

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
SUBDIRECCION DE NEONATOLOGIA**

**“COMPARACION DE 2 DOSIS DE IMPREGNACION CON
AMINOFILINA PARA LA PREVENCION DE LAS APNEAS DE
LA PREMATUREZ EN RECIEN NACIDOS MENORES DE 32
SEMANAS DE GESTACION Y 1500 gr. DE PESO AL NACER ”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**P R E S E N T A :
DR. JAIRZINHO ADAME VEGA**

PROFESOR TITULAR: DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ



MEXICO, D.F.

**2005
2005**

0349522



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jarvisinho Adume

FECHA: 14 OCT 05

FIRMA: _____



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

AUTORIZACIÓN DE TESIS

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIVERSIDAD DE MEDICINA
UNAM

“Comparación de dos dosis de impregnación con aminofilina para la prevención de las apneas de la prematuridad en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y 1500 gr. de peso al nacer.”

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN



DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ.

DIRECTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

RESUMEN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	7
OBJETIVOS.....	12
HIPOTESIS.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	18
APENDICES.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

RESUMEN.

La aminofilina se usa para la prevención y el manejo de las apneas del prematuro o para prevenir la apneas posteriores a la extubación pero puede asociarse a problemas como: intolerancia a alimentación, taquicardia y hasta crisis convulsivas. Se define Apnea como una pausa en la respiración mayor de 20 segundos o una menor de 20 segundos y asociada con cianosis, marcada palidez, hipotonía o bradicardia. (NIH 1997). Las apneas pueden estar asociadas a: hipoxemia, inmadurez neuronal, sueño, anemia, fatiga de los músculos respiratorios, trastornos metabólicos, sepsis entre otros. Una de las estrategias para el manejo de las apneas de la prematurez es el uso de aminofilina, pero puede asociarse a efectos secundarios no deseables e incluso tóxicos, por lo que se requiere de un estudio aleatorizado y seguimiento para determinar la dosis óptima de la impregnación en infantes prematuros. Dado que no se cuenta con datos bibliográficos que sustenten las diferencias en niveles séricos terapéuticos así como en la presencia de efectos secundarios con las dosis propuestas en el estudio, se realizó una prueba piloto a fin de determinar las diferencias entre ambos grupos con lo que posteriormente se calcula el tamaño de la muestra.

Se asignó a los pacientes de manera aleatoria a uno de 2 grupos en relación a la dosis de impregnación con aminofilina grupo A 5 mg/kg/dosis, grupo B 8 mg/kg/dosis. Se midieron los niveles séricos de aminofilina a las 24 y 72 h pre y post dosis de la impregnación y se evaluó la presencia de los efectos secundarios atribuidos a su administración, y sus niveles séricos.

Nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles séricos alcanzados a las 24 y 72 hrs. predosis y postdosis. La dosis de impregnación con aminofilina a diferentes dosis de 5 y 8 mg/kg/dosis no presenta diferencias en cuanto a alcanzar niveles séricos terapéuticos y no se encontraron mayores efectos secundarios en relación a alguna de las dosis de manera significativa en la muestra del estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La aminofilina se usa para la prevención y el manejo de las apneas del prematuro o para prevenir la apneas posteriores a la extubación pero puede asociarse a problemas como: intolerancia a alimentación, taquicardia y hasta crisis convulsivas. Por lo que en el presente trabajo se comparó el uso de aminofilina a dos dosis terapéuticas valorando niveles séricos, respuesta al tratamiento y efectos secundarios.

JUSTIFICACION.

Una de las estrategias para el manejo de las apneas de la prematurez es el uso de aminofilina, pero puede asociarse a efectos secundarios no deseables e incluso tóxicos, por lo que se requiere de un amplio estudio aleatorizado con suficiente poder y seguimiento para determinar la dosis óptima de la impregnación en infantes prematuros.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Se define Apnea como una pausa en la respiración mayor de 20 segundos o una menor de 20 segundos y asociada con cianosis, marcada palidez, hipotonía o bradicardia. (NIH 1997). Las apneas pueden estar asociadas a: hipoxemia, inmadurez neuronal, sueño, anemia, fatiga de los músculos respiratorios, trastornos metabólicos, sepsis y postextubación (9). De acuerdo al nivel de afectación las apneas se dividen en: centrales (12-20%), obstructivas (10-25%), o mixtas (53-71%)(11) y se presentan de manera inversamente proporcional a la edad gestacional y madurez: virtualmente en todos los neonatos menores de 28 semanas, 50% en los de 30 a 32 semanas, y menos de 7% en los de 34 a 35 semanas. (10)

Se refiere que la recurrencia de apneas es común, también puede ser provocada o hacerse más severa si además se encuentran otros insultos adicionales tales como infecciones, hipoxemia, o patología intracraneal. Estos episodios de pérdida de respiración efectiva, pueden llevar a hipoxemia y bradicardia, la cual puede ser tan severa como para requerir resucitación incluyendo el uso de ventilación con presión positiva. (1)

Se han utilizado diferentes tratamientos para evitar o tratar estas alteraciones. Es recomendable hacer los siguientes planteamientos en cuanto a su tratamiento. 1.- Deben individualizarse de acuerdo a la causa: antibióticos para sepsis, glucosa para hipoglucemia, transfusión para anemia, etc. 2.- Evitar las causas precipitantes para apneas, como obstrucción de la vía nasofaríngea, vendaje ocular, sonda nasofaríngea, cambios rápidos de temperatura, flujos de aire directos a la cara. 3.- Oxígeno complementario o incremento de la concentración de oxígeno inspirado. 4.- Estimulación táctil y/o inhibidor de apneas. 5.- Metilxantinas: incrementan la sensibilidad al CO₂ del centro respiratorio y aumentan la ventilación minuto e incrementan la fuerza de contractilidad diafragmática. 6.- Cafeína: estimula la respuesta del centro respiratorio, incrementa el gasto cardíaco. 7.- Doxapram: agente respiratorio analéptico usado para apneas resistentes al tratamiento con metilxantinas, estimula los receptores carotídeos y los centros respiratorios de la médula. 8.- Presión Positiva Continua (CPAP) nasal o nasofaríngea: se indica en pacientes con apneas persistentes a pesar de tratamiento adecuado con metilxantinas. Se inicia con valores bajos de CPAP (4 a 5 cmH₂O); su utilidad se ha demostrado en apneas mixtas u obstructivas 9.- Ventilación Mecánica (VMI): se usa para aquellos pacientes que presentan apneas frecuentes asociadas a bradicardia marcada y/o desaturación de oxígeno arterial resistente a metilxantina y/o CPAP para evitar periodos de hipoxemia.

En cuanto a medicamentos los más utilizados son las metilxantinas, potentes estimulantes del sistema nervioso central con varios mecanismos de acción a nivel respiratorio. (8)

La Teofilina y Aminofilina son xantinas metiladas. La xantina por sí misma es una dioxipurina y es estructuralmente relacionada al ácido úrico. La solubilidad de metilxantinas es baja y se incrementa debido a la formación de complejos (usualmente 1:1) con una amplia variedad de compuestos. Los más notables de éstos compuestos son aquellos entre teofilina y etilenediamine (para formar aminofilina). (8)

Propiedades Farmacológicas.

Se han propuestos mecanismos de efectos fisiológicos y farmacológicos inducidos por xantinas, los cuales incluyen: 1. - Inhibición de fosfodiesterasa, incrementando así el AMPc, 2. - Efectos directos en la concentración intracelular de calcio, 3. - Efectos indirectos en concentraciones intracelulares de calcio vía hiperpolarización de la membrana celular, 4. - Desacoplamiento del incremento celular de calcio con los elementos celulares contráctiles, y 5. Antagonizando receptores de adenosina. (8)

En su farmacocinética se refieren concentraciones máximas en plasma a las 2 hrs. en su administración vía oral en ausencia de alimento, la cafeína es absorbida más rápidamente y sus concentraciones plasmáticas son alcanzadas en la primera hora. (8)

Las metilxantinas son distribuidas en todos los componentes corporales. La teofilina se une a las proteínas plasmáticas más que la cafeína y la fracción unida declina mientras incrementan las concentraciones de metilxantinas. La unión a las proteínas de teofilina es alrededor del 60%, pero se disminuye alrededor del 40% en los neonatos. Son eliminadas primariamente por metabolismo hepático. Menos del 5% son recuperadas en orina sin cambios. En prematuros su rango de eliminación es muy lento. La vida media promedio para cafeína es más de 50 hrs., mientras los valores promedios para teofilina obtenidos en varios estudios tienen un rango entre 20-36 hrs. (8) La vida media para aminofilina varía de acuerdo a las diferentes referencias bibliográficas y van en relación a la edad del paciente al momento de su administración. En RNPT de 3 a 15 días de vida extrauterina es de 30 hrs., y al alcanzar 25 a 57 días de vida hasta de 20 hrs. (12) Es referida en promedio de 20 hrs. en recién nacidos en general. La vida media de teofilina se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar. (8,13)

El rango de eliminación de teofilina es variado, reportándose 3.5 hrs. en niños pequeños, mientras los valores de 8 a 9 hrs. son típicos para adultos. La disposición de metilxantinas también es influida por otros agentes o enfermedades. Por ejemplo, el aclaramiento de teofilina es incrementado cerca del doble durante la administración de fenitoína o barbitúricos, así como cimetidina o macrólidos, agudo. (8)

Sus acciones farmacológicas a diferentes niveles son: (8)

- 1 Sistema Nervioso Central: La cafeína es un poderoso estimulante del sistema nervioso central, la teofilina lo es menos. Así, la cafeína es la xantina que suele emplearse en clínica por su acción central; sin embargo, la teofilina y amionofilina tienen también usos específicos como estimulantes respiratorios. A nivel de corteza cerebral estimulan toda la corteza, su principal acción es producir un flujo más rápido y claro de pensamientos y disminuir la somnolencia y la fatiga, además aumenta la actividad motora. A nivel de bulbo raquídeo estimulan los centros respiratorios, vasomotor y vagal del bulbo, además de sensibilizarlo al CO_2 y disminuir el umbral para el CO_2 . A nivel de médula a dosis grandes, aumentan la excitabilidad refleja y se ha reportado a nivel experimental que en animales, es posible producir convulsiones.
- 2 Aparato Cardiovascular: Afectan todo el aparato circulatorio. En corazón, las xantinas estimulan directamente el miocardio. Aumentan la fuerza de contracción, frecuencia y gasto cardíaco. En experimentos con animales este efecto inotrópico es acompañado por aumento en la duración del potencial de acción del músculo auricular. Pueden también estimular la liberación de catecolaminas. A nivel de vasos sanguíneos, pueden dilatar los vasos sanguíneos generales, los coronarios y pulmonares, sin embargo el aumento del gasto periférico en el hombre es de poca duración. En cuanto a la presión sanguínea hay efectos contrapuestos, por estimulación vasomotora central y la ejercida directamente en miocardio favoreciendo el aumento de la presión sanguínea. Por el contrario, la estimulación vagal central y la vasodilatación periférica favorecen el descenso de la presión sanguínea. A nivel de Musculatura Lisa, favorecen la vasodilatación, principalmente en bronquios. Sin embargo, la inyección de aminofilina, por vía intravenosa en el hombre produce disminución transitoria de la motilidad de intestino delgado y en el grueso.
- 3 Acciones Diuréticas: Todas las xantinas aumentan la producción de orina. La teofilina es el diurético xantínico más poderoso, pero su acción dura poco.

Como la intensidad de acciones difiere notablemente según la estructura anatómica donde se ejercen, una xantina es mas adecuada que otra para el efecto terapéutico que se desee lograr y tiene menos reacciones secundarias. (8)

La toxicología está vinculada con sus efectos clínicos. Los efectos se manifiestan principalmente en el sistema nervioso central y el aparato circulatorio. Al principio ocurre inquietud, irritabilidad y excitación. Son frecuentes taquicardia, hipertensión y extrasístoles por sus efectos a nivel cardiovascular.

Han sido adoptadas como un tratamiento común para las apneas del prematuro sin evaluación adecuada de su seguridad a corto y largo plazo. Las metilxantinas pudieran empeorar el daño tisular hipóxico en infantes prematuros; tal efecto perjudicial es poco probable que se detecte en estudios de cohorte en infantes de muy bajo peso, porque dichos infantes tienen un amplio espectro de factores de riesgo para eventos adversos, y debido a que muchos infantes han sido expuestos a metilxantinas de manera no controlada en los últimos 20 años.

Durante los últimos 25 años, las metilxantinas se han convertido en el tratamiento de elección para las apneas del prematuro en muchos hospitales alrededor del mundo; la teofilina y cafeína, están actualmente entre los medicamentos neonatales mas prescritos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se han realizado estudios en cuanto al uso de metilxantinas para tratamiento de apneas del prematuro (3) y la disminución de la necesidad de presión positiva para estos eventos, sin importantes eventos adversos. Se ha descrito la eficacia de metilxantinas (teofilina/aminofilina) en niños prematuros bajo ventilación en varios estudios de los cuales uno de los más representativos es el de Schmidt y cols (1) controlado, aleatorio donde estudió a 40 prematuros con manejo ventilatorio, edad gestacional de 24 a 34 semanas y una media de peso de 1422 g, 20 de los niños recibieron teofilina con una dosis de impregnación de 5 mg/kg y posteriormente una dosis de mantenimiento 1.25 mg/kg cada 6 hrs. Se tomaron y analizaron muestras de plasma por inmunoensayo, demostrando niveles séricos satisfactorios en todos los infantes a las 54 hrs. posteriores a la dosis de impregnación. Solamente se observaron efectos secundarios en 2 pacientes, en uno taquicardia (220 latidos por minuto), y el otro se encontraba irritable durante el tratamiento.

En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego Christine y cols (14) compararon dos dosis de impregnación de aminofilina a 6 y 8 mg/kg. Enrolaron 61 pacientes que pesaron menos de 1500 grs. al nacer, una vez que se tomó la decisión de manejo con administración de aminofilina, utilizando una dosis estándar de mantenimiento. Se tomaron niveles séricos de teofilina 8 hrs. después de la dosis de impregnación y previo a la 5ta dosis de mantenimiento. Sus resultados reportan que después de la dosis inicial de impregnación, el grupo de pacientes de 8 mg/kg alcanzó niveles recomendados (7-12 mcg/ml), mas frecuentemente que el grupo de impregnación a 6 mg/kg (39% vs 3%, $p = 0.002$). Niveles subsecuentes fueron similares entre los dos grupos. No hubo incremento de efectos secundarios con la dosis mayor de impregnación. Este estudio concluye que si se ha determinado el uso de aminofilina en terapia intravenosa, en infantes prematuros, el uso de una dosis de 8 mg/kg de impregnación parece ser una mejor opción, rápida y segura para alcanzar niveles séricos dentro de los rangos recomendados. Si embargo en este estudio llama la atención el hecho de que la monitorización de niveles sanguíneos del medicamento se haya hecho 8 h posteriores a la dosis de impregnación ya que su vida media de acuerdo a la farmacocinética es en promedio de 20 h en los recién nacidos. (8)

Otras revisiones indican que pueden ser efectivas en facilitar la extubación en algunos infantes y que estos son particularmente debidos en la reducción de la apnea postextubación (4).

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar si con la impregnación de aminofilina a dosis de 5 mg/kg se alcanzan niveles séricos terapéuticos para apneas de la prematuridad igual que con 8 mg/kg en pacientes menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 grs. de peso al nacer en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Determinar si con la dosis de impregnación de aminofilina de 5 mg/kg para las apneas de la prematuridad, los pacientes menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 grs. de peso al nacer presentan menos efectos secundarios que con 8 mg/kg.

HIPOTESIS.

1.- **H.** Se alcanzan niveles séricos terapéuticos para apneas de la prematuridad con la impregnación de aminofilina en paciente menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500grs. de peso al nacer por igual con 5 y 8 mg/kg/dosis.

Ha. Los niveles séricos terapéuticos de aminofilina para apneas de la prematuridad en paciente menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 grs. de peso al nacer no se alcanzan de igual manera con 5 y 8 mg/kg/dosis.

2.- **H.** Los efectos adversos con aminofilina se presentan con menor frecuencia con la impregnación a 5 mg/kg/dosis que con 8 mg/kg/dosis

Ha. Los efectos adversos con aminofilina no se presentan con menor frecuencia con la impregnación a 5 mg/kg/dosis que con 8 mg/kg/dosis.

MATERIAL Y METODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio de carácter experimental, prospectivo, doble ciego y analítico.

POBLACION DE ESTUDIO.

Universo. Recién nacidos menores de < 32 semanas de gestación y menor de 1500 g al nacer que ingresan a UCIN durante el periodo de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Recién nacidos con edad gestacional menor de 32 semanas de gestación y < 1500 g al nacer.
- 2.- Impregnación con aminofilina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- 1.- Pacientes con edad mayor de 32 semanas de gestación y mayores de 1500 g al nacer.
- 2.- Pacientes con sepsis neonatal.
- 3.- Pacientes con Hemorragia Intraventricular Grado III y IV.
- 4.- Pacientes a los que se esté administrando Fenobarbital, DFH, Cimetidina, Claritromicina y cualquier tipo de diurético
- 5.- Pacientes con datos clínicos de Congestión Pulmonar Aguda o Insuficiencia Cardíaca.

CRITERIO DE ELIMINACION.

- 1.- Pacientes que durante el tratamiento presentes diagnóstico de Enterocolitis Necrosante.

RECOLECCION DE DATOS.

Se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología a partir de Abril del 2005. Se realizó una prueba piloto a fin de determinar las diferencias entre ambos grupos con la que se calcula el tamaño de la muestra.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizaron medidas de tendencia central para la descripción de las variables. Para determinar las diferencias entre las variables cualitativas se realizó Chi cuadrada, y para las variables cuantitativas, t de student.

RESULTADOS.

Se asignó a los pacientes de manera aleatoria a uno de 2 grupos en relación a la dosis de impregnación con aminofilina grupo A = 5 mg/kg/dosis, grupo B = 8 mg/kg/dosis. Se midieron los niveles séricos de aminofilina a las 24 y 72 h pre y post dosis de la impregnación y se evaluó la presencia de los efectos secundarios atribuidos a su administración.

Las características generales de la población se presentan en la tabla 1.

El uso de aminofilina a dosis de impregnación de **5 mg/kg/dosis**, reportó niveles terapéuticos a las 24 h predosis en 6 pacientes del grupo A y en 4 pacientes los niveles séricos fueron mayores del rango terapéutico. En el mismo grupo, los niveles séricos, postdosis se alcanzaron en 7 pacientes y en 3 casos los niveles séricos se encontraron arriba del rango terapéutico.

A las 72 h los niveles predosis en 5 pacientes estuvieron dentro del rango terapéutico y en 5 fueron mayores del rango terapéutico. En el mismo grupo, los niveles postdosis se alcanzaron en 5 pacientes, mientras otros 5 se encontraban arriba del rango de los niveles terapéuticos.

En el grupo B (impregnación de aminofilina a **8 mg/kg/dosis**), se alcanzaron niveles séricos terapéuticos a las 24 h de impregnación predosis en 7 pacientes, en 3 pacientes los niveles se encontraban por arriba del nivel terapéutico. En este mismo grupo los niveles postdosis se alcanzaron en 6 pacientes y 4 pacientes alcanzaron niveles mayores a los terapéuticos.

A las 72 h se alcanzaron niveles séricos terapéuticos predosis en 3 de los 10 pacientes, en 6 se encontraban por arriba del nivel terapéutico. Los niveles terapéuticos postdosis se alcanzaron en 2 de los 10 pacientes, y en 7 los niveles fueron mayores a los terapéuticos.

Los niveles séricos así como su análisis estadístico se resumen en la tabla 2.

La distribución de los efectos secundarios mas frecuentes en ambos grupos se ilustra en la tabla 3.

DISCUSION.

Los resultados presentados en este trabajo son sólo del estudio piloto que se realizó para poder determinar el tamaño de la muestra necesario para demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con diferentes dosis de impregnación de aminofilina.

Nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles séricos pre y postdosis a las 24 h de la impregnación ni a las 72 , lo que contrasta con lo reportado por Christine y cols (14) en un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego donde compararon dos dosis de impregnación de aminofilina a 6 y 8 mg/kg; a 61 (A n= 25 B n= 36) en pacientes de menos de 1500 grs. al nacer. Les tomaron niveles séricos de teofilina 8 hrs. después de la impregnación y previo a la 5ta dosis de mantenimiento. Sus resultados reportan que después de la dosis de impregnación, el grupo de pacientes de 8 mg/kg alcanzó los niveles recomendados (7-12 mcg/ml) mas frecuentemente que el grupo de impregnación a 6 mg/kg (39% vs. 3%, $p = 0.002$). Los niveles subsecuentes fueron similares entre los dos grupos, semejante a lo que ocurre en nuestros resultados. No hubo incremento de efectos secundarios con la dosis mayor de impregnación, también de acuerdo a los resultados de nuestro estudio. Este estudio concluye que en infantes prematuros, el uso de una dosis de 8 mg/kg de impregnación parece ser una mejor opción, rápida y segura para alcanzar niveles séricos dentro de los rangos recomendados. Sin embargo llama la atención el hecho de que la monitorización de niveles sanguíneos del medicamento se haya hecho 8 h posteriores a la dosis de impregnación ya que su vida media de acuerdo a la farmacocinética es en promedio de 20 h en los recién nacidos prematuros lo que puede contribuir a que los niveles reportados sean mayores que los nuestros cuantificados a las 24 h y aunque la población analizada en ambos estudios es muy similar, la "n" difiere considerablemente lo que puede también estar ocasionando las diferencias en cuanto a los niveles séricos.

CONCLUSIONES.

La impregnación con aminofilina a dosis diferentes 5 y 8 mg/kg/dosis, no presenta diferencias en cuanto alcanzar niveles séricos terapéuticos, y no se encontraron mayores efectos secundarios, sin embargo la población en ésta prueba piloto es pequeña para determinar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que para lograr el objetivo con verdadero valor estadístico deberá continuarse el estudio hasta lograr reunir los resultados de la muestra calculada con un valor de $p = 0.05$ y potencia de .90 que es de 89 pacientes en cada grupo.

APENDICES.

Tabla 1. Características Generales de la Población.

	GRUPO A n = 10	GRUPO B n = 10
SEXO (F/M)	40% / 60%	40% / 60%
PESO¹ (g)	972.6	998.25
EDAD GESTACIONAL¹ (semanas)	28.1	29.4
TROFISMO*	H= 10 % E= 30 % h= 40 %	H= 0 % E= 40 % h= 60 %

1: Promedio * H= hipertrófico, E= eutrófico, h= hipotrófico.

Tabla 2. Niveles séricos de aminofilina.

Horario	Grupo A	Grupo B	t de student	p
24h (mg/dL)* Predosis	7.22	7.32	0.71	0.94
Postdosis	8.47	7.74	0.56	0.58
72h (mg/dL)* Predosis	8.04	7.37	0.48	0.63
Postdosis	8.86	7.88	0.54	0.58

* Promedio

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 3. Distribución de los principales efectos secundarios.

Efecto	Grupo A n=10	Grupo B n=10	χ^2	<i>p</i>
Apnea*	2	0	0.72	0.59
Taquicardia	2	3	0.47	0.53
Poliuria*	0	3	0.21	0.06
Distensión abdominal*	0	3	0.21	0.06

* Prueba exacta de Fisher.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.

1. Schmidt B. Methylxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway. *J Pediatr* 1995, 8:123-28.
2. Schmidt B. Should we be concerned about the safety of Methylxanthine Therapy in Premature Infants. *The J Pediatr* 1999, 12:232-7.
3. Henderson/Smart, David; Steer, P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2004, vol 1.
4. Henderson/Smart, David; Steer, P. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. *The Cochrane Library*. 1987.
5. Speer, PA; Henderson D. Caffeine versus Theophylline for apnea in preterm infants. *The Cochrane Library*. 2003.
6. David J Goodman A, Ray P, Ballard R, Clyman R. Theophylline treatment. *Pediatrics* 1997, 22: 684-88.
7. Rose M Faix R, Nicks J, and Grasela T. Efficacy of theophylline for prevention of postextubation respiratory failure in very low birth weight infants. *J Perinat* 1997, 12:187-94.
8. Serafin W. Drogas y tratamiento para el asma. En: Goodman y Guilman, editors. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica*. NuevaYork: Mc Graw Hill eds 5ta ed, 2000: 672 – 9.
9. Jasso. Enfermedades respiratorias. En: *Neonatología Práctica*. Editorial Interamericana, 4ta edición. 1999:429-34.
10. Normas y procedimientos en neonatología. INPer. 2003.
11. Rodríguez B. Apneas del Prematuro. En: *Manual de Neonatología*. Universidad Autónoma de Nuevo León .Nuevo León: Editorial UAN. 2da ed, 1990: 345-8.
12. Taketomo C et al. En: *Pediatric Dosage Handbook*. Nueva York: Mc Graw Hill eds 5ta ed, 2001: 1998-99.
13. Siberry G, Iannone R. *Manual Harriet Lane de Pediatría*. St Louis: Mosby; 2000 625-6
14. Hochwald C, Kennedy K, Chang J, Moya F. A randomized, controlled, double-blinded trial comparing two loading doses of aminophylline. *J Perinat* 2002, 22: 275-78.