los problemas que se han identificado con el uso de aminofilina es, por un lado, que no se cuenta con la técnica metodológica para realizar un monitoreo farmacológico de este medicamento, y por otro lado, se ha observado la presencia de efectos colaterales secundarios a este fármaco e inclusive intoxicaciones agudas y crónicas, existen pocas investigaciones y estadísticas del comportamiento farmacológico en prematuros de diferentes edades gestacionales menores a 36.6 semanas, como en otros países.

Los efectos colaterales de la aminofilina que se estudiaron son manifestaciones cardiovasculares: taquicardias, manifestaciones renales: incremento de la uresis horaria, incremento de la depuración de creatinina y/o azoados y manifestaciones digestivas: reflujo gastroesofágico, vomito y enterocolitis principalmente. Los cuales son los efectos adversos que se reportan más frecuentemente y por que representan una morbilidad y mortalidad más alta.

Teniendo una alta población de prematuros a los cuales se les da tratamiento de aminofilina para la apnea, y sin tener conocimiento de la frecuencia de los efectos adversos los cuales pueden ser de leves a graves, por lo que es importante conocer y justificar la farmacovigilancia.

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos relacionados a la aplicación de aminofilina para tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros menores a 36 semanas?

HIPOTESIS

Hipótesis alterna:

En recién nacidos prematuros menores de 36 semanas con apnea tratados con aminofilina, la frecuencia de efectos adversos más comúnmente identificados son: taquicardia, vomito, reflujo gastroesofágico, ECN, aumento de ureisis horario e incremento de azoados.

Hipótesis nula:

No existe ninguna frecuencia de efectos adversos a nivel cardiaco, renal y digestivo asociados a la aplicación de aminofilina para tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros de diferentes edades gestacionales de 26 a 36 semanas.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia y promedios de efectos adversos en recién nacidos menores de 36 semanas de gestación tratados con aminofilina: en sistema cardiovascular, renal y digestivo.

METODOLOGIA DEL TRABAJO

VARIABLES DE ESTUDIO:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Dosis terapéutica

Definición conceptual:

Dosis de impregnación ó de saturación: La dosis de saturación inicial, ó dosis de carga, es una dosis ó una serie de ellas que pueden administrarse al comienzo del tratamiento con el fin de alcanzar pronto la concentración deseada ⁽⁸⁾.

Dosis de sostén (mantenimiento): Es la dosis que se administra en una serie repetida para conservar una concentración equilibrada y estable del fármaco en plasma dentro de un margen terapéutico particular ⁽⁸⁾.

Definición Operativa: La prescripción en el recién nacido pretérmino para tratamiento de apnea:

Aminofilina: presentación intravenosa: solución inyectable 250 mg/10mL.

Dosis de impregnación: 5 mg/Kg/día

Dosis de mantenimiento: 1 mg/Kg/dosis,

Tipo de variable: Nominal

Unidad de medición: frecuencia y promedio.

Variables dependientes:**Efecto adverso:**

Definición Conceptual: Todo fármaco por insignificantes que parezcan sus acciones terapéuticas, posee la capacidad de producir efectos nocivos. Las reacciones adversas “idiosincrásicas” que son consecuencias de la interacción del medicamento con factores peculiares del huésped, o con otros medicamentos, sin relación con la actividad principal de aquél ⁽⁸⁾.

Definición Operativa: Efecto adversa que se presente con administración a dosis terapéuticas de aminofilina que se enumera a continuación de acuerdo al sitio de acción:

Sistema cardiovascular: taquicardia

Gastrointestinal: vomito, reflujo gastroesofágico, enterocolitis.

Renales: incremento de uresis horaria (>4 mL/Kg/h), incremento de azoados ^(11,12).

Tipo de Variable: Cualitativa nominal.

Unidad de Medición: frecuencia y promedio.

Edad gestacional:

Definición Conceptual: Por edad gestacional al nacimiento: Recién nacido prematuro ó pretérmino es aquel que nace menor a las 37 semanas tras el inicio de la última menstruación (259 días ó 36.6semanas)⁽¹³⁾.

Considerando que un aborto es un feto no viable, con peso menor a 500 g⁽³⁾.

Definición Operativa: Se valorara al recién nacido pretérmino de 24 a 36 semanas al nacimiento, estimación mediante los métodos de exploración para recién nacidos: Capurro para aquellos con edad gestacional mínima de 29.1 semanas y Ballard para aquellos con edad gestacional menor a ésta ⁽³⁾.

Tipo de Variable: Cualitativa ordinal.

Unidad de Medición: Ballard o Capurro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE ELIMINACIÓN

De inclusión

Recién nacido pretérmino menor a 36 semanas de edad gestacional postconcepcional que inicien tratamiento con aminofilina para apnea con prematurez.

De eliminación

Todos los expedientes que no especifiquen o exista ambigüedad de información de las variables independientes y dependientes de este estudio.

CAMPO ESPECÍFICO DE ACCIÓN: Clínico.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

LUGAR Y DURACIÓN

Cunero de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y alto riesgo del Servicio de Neonatología, Hospital Juárez de México. Archivo clínico para obtener los datos de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en un período de 3 años (01 enero 2005 al 31 diciembre 2007).

MATERIAL Y METODOS

Fueron analizados los expedientes de los recién nacidos pretérmino que requirieron tratamiento para apnea de la prematurez con aminofilina y que cumplieron con los criterios de inclusión y que ingresaron durante el período del

1ero de enero 2005 al 31 de diciembre de 2007, en los servicios de cunero de UCIN y alto riesgo del servicio de neonatología, del Hospital Juárez de México.

Fue extraído el número de 300 expedientes de recién nacidos prematuros menores de 36 semanas que ingresaron a UCIN en el período y que posteriormente egresaron al servicio de cunero de Alto Riesgo, se investigaron previamente solicitados en archivo clínico, de los cuales se excluyeron 162 expedientes, de los cuales 92 pacientes no ameritaron manejo con metilxantina y el resto, 70 expedientes no tenían los criterios, ya que algunos datos eran incompletos. Con una muestra total de 138 paciente.

Se capturó la base de datos establecida con la que posteriormente se trabajó el análisis estadístico. Anexo 1.

Se identificaron los efectos adversos motivo del estudio asociados con la aplicación de aminofilina para tratamiento de apnea en los recién nacidos menores de 36 semanas; notificados en notas médicas, hojas de enfermería o de laboratorio:

- Sistema cardiovascular: taquicardia.
- Gastrointestinal: vomito, reflujo gastroesofágico, enterocolitis.
- Renales: incremento de uresis horaria (>4 mL/Kg/h), incremento de azoados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico que se aplicó fueron las medidas de tendencia central: frecuencia y promedios para todas las variables del estudio.

ANALISIS DE RESULTADOS

Encontramos los siguientes datos, de los 138 pacientes (n=138), que ingresaron al estudio, de los cuales todos utilizaron metilxantina de tipo aminofilina con administración intravenosa, la distribución por sexo con predominio del sexo masculino (86 pacientes, 62.3% y 52 femeninos 37.7%). Tabla y figura 1.

La diferencia entre edad gestacional y peso al nacimiento tuvo rangos de edad gestacional de 24 semanas por Ballard a 36.3 semanas por Capurro. La edad gestacional promedio al nacimiento fue de 32.4 semanas, se reportaron con mayor frecuencia edad de 31.5 semanas. Tabla 2.

La edad gestacional al nacimiento fue valorada por los métodos Capurro y Ballard, el método más utilizado fue Capurro, con 123pacientes (89%), Ballard, con15 (11%).

En todos los pacientes se utilizó como metilxantina inicial, la aminofilina (tabla4). La dosis terapéutica inicial fue de 5 mg/Kg/dosis única, estandarizada, la cual se utilizó en solo 93 pacientes, que corresponde a 67.3%, en 41, 29.7%, de estos no se utilizó dosis de impregnación, no se especifica causa, y 4 (3%) pacientes se utilizó otra dosis de impregnación, la cual 2 pacientes con dosis inicial de 4 mg/Kg/dosis y 2 de 6 mg/Kg/dosis, estos pacientes se incluyeron en la muestra, ya que a pesar de haber utilizado diferente dosis no hubo efecto adverso identificado en el primer día de vida y posteriormente continuo con dosis de mantenimiento establecida.

La dosis de mantenimiento estandarizada fue de 1 mg/Kg/dosis cada 8 horas, en donde todos los pacientes fueron incluidos, en 7 de estos pacientes se modificaron las dosis, en 3 se incremento a dosis de 2 mg/Kg/dosis cada 8

horas de 36.2 semanas corregidas, 34 semanas corregidas y 32.3 semanas corregidas, a los 4 días, 2 días y 5 días de haber iniciado el tratamiento respectivamente, por notificación de evento de apnea recurrente en 2, y de respiración periódica en. En 4 pacientes se requirió ampliar el intervalo de administración de la dosis terapéutica inicial, de estos 3 a 1 mg/Kg/dosis cada 12 horas a las 34.1 semanas, 35 semanas y 35.4 semanas de edad gestacional corregida y a los 2 días, 6 días y 14 días de haber iniciado tratamiento respectivamente, los 3 por evento adverso, taquicardia. En 1 paciente se modificó la dosis a 0.5 mg/Kg/cada 8 hrs, de 29.1 semanas corregidas al primer día de tratamiento por notificación de taquicardia posterior a la aplicación de medicamento.

La edad gestacional de inicio al tratamiento con aminofilina fue de 26.1 semanas a 36 semanas, con un promedio 33.1 semanas. Se observó que en 30 pacientes, el inicio de la administración ocurrió en el primer día de vida extrauterina, 18 pacientes al tercer día de vida y 15 pacientes en las primeras horas de vida y 15 pacientes en el segundo día, encontrando así una proporción inversa, a menor edad mayor frecuencia de inicio de tratamiento y a mayor edad menor frecuencia, lo cual se describe en la literatura. Tabla 5 y figura 3.

El tiempo de exposición a la xantina inicial, en este caso aminofilina, fue en promedio de 16.6 días, con un rango de 2 a 60 días.

Se revisaron las notas médicas, así como las de enfermería de cada expediente durante la estancia en UCIN y cunero de alto riesgo, se identificaron los principales efectos adversos reportados en cada uno asociados a la administración de aminofilina durante el tratamiento para apnea por prematuridad, a nivel cardiovascular, gastrointestinal y renal.

La presencia de efectos adversos en recién nacidos pretermino de diferentes edades gestacionales de 24 a 36 semanas, tuvo una frecuencia de 119 de 138 pacientes incluidos, es decir 86.2% de 138 pacientes presento uno ó más efectos adversos. Tabla 6 y figura 4.

Se valoro el efecto adverso taquicardia, como cifras de frecuencia cardiaca en el recién nacido que se encuentran por arriba de las percentilas normales, con rangos de 120 a 160 latidos por minuto, considerando taquicardia en el estudio rangos por arriba de los altos normales, se valoro que estos picos de frecuencia se asociara posterior a la aplicación del fármaco, se excluyeron aquellas cifras en las cuales se asociara a otro evento como fiebre, estado de sepsis, cardiopatías, principalmente persistencia de conducto arterioso(PCA), que sabemos se acompañan dentro de su fisiopatología de frecuencias cardiacas elevadas; sin considerar asociación a la aplicación de la xantina.

La taquicardia sinusal se presento en 94 pacientes (79%) de los que presentaron algún efecto adverso. Tabla 7 y figura 5.

Se registraron las frecuencias cardiacas mínimas, promedio y máximas, presentadas con mayor frecuencia, siendo de 168 (62 pacientes), 170 (19 pacientes) y 172 (16 pacientes) por minuto respectivamente (Tabla 13), el rango de frecuencias cardiacas reportadas fue de 167 a 200, con un promedio de 172 latidos por minuto. Se valoro la presencia de efectos adversos en días posterior al inicio de tratamiento farmacológico con aminofilina, con un rango de 1 a 11 días y promedio de 2.3 días de presentación del efecto, se encontró mayor frecuencia de presentación el primer día (24 pacientes), progresivo hasta el quinto día (9 pacientes). De los 94 pacientes que presentaron taquicardia 84 de ellos presentaron efectos adversos en la primera semana de exposición al fármaco con dosis estandarizadas (84 pacientes, 72%), 28 en la segunda semana (28 pacientes, 23.5%), 3 en la tercera semana (3 pacientes, 3.5%) y 1

en la 4ta semana (1 pacientes, 3.5%). (Tabla 13). Encontrando que la presencia de efecto adverso de acuerdo al tiempo de exposición es mayor al menor tiempo de exposición.

Se busco como efecto adverso vómito, aunque la literatura reporta que 10 a 20% de los pacientes lo presenta, en el estudio 0% de los pacientes presento vómito, probablemente asociado a que la mayoría de los pacientes se encontraba con alimentación por SNG (sonda naso gástrica).

Tabla 8 y figura 6.

Sin embargo el residuo gástrico medido por sonda naso gástrica, previo a la siguiente toma, orienta a un retardo en el vaciamiento gástrico y esta asociado a reflujo gastro esofágico entre sus causas, este reflujo puede deberse al efecto adverso que tienen las xantinas sobre el esfínter esofágico inferior, encontrando una frecuencia de 40 de 119 que presentaron algún efecto adverso, y corresponde a un 33.6%. Tabla 9 y figura 7.

La mayoría de los pacientes requirio uso de procinético como cisaprida o metoclopramida, ya que el reflujo gastroesofágico puede deberse a la propia inmadurez del esfínter esofágico inferior y esta documentado con el uso de xantinas. Se valoro la presentación en días del efecto, con un rango de 1 día a 7, promedio de 2.5 días de presentación, con una frecuencia mayor de 2 días (15 pacientes), de acuerdo al tiempo de exposición al fármaco y la presencia con dosis estandarizadas la mayor frecuencia fue en la segunda semana de tratamiento (17 pacientes de 40, 43%), 12 en la primera semana (12 pacientes de 40, 30%), 8 en la tercera semana (8 pacientes de 40, 20%), y 3 en la 4ta semana de tratamiento (3 pacientes de 40, 7%).

Se busco la presencia de ECN, la cual solo tuvo una frecuencia de 3 casos de los que presentaron efectos adversos, correponde al 2.5%, en todos

los casos se clasifico en ECN 1a ó sospecha, con duración de 1 a 3 días, sin progresión de la enfermedad, habiendo un caso en la primera semana, segunda y tercera semana de exposición al fármaco. Tabla 10 y figura 8

El aumento de uresis horaria tuvo una frecuencia de 62 de los 119 pacientes que presentaron efecto adverso, y corresponde al 52%. Tabla 11 y figura 9. Los rangos de uresis horaria registrada fue de 4.3 y máxima de 9.1 mL/Kg/h, en promedio se encontro un aumento de uresis horaria mínima de 5, media de 5.4 y máxima de 6.2 mL/Kg/h, con una presentación de 1 a 9 días posterior al inicio de tratamiento con la xantina, con una mayor frecuencia en el primer día (21 pacientes, 33.4%), 10 en el segundo día (10 pacientes, 16.1%) y 10 en el tercer día(10 pacientes, 16.1%), en promedio el efecto adverso tuvo una presencia de 2.6 días.

De acuerdo al tiempo de exposición y presentación, fue más frecuente en la primera semana en 49 pacientes (49 pacientes de 62, 79%), entre la primera y segunda semana 8(8 pacientes de 62, 13%), en la segunda semana 4 (4 pacientes de 62, 6%), y en la tercera semana solo 1 presento aumento de uresis horaria (1 paciente de 62, 2%).

Se considero que ningún paciente presento aumento de azoados, asociados al uso de xantina durante el período de tratamiento, 11 pacientes tuvieron un aumento transitorio, pero asociado al uso de antibióticos tipo aminoglucosido y vancomicina, que remitió posterior a la suspensión de estos, y continuaron con aminofilina, sin incremento. Tabla 12 y figura 10.

De los 119 pacientes que presentaron efecto adverso, 54 pacientes presentaron solo un efecto adverso durante la administración de aminofilina, (45.4%); y el resto, 65 pacientes presentaron más de un efecto adverso,

(54.6%). Tabla 14 y figura 11. Del primer grupo el efecto adverso más frecuente fue taquicardia (34 pacientes, 63%), seguido de aumento de uresis horaria (11 pacientes 20.4%) y datos de RGE (9 pacientes, 16.6%). Tabla 15 y figura 12. Del grupo que presento múltiples efectos adversos, Lo más frecuente fue la asociación de taquicardia con incremento de uresis horaria (32 pacientes de 65, 49.4%), seguido de la asociación de taquicardia con RGE (15 pacientes de 65, 23%), taquicardia con aumento de uresis horaria y RGE (13 pacientes, 20%), aumento de uresis horaria y RGE (3 pacientes, 4.6%), taquicardia, aumento de uresis horaria, RGE y ECN (1 paciente, 1.5%) y taquicardia, aumento de uresis horaria y ECN(1 paciente, 1.5%). Tabla 16 y figura 13.

De acuerdo a la edad gestacional, se observo que los menores de 30 semanas, el 100% de estos presento efecto adverso, que corresponden al 12.7% de la muestra que presento efecto adverso (18 pacientes de 119), el grupo de 32 a 34 semanas presento 92% efecto adverso (46 de 50 pacientes de esta edad), seguido del grupo de 30 a 32 semanas con presencia de efecto adverso en un 80.5% (29 de 36 pacientes de esta edad), y el grupo de 34 a 36 pacientes el 76.5% presento efecto (26 de 34 pacientes), además este último grupo represento el número mayor de los que no presentaron efecto adverso, encontrando así que a menor edad, mayor riesgo de presencia de efecto adverso, asociado a que a menor edad mayor uso de metilxantina para tratamiento de apnea de la prematurez, que se refiere en la literatura. Tabla 17 y figura 14.

En todos los pacientes, 138 pacientes, no se realizó medición de niveles séricos, para corroborar que estos efectos adversos eran debidos al fármaco y no a otra causa, en lo que de acuerdo a los datos no se atribuía a otra causa. Tabla 18.

DISCUSION

Sigue siendo incierto si las metilxantinas tienen un beneficio o riesgo a corto y a largo plazo en los recién nacidos prematuros. A pesar de esta incertidumbre, las metilxantinas han sido el pilar del tratamiento farmacológico de la apnea de los últimos 25 años ⁽⁹⁾. A pesar de su uso generalizado, las metilxantinas han sido evaluadas en sólo un par de pequeños estudios y a corto plazo. Es controversial si estos fármacos puedan influir negativamente en el desarrollo del cerebro y de otros órganos del prematuro ⁽¹⁴⁾.

Las metilxantinas son típicamente prescritas en los recién nacidos muy prematuros hasta llegar a una edad gestacional corregida de 34 a 35 semanas. En este estudio encontramos una edad gestacional de inicio al tratamiento con aminofilina desde 26.1 semanas, con un promedio 33.1 semanas, acorde a la literatura.

La exposición a la droga puede durar incluso más tiempo. Un estudio reciente de la Red de Investigación del Instituto de Neonatología y de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Canadá, muestra que entre los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, el 44 por ciento de aquellos con displasia broncopulmonar y el 21 por ciento sin esa enfermedad siguen recibiendo metilxantinas en una edad corregida de 36 semanas ⁽⁶⁾. Es importante señalar que todos los pacientes que se estudiaron en este protocolo, referente a los 6 efectos adversos que se estudiaron; estos se presentaron durante el primer mes de vida; no obstante es también importante puntualizar que el diagnóstico de displasia broncopulmonar que en algún momento pudiera ser una variable confusora para el uso de metilxantinas; se sustenta y diagnóstica después del primer mes de vida.

Investigaciones recientes han suscitado preocupaciones acerca de la seguridad de las metilxantinas en los recién nacidos muy prematuros y sus efectos a corto y largo plazo ⁽¹⁵⁾.

Destacando el objetivo, en el presente estudio se estimó la frecuencia de efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina para tratamiento de la apnea en recién nacidos de diferentes edades gestacionales, mediante frecuencias y promedios.

Se analizó de forma retrospectiva la evolución de comportamiento clínico hasta su egreso de cunero, con aplicación de aminofilina de forma intravenosa, efectos adversos y tiempo de uso.

Se interpretó la frecuencia de efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina para tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros de diferentes edades gestacionales.

La presencia de efecto adverso tuvo una frecuencia de 119 de 138 pacientes incluidos, es decir 86.2% de 138 pacientes presento uno ó más efectos adversos.

La taquicardia sinusal fue el efecto adverso más frecuente, que se presento en el 79% de los pacientes, la literatura reporta que es uno de los efectos adversos más frecuentes en este grupo de edad, y su presencia es hasta del 10 al 35%⁽⁹⁾, encontrando una frecuencia mayor a la reportada, sobre todo en menores de 30 semanas.

A edades gestaciones menores de 30 semanas, el 100% de este grupo presento efecto adverso, (18 pacientes de 138, 12.7%), y se observo que el grupo de 34 a 36 semanas fue el grupo que presento menos efectos adversos (76.5%).

En ningún paciente fueron monitorizados los niveles séricos de teofilina, que es el metabolito que se puede medir en sangre en los recién nacidos que reciben farmacoterapia con aminofilina.

Es evidente que un efecto adverso y una intoxicación aguda secundario al uso de metilxantinas (aminofilina) no son sinónimos, sin embargo, estos dos eventos se pueden confundir en virtud de que el margen terapéutico en relación con el margen tóxico es muy estrecho, de tal manera en ningún momento podríamos tener la certeza clínica que únicamente se tratara de un efecto adverso. Para poder apoyar o descartar cualquiera de éstas dos eventualidades, deberíamos de contar con la determinación cuantitativa de niveles de teofilina en sangre.

CONCLUSIONES

Consideramos que este estudio nos presenta una inseguridad en el uso de metilxantinas, como es la aminofilina para el tratamiento de apnea en el recién nacido prematuro.

Se demostró la presencia de efectos adversos, que de acuerdo a la literatura y a lo encontrado son más frecuentes a nivel cardiovascular, gastrointestinal y renal.

Se ha documentado la presencia de tales efectos adversos, que incluye taquicardia sinusal, y que tiene una presentación hasta del 35%, vómito y aumento de uresis horaria del 20%; sin embargo nosotros concluimos que encontramos una frecuencia y un porcentaje mayor al descrito, con una presentación de efectos adversos en un 86.2%, siendo el efecto adverso más frecuente la taquicardia en un 79%, seguido del incremento de uresis horaria en un 52% y residuo gástrico en un 33.6%.

Lo anterior constituye un elemento sustancial que nos demuestran tal inseguridad y nos obliga a implementar en un futuro el monitoreo farmacológico a través de la medición de niveles séricos de teofilina, como parte de la farmacovigilancia establecida a este tipo de pacientes.

ANEXOS

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. FRECUENCIA DE SEXO		
SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
MASCULINO	86	62.3
FEMENINO	52	37.7
TOTAL	138	100.0

FIGURA 1. GRAFICA DE FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE SEXO

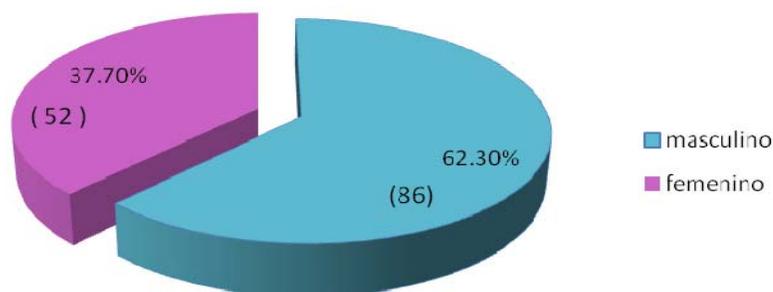


Tabla 2. EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO, TABLA DE FRECUENCIAS		
EDAD GESTACIONAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
24.0	1	0.7
25.0	1	0.7
27.0	1	0.7
28.0	5	3.6
29.0	5	3.6
29.1	1	0.7
30.0	4	2.9
30.4	1	0.7
31.0	3	2.2
31.2	2	1.4
31.5	22	15.9
31.6	4	2.9

32.0	4	2.9
32.1	1	0.7
32.3	12	8.7
32.4	1	0.7
32.6	7	5.1
33.0	1	0.7
33.1	12	8.7
33.4	8	5.8
33.6	5	3.6
34.0	3	2.2
34.1	1	0.7
34.2	13	9.4
34.4	1	0.7
35.0	9	6.5
35.2	1	0.7
35.3	2	1.4
35.5	6	4.3
36.3	1	0.7

FIGURA 2. GRAFICA DE FRECUENCIA DE EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO

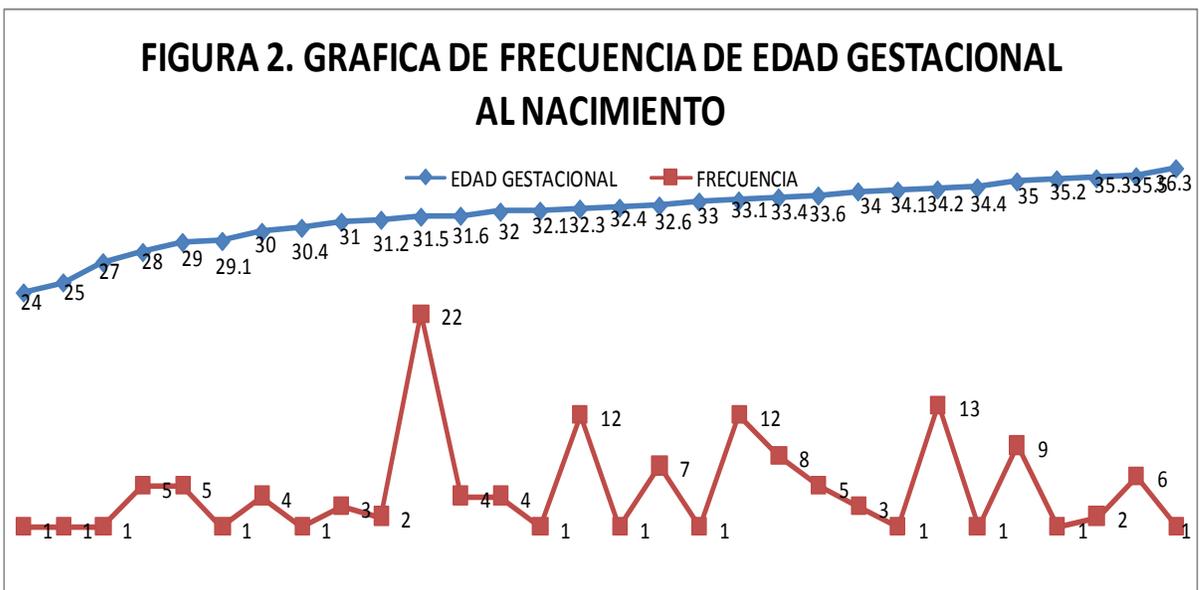


TABLA 3. METODO DE VALORACION PARA EDAD GESTACIONAL

METODO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
CAPURRO	123	89
BALLARD	15	11
TOTAL	138	100

TABLA 4. XANTINA INICIAL

XANTINA	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
AMINOFILINA	138	100
TEOFILINA	0	0

TABLA 5. EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO

DIAS VIDA	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
0	15	10.9
1	30	21.7
2	15	10.9
3	18	13
4	8	5.8
5	10	7.2
6	11	8.0
7	6	4.3
8	6	4.3
9	4	2.9
11	2	1.4
14	3	2.2

18	1	0.7
19	1	0.7
20	2	1.4
23	2	1.4
24	1	0.7
29	2	1.4
36	1	0.7
TOTAL	100	100

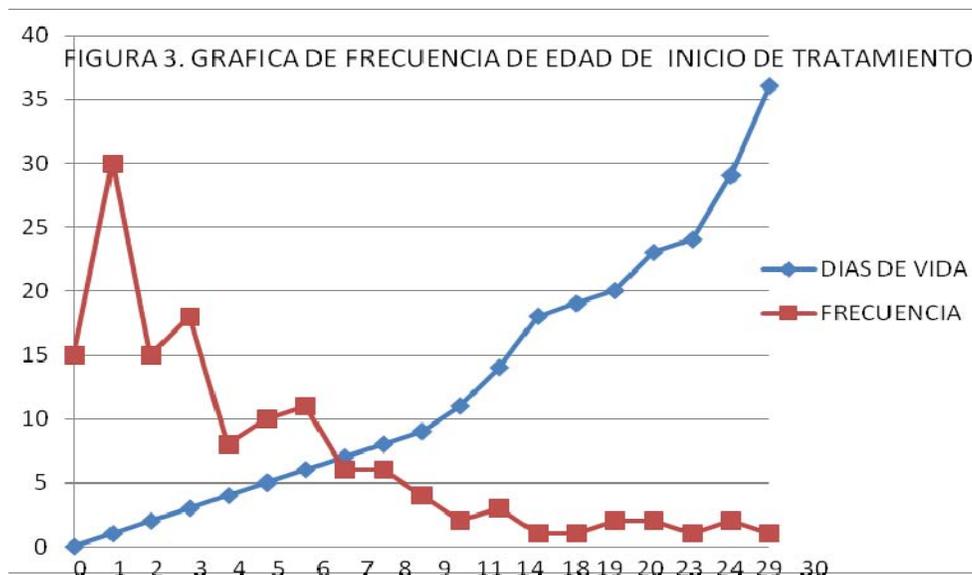


TABLA 6. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE RECIEN NACIDOS QUE PRESENTARON ALGUN EFECTO ADVERSO ASOCIADO A LA ADMINISTRACION DE AMINOFILINA PARA TRATAMIENTO DE APNEA

EFFECTO ADVERSO	FRECUENCIA n	PORCENTAJE %
SI PRESENTO	119	86.2
NO PRESENTO	19	13.8
TOTAL	n=138	100

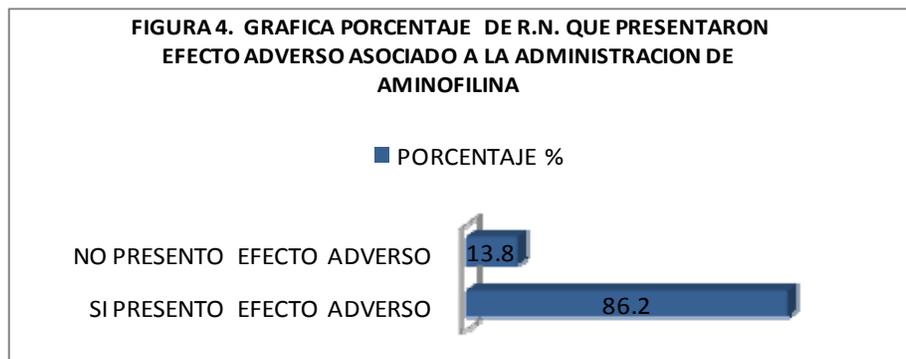


TABLA 7. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO TAQUICARDIA

PRESENTO	FRECUENCIA n	PORCENTAJE %
SI	94	79
NO	25	21
TOTAL	n= 119	100

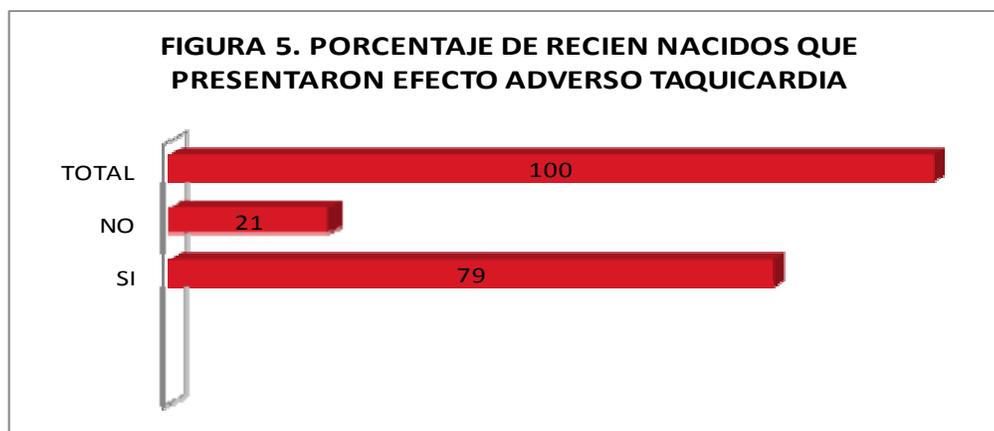


TABLA 8. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO VOMITO

PRESENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	0	0
NO	119	100
TOTAL	119	100

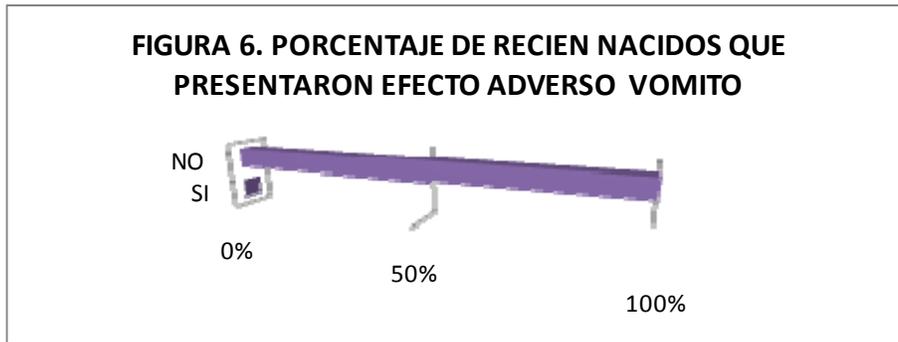


TABLA 9. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO RESIDUO GASTRICO

PRESENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	40	33.6
NO	79	66.4
TOTAL	119	100

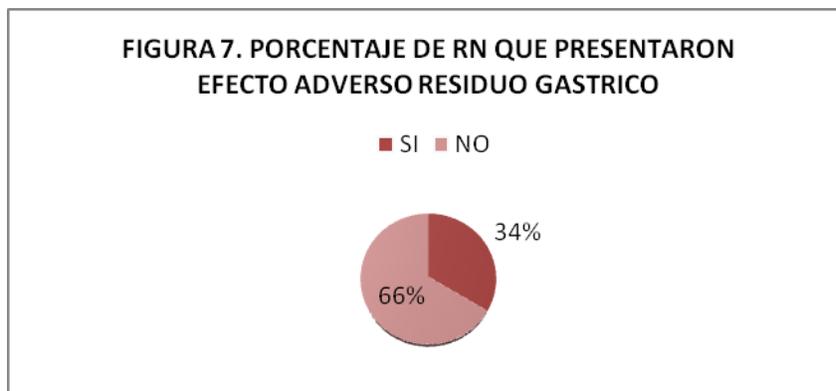


TABLA 10. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO ECN

PRESENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	3	2.5
NO	116	97.5
TOTAL	119	100

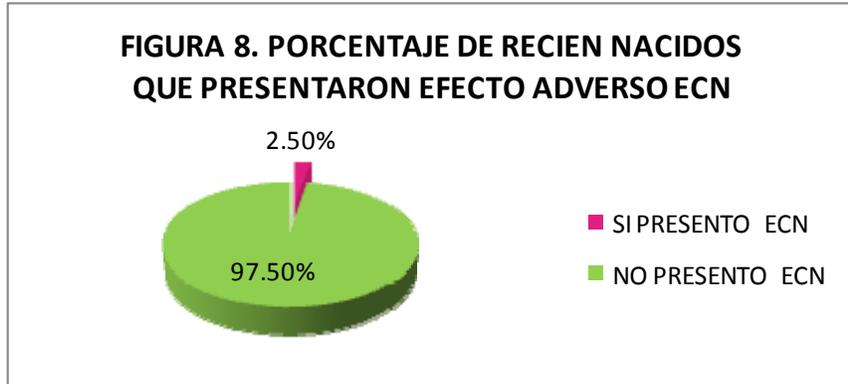


TABLA 11. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO AUMENTO DE URESIS HORARIA

PRESENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	62	52
NO	57	48
TOTAL	119	100

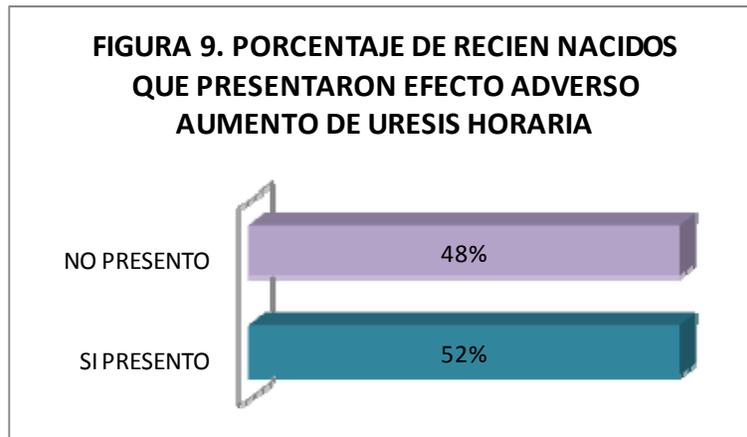


TABLA 12. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EFECTO ADVERSO AUMENTO DE AZOADOS

PRESENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SI	0	0
NO	119	100
TOTAL	119	100

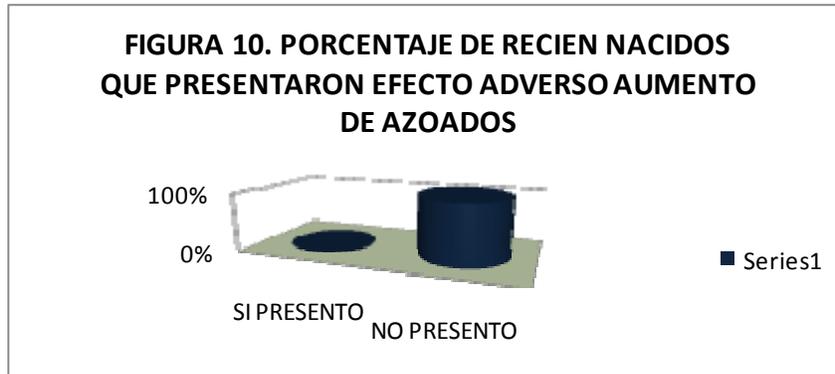


TABLA 13. EFECTO ADVERSO Y PRESENTACION

EFEECTO ADVERSO	MIN PROMEDIO	PROMEDIO	MÁXIMA PROMEDIO	RANGOS DE DÍAS	PROMEDIO DE DÍAS	1 SEM	1 A 2 SEM	2 SEM	3 SEM	4 SEM
TAQUICAR DIA	168 lpm	170 lpm	172lpm	1 a 11	2.3	84	-	28	3	1
RGE	-	-	-	1 a 7	2.5	12	17	8	8	3
AUMENTO DE URESIS HORARIA	5 mL/Kg/h	5.4 mL/K g/h	6.2 mL/Kg/h	1 a 9	2.6	49	62	4	1	0

Tabla 14. MODO DE PRESENTACION DE EFECTOS ADVERSOS

MODO	NUMERO	PORCENTAJE
UN EFECTO ADVERSO	54	45.4%
MULTIPLES EFECTOS ADVERSOS	65	54.6%
TOTAL	119	100%

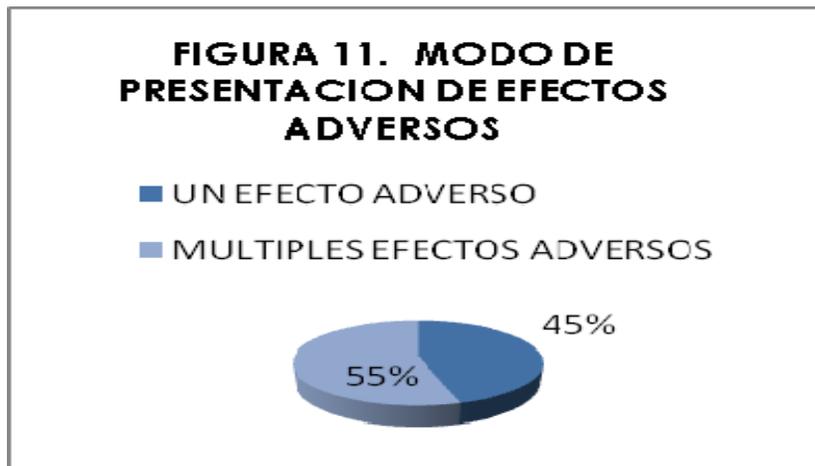
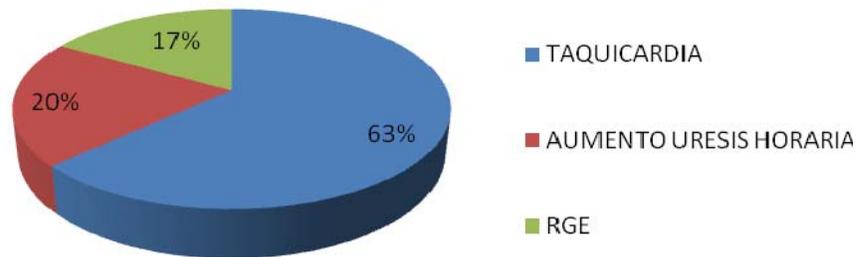


Tabla 15. PRESENTACION DE UN EFECTO ADVERSO

MODO	NUMERO	PORCENTAJE
TAQUICARDIA	34	63%
AUMENTO URESIS HORARIA	11	20.4%
RGE	9	16.6%
TOTAL	54	100%

FIGURA 12. PRESENTACION DE UN EFECTO ADVERSO**Tabla 16. PRESENTACION DE MULTIPLES EFECTOS ADVERSOS**

MODO	NUMERO	PORCENTAJE
T+UH	32	49.4%
T+RGE	15	23%
T+UH+RGE	13	20%
UH+RGE	3	4.6%
T+UH+RGE+ECN	1	1.5%
T+UH+ECN	1	1.5%
TOTAL	65	100%

T=TAQUICARDIA, UH= AUMENTO DE URESIS HORARIA, RGE=REFLUJO GASTROESFAGICO, ECN= ENTEROCOLITIS NECROSANTE

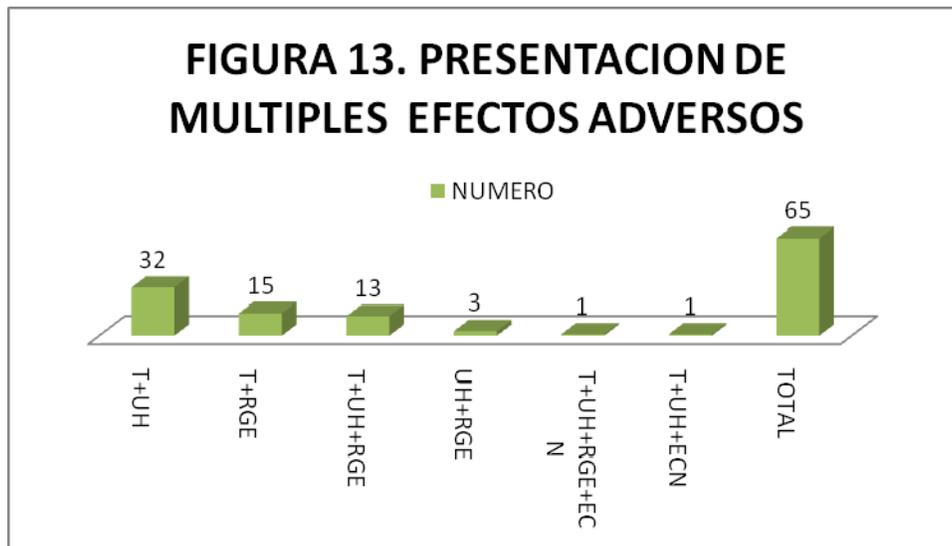


Tabla 17. RELACION PRESENCIA DE EFECTO ADVERSO CON EDAD GESTACIONAL

EDAD GESTACIONAL	SI PRESENTO	% PARCIAL	NO PRESENTO	% PARCIAL	% SUB TOTAL	TOTAL	TOTAL %
24-26 SEMANAS	2	100	0	0	1.3	2	1.3
26 A 28 SEMANAS	12	100	0	0	8.7	12	10
28 A 30 SEMANAS	4	100	0	0	2.7	4	12.7
30 A 32 SEMANAS	29	80.5	7	19.5	26	36	38.7
32 A 34 SEMANAS	46	92	4	8	36.1	50	74.8
34 A 36 SEMANAS	26	76.5	8	23.5	25.2	34	100
TOTAL	119	86.5	19	13.8	100	138	100

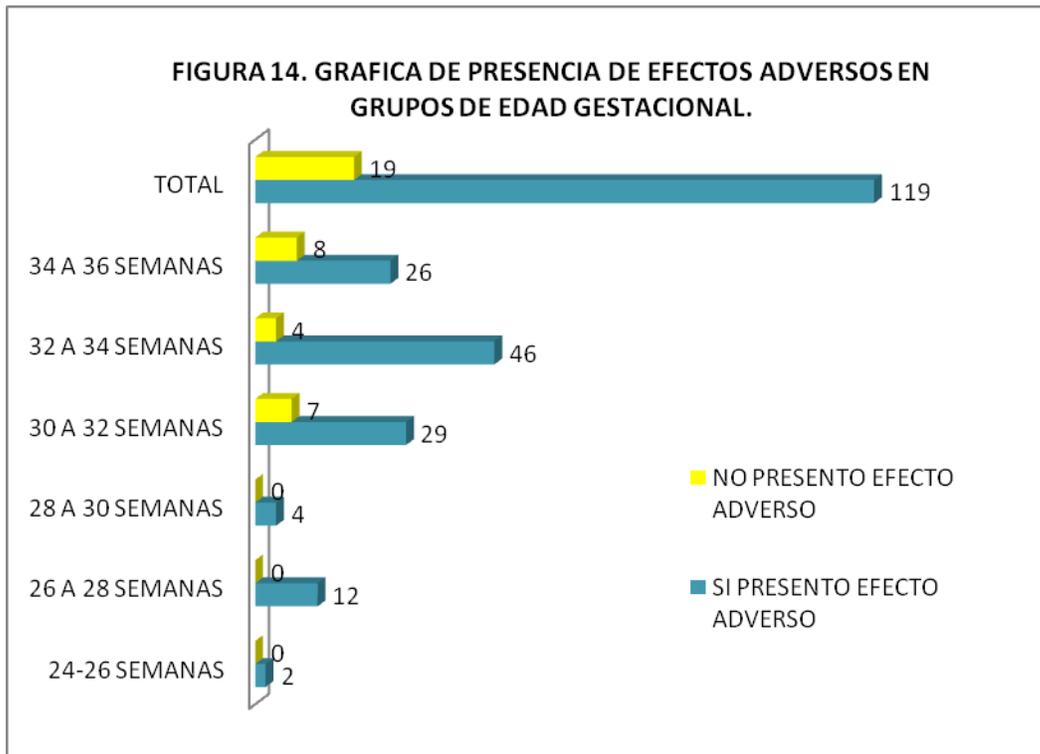


Tabla 18. TOMA DE NIVEL SERICO DE XANTINA ANTE LA PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS

NIVEL SERICO DE TEOFILINA	NUMERO	PORCENTAJE
SI	0	0%
NO	119	100%
TOTAL	119	100%

ANEXO 1

HOJA DE BASE DE DATOS

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO, SERVICIO DE NEONATOLOGIA.

PROTOCOLO: "Efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina/teofilina para tratamiento de apnea en recién nacidos prematuros de diferentes edades gestacionales de 26 a 36 semanas".

Nombre del RN _____ Folio _____
 Sexo: M F Expediente _____ Cunero _____ Fecha de nacimiento _____
 Período estancia: _____ EGal ingreso _____ Método C B
 EGC _____ Peso _____
 Metilxantina inicial: AMINOFILINA TEOFILINA. Edad que inicio tratamiento: _____ días
 Recibió dosis de impregnación: SI NO.
 CUAL: _____ Fecha: _____
 Dosis de mantenimiento: SI NO. CUAL: _____ OTRA(dosis modificada): _____
 motivo: _____ Fecha de modificación _____
 Tiempo de exposición al fármaco: _____

Encierre en un círculo sí el neonato prematuro evaluado presento alguno de los siguientes conceptos durante este período:

a) El recién nacido presento alguno(s) de los siguientes efectos adversos asociados a la aplicación de aminofilina/teofilina:

- Sistema cardiovascular: taquicardia sinusal.
- Gastrointestinal: vomito, reflujo gastroesofágico, enterocolitis.
- Renales: incremento de uresis horaria (>4 mL/Kg/hr), incremento de azoados.

b) Si presento algún(os) efecto(s) secundario(s) durante este período ¿se modificó la dosis sin reporte de nivel sérico? SI NO.

Se tomó muestra de nivel sérico de aminofilina /teofilina _____ Edad _____ días

c) Cuánto tiempo de exposición al fármaco y a qué dosis presento el efecto colateral: _____

d) Durante el período de tratamiento ¿presentó más de un efecto adverso? Especifique cuál o cuáles fueron: _____

e)Cuál fue el efecto adverso que mayor frecuencia tuvo: _____

RESPONSABLE: Dra. Ramírez Vázquez María Guadalupe Residente de Pediatría.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Neil N. Finer, Rosemary Higgins, John Kattwinkel and Richard J. Martin. Summary Proceedings From the Apnea-of-Prematurity Group. *Pediatrics* 2006; Volume 117, Number 3, March 2006 S47-S51
2. Committee on Fetus and Newborn Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children., Apnea, Sudden Infant Death Syndrome, and Home Monitoring. *Pediatrics*; Volume 111; Number 4, April 2003, 914-917.
3. Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhauri G. MacDonald, cols. NEONATOLOGIA Fisiopatología y manejo del recién nacido, Quinta edición, 2001, editorial Panamericana, pp:412, 413-462, 466-467.
4. Sociedad uruguaya de pediatría, Apnea del prematuro. Arch. Pediatr. Urug. vol.78 no.1 Montevideo Mar. 2007
5. Mauro de la O Vizcarra, Apnea neonatal. Archivos de investigación pediátrica de México, volumen 10, número 2, mayo-agosto 2007. Pp:21-26
6. Schmidt, Barbara; Roberts, Robin S.; Davis, Peter; Doyle, Lex W.; Barrington, Keith J.; Ohlsson, Arne; Solimano, Alfonso; Tin, Win. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. Volume 354(20), 18 May 2006, pp 2112-2121.
7. Henderson-Smart, DJ; Steer, P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants [Reviews] The Cochrane Database of Systematic Reviews , *Copyright* 2007, Volume (4), 2007 (Date of Most Recent Update: 17-November-2004, Date of Most Recent Substantive Update: 12-April-2001), [no page #] .

8. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Volumen I. Editorial McGraw-Hill Interamericana, Novena edición, volumen I, 1996.pp: 24-28, 63, 720-727
9. Carnielli, Virgilio P; Verlato, Giovanna; Benini, Franca; Rossi, Katia; Cavedagni, Monica; Filippone, Marco; Baraldi, Eugenio; Zacchello, Franco, Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition Volume 83(1),July 2000, pp F39-F43
- 10.Lewis R. Goldfrank, MD, FACEP, FALAEM, FALACT, FACMT, FACP; Neal E. Flomenbaum, MD, FACP, FACEP; Neal A. Lewin, MD, FACP, FACEP, FACMT; Mary Ann Howland, PharmD, DABAT, FAACT; Robert S. Hoffman, MD, FACEP, FAACT, FACMT; Lewis S. Nelson, MD FACEP, FACMT. TOXICOLOGIC EMERGENECIES, 7th Edition 2002, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 578-583.
- 11.Errold B. Leikin, MD, Frank P. Paloucek, PharmD; Poisoning & Toxicology Compendium, with Symptoms Index; Editorial Lexi-Comp, 1998.pp:126,127,525-230.
- 12.Carol K. Taketomo. PharmD, Jane H. Hodding,PharmD, Donna M. Kraus, PharmD; Manual de Prescripción Pediátrica, 10 edición, 2004, Editores SistemasInter, Lexi-Comp.pp.78,81, 982-984.
- 13.John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald Ann R. Stark, Manual de Cuidados Intensivos neonatales, 4ta Edición 2005, Editorial Masson.pp:50-66.
- 14.*Barbara Schmidt, M.D., Robin S. Roberts, M.Sc., Peter Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Keith J. Barrington, M.D., Arne Ohlsson, M.D., Alfonso Solimano,*

M.D., Win Tin, M.D., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group.
Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. The New England Journal of Medicine, volume 357, number 19, November 2007; 1893-1902

15. Schmidt B, Methylxantine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP), *Biology of the Neonate*. 2005 88(3):208-13