



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**“COMPARACIÓN DE 2 DOSIS DE IMPREGNACIÓN CON
AMINOFILINA PARA LA PREVENCIÓN DE LAS APNEAS
DE LA PREMATUREZ EN RECIÉN NACIDOS MENORES
DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN Y 1500 G. DE PESO AL
NACER”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DR. JUAN ALFONSO LÓPEZ DE LA ROSA

DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ
TUTOR DE TESIS



MÉXICO, D. F. 2006



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.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“ COMPARACIÓN DE 2 DOSIS DE IMPREGNACIÓN CON
AMINOFILINA PARA LA PREVENCIÓN DE LAS APNEAS
DE LA PREMATUREZ EN RECIÉN NACIDOS MENORES
DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN
Y 1500 G. DE PESO AL NACER ”**

**DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA. GUADALUPE CORDERO GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS**



INDICE

RESUMEN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACIÓN	6
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	7
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
CONCLUSION	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27
ANEXOS	28



RESUMEN

La aminofilina se usa para la prevención y el manejo de las apneas del prematuro o para prevenir las apneas que se presentan posterior a la extubación pero puede asociarse a problemas como: intolerancia a la 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. Las apneas pueden estar asociadas a hipoxemia, inmadurez neuronal, sueño de movimientos oculares rápidos, anemia, fatiga de los músculos respiratorios, trastornos metabólicos, sepsis y otros. Una de las estrategias para el manejo de las apneas de la prematurez es el uso de la aminofilina, pero, como ya se menciono previamente, puede asociarse a efectos secundarios no deseables e incluso tóxicos, por lo que se requiere de un estudio aleatorizado para determinar si con la dosis de impregnación de 5 mg de aminofilina se alcanzan concentraciones terapéuticas (6 – 12 mgcm/ml) de igual forma que con la dosis de 8 mg y con menor porcentaje de efectos secundarios. Dado que no se cuentan con datos bibliográficos que sustenten la diferencia en concentraciones séricas

Los pacientes se asignaron de una manera aleatoria a uno de los dos grupos de estudio, en relación a la dosis de impregnación con aminofilina (Grupo A 5 mg/kg y Grupo B 8 mg/kg). Se midieron y compararon las concentraciones séricas de aminofilina a las 24 horas y 72 horas (pre y postdosis) después de la impregnación, y la diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron concentraciones séricas infraterapéuticas, terapéuticas y supraterapéuticas. Además se evaluó la presencia de efectos secundarios y la diferencia en el porcentaje de presentación entre los dos grupos del estudio.

Los resultados del estudio no demostraron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en las concentraciones séricas a las 72 horas con las diferentes dosis de impregnación. Pero sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron concentraciones séricas terapéuticas y supraterapéuticas entre ambos grupos a las



72 horas ($p < 0.05$, RR 1.6 IC 95 % 1.1 - 2.4).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la presencia de efectos secundarios, con mayor porcentaje en el Grupo B (Taquicardia RR 2.0 IC 95% 1.4 - 2.9, Irritabilidad RR 1.4 IC 95 % 1.0 - 1.8, Poliuria RR 1.4 IC 95 % 1.0 - 1.9, Hiperreflexia RR 1.2 IC 95% 1.0 - 1.3, Distensión Abdominal RR 1.0 IC 95% 1.0 - 1.1). Además no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) en la presencia de apneas (Grupo A 18.6 % vs Grupo B 16.4 %).

Con base en estos resultados concluimos que no existe diferencia en alcanzar concentraciones séricas terapéuticas entre las dos dosis de impregnación de aminofilina y si un mayor riesgo de alcanzar concentraciones supraterapéuticas, mayor incidencia de efectos colaterales con la dosis de 8 mg/kg y sin diferencia en la presentación de apneas postextubación; por lo que se recomienda la dosis de 5 mg/kg como dosis de impregnación de aminofilina para la profilaxis de apneas del prematuro en los recién nacidos con intubación orotraqueal.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aminofilina se usa para la prevención y el manejo de las apneas del prematuro o posteriores a la extubación Sin embargo puede asociarse a efectos indeseables como intolerancia a alimentación, poliuria, taquicardia, irritabilidad y crisis convulsivas, los cuales se relacionan con las dosis utilizadas y los niveles alcanzados en sangre. En los recién nacidos prematuros se han utilizado como dosis de impregnación para alcanzar niveles terapéuticos en menos tiempo 4 a 8 mg/kg, sin que contemos con evidencia que nos permita conocer cual es el mejor esquema para alcanzar concentraciones terapéuticas (6 – 12 mcg/mL) con la menor posibilidad de efectos secundarios indeseables, por lo que en el presente trabajo se compararon dos diferentes dosis de impregnación valorando concentraciones séricas, respuesta al tratamiento y efectos secundarios.

JUSTIFICACIÓN

El uso de aminofilina, para el manejo de las apneas de la prematurez 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 BIBLIOGRÁFICOS

Se define Apnea como una pausa en la respiración mayor de 20 segundos o una menor de 20 segundos 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 (1). De acuerdo al nivel de afectación las apneas se dividen en: centrales (12-20%), obstructivas (10-25%), o mixtas (53-71%)(2) 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.(3-4).

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.- Doxapram: agente respiratorio analéptico usado para apneas resistentes al tratamiento con metilxantinas, estimula los receptores carotídeos y los centros respiratorios de la médula oblongada. 7.- 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. 10.- 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.⁽⁵⁾

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 estos compuestos es aquella entre teofilina y etilenediamine (para formar aminofilina).⁽⁵⁾

Propiedades Farmacológicas.

Se han propuestos mecanismos de efectos fisiológicos y farmacológicos inducidos por xantinas, los cuales incluyen: 1. - Inhibición de la fosfodiesterasa, incrementando así el AMPc, 2. - Efectos directos en la concentración intracelular de calcio (sarcolema), 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 inespecíficamente los receptores de adenosina.⁽⁵⁾

En su farmacocinética se refieren concentraciones máximas en plasma a las 2 h 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.⁽⁵⁾

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 mas de 50 h, mientras los valores promedios para teofilina obtenidos en varios estudios tienen un rango entre 20-36 hrs. (5) 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 h, y al alcanzar 25 a 57 días de vida hasta de 15 a 20 h.(6). Es referida en promedio de 20 h en recién nacidos en general. La vida media de teofilina se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar. (5,7).

El rango de eliminación de teofilina es variado, reportándose 3.5 h en niños pequeños, mientras los valores de 8 a 9 h 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 aguda de fenitoína o barbitúricos, así como cimetidina o macrólidos. (5)

Sus acciones farmacológicas a diferentes niveles son: (5)

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 aminofilina 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 CO₂ y disminuir el umbral para el CO₂. 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.

Aparato Cardiovascular: Afectan todo el aparato circulatorio. En corazón, las xantinas estimulan directamente el miocardio. Aumentan la fuerza de contracción, frecuencia y gasto cardiaco. 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 dilatación, 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.

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 desea lograr y tiene menos reacciones secundarias. (5)

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.

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 (8) y la disminución de la necesidad de presión positiva para estos eventos, uno de los más representativos es el de Schmidt y cols (4) 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 h 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 (9) compararon dos dosis de impregnación de aminofilina a 6 y 8 mg/kg. Incluyeron 61 pacientes que pesaron menos de 1500 g al nacer. Se tomaron niveles séricos de teofilina 8 h 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.

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 (10).



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones séricas con 2 diferentes dosis de impregnación con aminofilina, de 5 mg/kg y 8 mg/kg, para las apneas de la prematurez en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 grs. de peso al nacer.

OBJETIVOS PARTICULARES

Determinar la presencia de efectos secundarios en los diferentes grupos de impregnación de aminofilina (5 mg/kg y 8 mg/kg) en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 grs. de peso al nacer.



HIPÓTESIS

H1: “Se alcanzan concentraciones séricas terapéuticas de aminofilina para apneas de la prematuridad (6 – 12 mcgm/ml) en paciente menores de 32 semanas de gestación y menores de 1,500 g. de peso al nacer, de igual forma con la impregnación a 5 que a 8 mg/kg/dosis.”

H2: “Los efectos adversos con aminofilina se presentan en menor porcentaje con la dosis de impregnación a 5 mg/kg/dosis que con la de 8 mg/kg/dosis”



MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

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

UNIVERSO

Recién nacidos prematuros en el Instituto Nacional de Perinatología.

POBLACION DE ESTUDIO

Recién Prematuros menores de 32 semanas de gestación y menores de 1500 g al nacer.

MÉTODOS DE MUESTREO

Se aleatorizó a los pacientes menores de 32 semanas de gestación de menores de 1500 g al nacimiento a recibir impregnación con aminofilina a uno de 2 grupos A = 5 mg/kg/dosis y b= 8 mg/kg/dosis. Se tomaron muestras de sangre venosa (0.5 ml) a través del catéter umbilical o por punción venosa periférica a las 24 y 72 horas (predosis y postdosis) después de la impregnación. La determinación de las concentraciones séricas se realizó en el laboratorio de farmacología del INPer por un especialista que desconocía la dosis de impregnación utilizada por medio de inmunoanálisis enzimático homogéneo (Emit 2000^R Theophylline Assay) en el equipo Viva^R de Dude Bhering^R, que cuenta con una sensibilidad de 0.75 microgramos/ml, que representa la mínima concentración mensurable de teofilina que puede distinguirse de 0 microgramos/ml con un nivel de confianza del 95 %. Desde el inicio del tratamiento y durante los primeros 5 días se evaluó a los pacientes respecto a la presencia de efectos secundarios .



CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos con edad gestacional menor de 32 semanas de gestación y < 1500 g de peso al nacer que requirieron impregnación con aminofilina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Hijos de madres con corioamnioitis.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que durante el tratamiento desarrollaran Enterocolitis Necrosante.
- Pacientes con sepsis neonatal.
- Pacientes con Hemorragia Intraventricular Grado III y IV.
- Pacientes a los que se administraba Fenobarbital, DFH, Cimetidina, Claritromicina y cualquier tipo de diurético.
- Pacientes con datos clínicos de Congestión Pulmonar Aguda o Insuficiencia Cardíaca o Renal.



VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

Niveles séricos de aminofilina 24 h y 72 h post-impregnación:

Definición: cuantificación a las 24 y 72 hrs post-impregnación en mcg/dl de la cantidad de aminofilina medida en suero por inmunoensayo enzimático.

Categoría: cuantitativa.

Escala: continua

Unidad de Medición: microgramos/ml.

Plan de análisis: media, desviación estándar, t de Student y cálculo de riesgo relativo

VARIABLE INDEPENDIENTE

Dosis de impregnación de aminofilina:

Definición: cantidad en mg de aminofilina administrada al paciente en bolo en su primera dosis del medicamento.

Categoría: Cuantitativa

Escala: De intervalo.

Unidad de Medición: A = 5 mg/kg/dosis B = 8 mg/ kg/ dosis.

Plan de análisis: frecuencias



VARIABLES INTERCURRENTES

1. **Sexo:**

Definición: condición biológica que define al individuo en varón ó hembra.

Categoría: cualitativa

Escala: nominal.

Unidad de Medición: 1 = Femenino 2 = Masculino

Plan de análisis: Proporción.

2. **Peso:**

Definición: cuantificación en gramos de la masa corporal del paciente. Categoría: cuantitativa.

Escala: continúa

Unidad de Medición: gramos

Plan de análisis: Promedio, desviación estándar.

3. **Trofismo:**

Definición: relación del peso y edad gestacional del paciente al nacer

Categoría: cualitativa

Escala: ordinal.

Unidad de Medición: hipotrófico, eutrófico, hipertrófico

Plan de análisis: Porcentajes.



4. Edad gestacional por FUM:

Definición: Semanas de amenorrea de la madre al momento del nacimiento de acuerdo a la fecha de última menstruación.

Categoría: Cuantitativa.

Escala: Intervalo

Unidad de Medición: Semanas de amenorrea.

Plan de análisis: mediana, desviación estándar.

5. Apneas:

Definición: ausencia de esfuerzo respiratorio por 20 segundos ó menos cuando se acompaña de palidez, bradicardia ó desaturación.

Categoría: cualitativa

Escala: nominal:

Unidad de Medición: 1 presente 2 ausente

Plan de análisis: Porcentajes.



EFEKTOS COLATERALES

- Categoría: cualitativa.
- Escala: nominal:
- Unidad de Medición: 1 presente 2 ausente
- Plan de análisis: porcentajes.

TAQUICARDIA

Definición: Frecuencia cardíaca mayor de 182 latidos por minuto ⁽¹³⁾

INTOLERANCIA A LA ALIMENTACION

Definición: presencia de vómito, distensión abdominal mayor de 2 cm ó residuo gástrico mayor del 30% por toma.

HIPERREFLEXIA OSTEOTENDINOSA

Definición: reflejos osteotendinosos cualitativamente aumentados.

CRISIS CONVULSIVAS

Definición: movimientos musculares incoordinados e incontrolables producidos por descarga paroxística originada en la corteza cerebral..

IRRITABILIDAD:

Definición: reacción aun sin estimulación con llanto incontrolable y movimientos exagerados.

POLIURIA:

Definición: diuresis por hora mayor de 5 ml por kilo/hora.



PROCEDIMIENTO

Mediante una Tabla de Números Aleatorios los pacientes se asignaron a uno de los diferentes grupos del estudio: GRUPO A Impregnación a 5 mg.kg.dosis, y, GRUPO B Impregnación a 8 mg.kg.dosis, de aminofilina. En ambos casos se cuantificaron los niveles séricos de aminofilina pre y postdosis a las 24 h y 72 h posteriores a la dosis de impregnación y se anotó en la hoja de recolección de datos la presencia de efectos colaterales desde el momento de la impregnación hasta 5 días después.

Para la asignación aleatoria del estudio se realizó un listado por una persona ajena al protocolo mediante una tabla de números aleatorios. La lista estuvo en manos de una persona que no participa en el estudio y cada vez que ingreso un recién nacido que cumplía con los criterios de inclusión y no tenía de exclusión, esta persona fué la encargada de indicar a la enfermera del paciente la dosis correspondiente (5 u 8 mg/kg) de aminofilina, asegurando con esto que los investigadores principales no conocían la dosis que cada paciente estaba recibiendo.

RECOLECCION DE DATOS

Se diseñó una hoja de captura de datos para la recolección de la información la cual posteriormente fue transferida a una base de datos. Ver Anexo 1.

PLAN DE ANÁLISIS

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



ASPECTOS ÉTICOS

Fue una investigación con riesgo mayor al mínimo y se obtuvo la firma de consentimiento informado por parte de los padres ó responsables legales de los pacientes. Ver Anexo 2.



RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

En la Tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de estudio: A = impregnación 5 mg/kg y B = impregnación 8 mg/kg, donde se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, peso, edad gestacional y trefismo.

PACIENTES ALEATORIZADOS Y ANALIZADOS

Se aleatorizaron un total 161 pacientes, de los cuales 80 pacientes se asignaron al grupo A y 81 al B. Se excluyeron 5 pacientes del grupo A (6.2 %) y 8 pacientes del grupo B (9.8 %) antes de completar 24 horas posteriores a la dosis de impregnación, y fueron excluidos 5 pacientes del Grupo A (6.2 %) y 5 pacientes del Grupo B (6.1 %) antes de completar 72 horas después de la dosis de impregnación. Tabla 2

EFFECTOS COLATERALES

Dentro de los efectos colaterales se observó Taquicardia en el 33 % de los pacientes del grupo A y 67.1 % en los pacientes del grupo B (RR 2.0 IC 95% 1.4 – 2.9), irritabilidad en 26.6 % de los pacientes del grupo A vs 47.9 % de los pacientes del grupo B (RR 1.4 IC 95% 1.0 – 1.8), hiperreflexia en 5.3 % de los pacientes del grupo A vs 16 % de los pacientes del Grupo B (RR 1.2, IC 95% 1.0 – 1.3), poliuria en 33.3 % de los pacientes del Grupo A vs 53.4 % de los pacientes del Grupo B (RR 1.4 IC 95% 1.0 – 1.9) distensión abdominal en ningún paciente del grupo A y en 8.2 % de los pacientes del Grupo B. Encontrándose en todos los casos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). No se presentó diferencia



estadísticamente significativa en la presencia de vomito y en ningún paciente presentó crisis convulsivas. Tabla 3

La Presencia de Apneas se presento en 18.6 % de los pacientes del grupo A y en 16.4 % de los pacientes del grupo B, sin diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Tabla 3

CONCENTRACIONES SERICAS

Se evaluaron las concentraciones séricas pre y postdosis a las 24 y 72 horas posteriores a la impregnación y aunque en ambos grupos se alcanzaron concentraciones terapéuticas se observó una diferencia estadísticamente significativa en la media de las concentraciones entre los grupos A y B con un valor de $p < 0.05$. Tabla 4.

CONCENTRACIONES TERAPEUTICAS, INFRA Y SUPRATERAPEUTICAS

Se evaluaron las concentraciones séricas para compararlas según lo descrito en la literatura: en rango terapéutico (6- 12 mcg/ml), infraterapéutico (< 6 mcg/ml) y supraterapéutico (> 12 mcg/ml), en las tomas de pre y postdosis a las 24 y 72 horas después de la dosis de impregnación.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el porcentaje de pacientes que alcanzaron concentraciones terapéuticas en la predosis de 24 horas (Grupo A 50.6 % vs 70 % Grupo B) e infraterapéuticas en la predosis de 24 horas (Grupo A 49.3 % vs 28.5 Grupo B). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el resto de las evaluaciones

A las 72 horas los pacientes del Grupo B presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el porcentaje de pacientes que alcanzaron concentraciones supraterapéuticas en la postdosis a las 72 horas de impregnación (Grupo A 28.4% vs Grupo B 51.4%) con un mayor riesgo de intoxicación (RR de 1.6 IC 95% 1.1 – 2.4).Tabla 5



DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que las poblaciones en de estudio son homogéneas en sus características. Al evaluarse la presencia de efectos colaterales se observó una diferencia estadísticamente significativa en la dosis de impregnación a 8 mg con respecto a la de 5 mg de aminofilina. Por lo que a pesar de existir una diferencia en las concentraciones medias evaluadas a las 24 y 72 horas posteriores a la dosis de impregnación, no se justifica la dosis de 8 mg ya que no existió diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles terapéuticos en la postdosis a las 24 horas (72 % y 78 % en los Grupos A y B respectivamente), y según lo reportado en la literatura con esto se logra prevenir hasta el 72% de los episodios de apneas de la prematurez⁽¹¹⁾. En cambio si se observó diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con niveles supratrapéuticos en la postdosis a la 72 horas (28.4 % Grupo A vs 51.4 % Grupo B, RR1.6, IC 95% 1.1 – 2.4) así como en la presencia de efectos secundarios, lo que concuerda con lo reportado en la literatura respecto a que con niveles mayores a 13 mcgm/ml se tiene mayor riesgo de efectos cardiovasculares⁽¹²⁾. Además no se justifica el uso de aminofilina a 8 mg/kg como dosis de impregnación por el hecho de que la presencia de apneas entre ambos grupos no presento una diferencia estadísticamente significativa.

La diferencias en las concentraciones medias y su desviación estándar en los grupos evaluados puede ser debida a que en la primera semana de vida los pacientes tienen una gran variabilidad interindividual en la farmacocinética de aminofilina, con una variabilidad en la depuración de aminofilina del 56% y en el volumen de distribución del 47%⁽¹²⁾ por lo que es difícil predecir las concentraciones de la droga con el mismo grado de certeza que en otras poblaciones. En base a estos datos se debe siempre evaluar a cada paciente aun con la dosis de 5 mg/kg, ya que existen reportes que aun con esta dosis los pacientes presentan un aumento en su tasa metabólica, con un aumento en el gasto de energía de 15 Kjouls/kg/día⁽¹³⁾



CONCLUSION

La impregnación con aminofilina a dosis diferentes de 5 y 8 mg no mostro diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzan niveles terapéuticos ($p < 0.05$) a las 72 horas de la dosis de impregnación y si presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en cuanto a la presencia de efectos secundarios, con mayor riesgo para el grupo de impregnación a 8 mg; además no se presento diferencia en la presencia de apneas entre ambos grupos por lo que de no se obtiene mayor beneficio con la dosis de 8 mg/kg y se sugiere utilizar la dosis de 5 mg/kg como dosis de impregnación.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Jasso. Enfermedades respiratorias. En: Neonatología Práctica. Editorial Interamericana, 4ta edición. 1999:429-34
2. Rodríguez B. Apneas del Prematuro. En: Manual de Neonatología. Universidad Autónoma de Nuevo León .Nuevo León: Editorial UAN. 2da ed., 1990: 345-8.
3. Normas y procedimientos en neonatología. INPer. Edición 2003, Capitulo 14, pag 247.
4. Schmidt B. Methilxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway. J Pediatr 1995, 8:123-28.
5. Serafin W. Drogas y tratamiento para el asma. En: Goodman y Guilman, editors. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica. NuevaYork: Mc Graw Hill, 5ta ed, 2000: 672 – 9 .
6. Taketomo C et al. En: Pediatric Dosage Handbook. Nueva York: Mc Graw Hill eds. 5ta ed, 2001: 1998-99.
7. Siberry G, Iannone R. Manual Harriet Lane de Pediatría. St Louis: Mosby; 2000 625-6
8. Henderson-Smart D, Steer P. Methylxantine treatment for apnea in preterm infants. The Chocrane Library, 23 July 2001, Issue 3.
9. 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.
10. 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.
11. Muttit S. The doses response of theophylline in the treatment of apnea of prematurity. Pediatrics, 1990,116; 684-693.
12. The pharmacokinetic of theophylline in premature neonates during the first few days. Therapeutic Drug Monitor 1999, 21 (6):598-604
13. Carnielli V, Verlato, Benini F, Rossi K, Cavedagni M, Filippone M., Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F39-43



ANEXOS

TABLA1. CARACTERISTICAS DE AMBOS GRUPOS

CARACTERISTICAS	GRUPO A (5 mg/do) (n 75)	GRUPO B (8 mg/do) (n 73)	VALOR p*
SEXO			
MASCULINO	35 (46 %)	35 (48 %)	NS (0.50)
FEMENINO	40 (54 %)	38 (52 %)	
EDAD GESTACIONAL (SDG)	29.4 (+/- 1.6)	29.5 (+/- 1.7)	NS (0.85)
PESO (g)	1045 (+/- 215 %)	1050 (+/- 220 %)	NS (0.33)
TROFISMO			
HIPOTROFICO	45 (60 %)	42 (58 %)	NS (0.44)
EUTROFICO	30 (40 %)	31 (42 %)	

*la significancia estadística se considero con un valor de $p < 0.05$.
Chi cuadrada.



TABLA 2. PACIENTES ALEATORIZADOS Y ANALIZADOS

	GRUPO A (5 mg/do) (n 75)	GRUPO B (8 mg/do) (n 73)	TOTAL
PACIENTES ALEATORIZADOS	80	81	161
PACIENTES ANALIZADOS 24 H	75	73	148
PACIENTES EXCLUIDOS 24 H	5 (6.2 %)	8 (9.8 %)	13
• ECN	2	1	3
• DOPAMINA	3	5	8
• USO FUROSEMIDE	0	2	2
PACIENTES ANALIZADOS	70	68	138
PACIENTES EXCLUIDOS	5 (6.2 %)	5 (6.1 %)	10
• FUROSEMIDE	2	0	2
• DOPAMINA	1	0	1
• CONCENTRACIONES SUPRATERAPEUTICAS	2	5	7

TABLA 3. PRESENCIA DE APNEA Y EFECTOS COLATERALES EN AMBOS GRUPOS

EFFECTOS COLATERALES	GRUPO A (5 mg/do) (n 75)	GRUPO B (8 mg/do) (n 73)	VALOR p*	RR	IC 95 %
APNEA	14 (18.6 %)	12 (16.4 %)	0.44	0.9	(0.8 - 1.1)
TAQUICARDIA	25 (33.3 %)	49 (67.1 %)	0.00	2.0	(1.4 - 2.9)
IRRITABILIDAD	20 (26.6 %)	35 (47.9 %)	0.006	1.4	(1.0 - 1.8)
HIPERREFLEXIA	4 (5.3 %)	16 (21.9 %)	0.003	1.2	(1.0 - 1.3)
DIST. ABDOMINAL	0 (0 %)	6 (8.2 %)	0.013	1.0	(1.0 - 1.1)
VOMITO	0 (0 %)	1 (1.3 %)	0.493	1.0	(0.98 - 1.0)
POLIURIA	25 (33.3 %)	39 (53.4 %)	0.011	1.4	(1.0 - 1.9)
CRISIS CONVULSIVAS	0 (0 %)	0 (0 %)			

* p < 0.05
Chi cuadrada.

**TABLA 4. COMPARACION DE CONCENTRACIONES SERICAS
EN AMBOS GRUPOS**

	GRUPOS (mg/kg)	n	MEDIA mcg/ml	DESVIACION ESTANDAR (+/-)	VALOR P*
PREDOSIS 24 h	5 mg	75	6.3	2.1	0.022
	8 mg	73	7.1	2.1	
POSTDOSIS 24 h	5 mg	75	7.7	2.2	0.012
	8 mg	73	8.8	2.5	
PREDOSIS 72 h	5 mg	70	8.9	3.0	0.006
	8 mg	68	10.4	3.1	
POSTDOSIS 72 h	5 mg	70	10.6	3.3	0.011
	8 mg	68	12.1	3.3	

* p < 0.05

Se realizó prueba t student para muestras independientes



TABLA 5. COMPARACION DE CONCENTRACIONES SERICAS

TOMA MUESTRA	GRUPOS (DOSIS IMPREGNACION)	CONCENTRACIONES SERICAS TERAPEUTICAS (6 - 12 mcg)	CONCENTRACIONES SERICAS INFRATERAPEUTICAS (<6 mcg)	Valor p RR (IC 95%)	CONCENTRACIONES SERICAS SUPRATERAPEUTICA (>12 mcg)	Valor p RR (IC 95%)
PREDOSIS 24 h	5 mg (n 75)	n 38 (50.6 %)	n 37 (49.3 %)	0.008	n 0 (0 %)	0.57
	8 mg (n 73)	n 51 (70 %)	n 21 (28.5 %)	1.5 (1.1-2.3)	n 1 (1.3%)	
POSTDOSIS 24 h	5 mg (n 75)	n 54 (72 %)	n 19 (26 %)	NS 0.088	n 2 (2.6 %)	0.26
	8 mg (n 73)	n 57 (78 %)	n 11 (15 %)		n 5 (7 %)	
PREDOSIS 72 h	5 mg (n 70)	n 49 (70 %)	n 11 (16 %)	NS 0.10	n 10 (14 %)	0.13
	8 mg (n 68)	n 46 (68 %)	n 5 (7 %)		n 17 (25 %)	
POSTDOSIS 72 h	5 mg (n 70)	n 48 (68.6 %)	n 2 (2.8 %)	NS 0.67	n 20 (28.4 %)	0.004
	8 mg (n 68)	n 31 (45.6 %)	n 2 (3.0 %)		n 35 (51.4 %)	

*p < 0.05

Se realizó prueba t de student para muestras independientes



ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro: _____

No. De paciente: _____

Hora de administración de medicamento: _____

DATOS DEL RECIEN NACIDO:

Fecha de nacimiento: _____

Sexo: Femenino _____ Masculino: _____

Edad gestacional: _____ FUM _____

Capurro: _____

Somatometría: Peso: _____ Talla: _____

Tropismo:

Eutrófico: _____ Hipotrófico _____ Hipertrófico: _____

Previos a la administración de la dosis de impregnación.

Signos vitales: FC _____ FR _____ Temperatura _____.

Efectos	5 mg/kg	8 mg/kg
Apneas		
Taquicardia		
Irritabilidad		
Hiperreflexia OT		
Distensión abdominal > 2 cm		
Vómitos.		
Residuo gástrico > 30%		
Poliuria		
Crisis Convulsivas.		

Niveles Aminofilina 24 h PREDOSIS _____ POSTDOSIS _____

Niveles Aminofilina 72 h PREDOSIS _____ POSTDOSIS _____



ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado Padre/Madre P R E S E N T E.

En el Instituto Nacional de Perinatología, estamos realizando un estudio con recién nacidos quienes pesaron menos de 1500 g y que nacieron con una edad gestacional menor a 32 semanas de gestación, a los cuales se les administra un medicamento llamado aminofilina, el cual se usa para la prevención y el manejo de las apneas del prematuro o para prevenir la apneas posteriores al retiro del ventilador que le asiste (extubación) pero puede asociarse a problemas como: intolerancia a alimentación, (aumento en la frecuencia cardiaca) taquicardia y hasta crisis convulsivas. Por lo que en el presente trabajo se comparará el uso de aminofilina a dos dosis terapéuticas valorando niveles en sangre (séricos, respuesta al tratamiento y efectos secundarios).

La Apnea del Prematuro se define como una pausa en la respiración mayor de 20 segundos o una menor de 20 segundos y asociada con coloración azulada (cianosis), marcada palidez, flacidez muscular (hipotonía) o disminución en la frecuencia cardiaca (bradicardia). Si los pacientes presentan este tipo de síntomas tienen el riesgo de presentar complicaciones en su desarrollo secundarias a los cambios de contenido de oxígeno en su sangre.

En el presente estudio se usaran 2 dosis diferentes para impregnación con aminofilina (de 5 y 8 mg.kg.dosis) y se tomarán niveles del medicamento a las 24 y 72 horas posteriores a la impregnación, el trabajo de investigación no implica riesgos adicionales en el recién nacido y se considera de riesgo es mínimo y dado que no representa un aumento significativo en el número de punciones al paciente, ya que algunos contarán con catéter arterial umbilical o se aprovechará la toma de exámenes complementarios para la toma simultánea de los niveles del medicamento.

Declaro que estoy de acuerdo en participar en este estudio cuyos objetivos, procedimientos, beneficios y daños se me han explicado detalladamente, asimismo he tenido la libertad de hacer las preguntas necesarias para aclarar mis dudas. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado o surja durante el desarrollo de la investigación. Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que esto signifique que la atención médica que se le proporciona a mi paciente se vea afectada por este hecho.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda información que se otorgue sobre mi identidad y participación será confidencial. De no aceptar, tenga la seguridad de que su paciente recibirá el tratamiento oportuno y apropiado que sea necesario para su mejoría clínica así como todos los recursos necesarios para su mejoría. En caso de aceptar, le solicitamos firmar el presente documento y de existir alguna duda con respecto al contenido del mismo, estamos a su disposición la Dra. Guadalupe Cordero González y el Dr. Juan Alfonso López De la Rosa en la extensión 241 de esta unidad hospitalaria para aclarar las inquietudes que al respecto genere el presente estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR QUE AUTORIZA

TESTIGO 1

TESTIGO 2