

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

FALLA EN LA EXTUBACION DE VENTILADOR MECANICO EN  
NEONATOS PREMATUROS Y ASOCIACION CON EL USO  
PROFILACTICO DE AMINOFILINA

AUTORA: LIZ FRANCIS GONZALES VELA

ASESOR: DR. JORGE LUIS TAPIA ZERPA

Trujillo-Perú

2017

## **DEDICATORIA**

*Dedico este logro a mi madre querida, quien siempre depositó su confianza en mí, su apoyo y amor incondicional lograron que haya culminado con éxito mi carrera universitaria, gracias mamita, todos mis logros tienen de base tu amor.*

*A mi padre, mis hermanos David y Anghelo, mis abuelitos Alberto y Francisca y mi tía Esperanza quienes siempre me animaron y apoyaron a seguir mis estudios paso a paso, espero llenarles de orgullo con cada meta alcanzada.*

*A mi madrina Dra. Rici Ponce, quien fue mi modelo a seguir como profesional y persona de bien, gracias por sus buenos consejos siempre.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Al Todopoderoso que me permitió seguir este camino de superación, me brindó siempre salud y bendiciones*

*Agradezco a mis padres por todo su esfuerzo y apoyo para lograr estudiar esta bella carrera universitaria, a todos los maestros que me brindaron sus conocimientos durante los años de estudio.*

*A mi asesor al Dr. Jorge Tapia Zerpa, le agradezco su valiosa asesoría y orientación en la realización de este trabajo.*

*Un agradecimiento especial al maestro Dr. Pedro Diaz Camacho por su desinteresada ayuda brindada a mi persona en la realización y ejecución de este trabajo.*

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si existe asociación entre el uso profiláctico de la aminofilina con la falla en la extubación del ventilador mecánico en neonatos menores de 34 semanas de gestación atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo de estudio julio 2015 – julio 2016

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio analítico, observacional, de cohorte histórico. El tamaño de la muestra estuvo constituido por 74 neonatos prematuros en ventilación mecánica según criterios de inclusión y exclusión. La información se obtuvo de las fichas de recolección de datos de las historias clínicas del archivo del Hospital Belén de Trujillo del periodo 2015-2016. Para el análisis de los resultados se utilizó chi cuadrado y se halló el Riesgo Relativo (RR).

**RESULTADOS:** La eficacia del uso de aminofilina profiláctica se establece con un 81% de no falla en la extubación del ventilador mecánico. El porcentaje de neonatos que no recibieron profilaxis con aminofilina y que hicieron falla en la extubación del ventilador mecánico fue de 65%. Se analiza la relación que existe entre el uso profiláctico de aminofilina y la falla en la extubación de ventilador mecánico, obteniendo un RR de 3.4; es decir los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional sin uso profiláctico de aminofilina tiene 3.4 veces más probabilidad, le confiere riesgo, de falla en la extubación..

**CONCLUSIÓN:** -En la presente investigación se ha determinado que el uso profiláctico de aminofilina tiene una alta asociación con la falla en la extubación de ventilador mecánico en neonatos prematuros, disminuye su frecuencia.

**PALABRAS CLAVE:** aminofilina profiláctica, falla en la extubación, ventilación mecánica, apnea, neonatos prematuros

## **ABSTRACT**

**OBJETIVE:** To determine if association exist between the prophylactic use of the aminophylline with the flaw in the extubation of the mechanical ventilator in neonates younger than 34 weeks of gestation treated at the Department of Neonatology of Hospital Belén of Trujillo during the study period July 2015 - July 2016.

**MATERIAL AND METHODS:** Analytical, observational, historical cohort study. The sample size consisted of 74 premature neonates in mechanical ventilation according to inclusion and exclusion criteria. The information was obtained of the card of compilation of information of the clinical histories of the Hospital Belén of Trujillo of the period 2015-2016. For the analysis of the results square was used  $\chi^2$  and was found the Relative Risk (RR).

**RESULTS:** The efficacy of use prophylactic aminophylline is established by a 81% of non-failure in the extubation. The number of infants who did not receive aminophylline prophylaxis and who failed to extubation the mechanical ventilator from those who did not fail were similar. The percentage of neonates who did not receive the profile with aminophylline and who failed to extubate the mechanical ventilator was 65%. The relationship between the prophylactic use of aminophylline and the failure in mechanical ventilator extubation is analyzed, obtaining an RR of 3.4; Therefore, preterm infants <34 weeks of gestational age without prophylactic use of aminophylline are 3.4 times more likely to pose a risk of failure of extubation.

**CONCLUSION:** In the present investigation it has been determined that the prophylactic use of aminophylline has a high association with the failure of mechanical ventilator extubation in preterm infants, being of a protective nature for this.

**KEYWORDS:** prophylactic aminophylline, extubation failure, mechanical ventilation, neonatopretermine

## INDICE

I.	INTRODUCCION.....	7
II.	MATERIAL Y METODOS.....	18
III.	RESULTADOS.....	24
IV.	DISCUSION.....	28
V.	CONCLUSIONES.....	30
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
VII.	ANEXOS .....	34

## **I.- INTRODUCCION**

### **1.1 Marco Teórico:**

La ventilación mecánica sigue siendo una herramienta fundamental en la atención de los neonatos en estado crítico y muy prematuros, a pesar de las mejoras en el cuidado perinatal, incluido un mayor uso de los esteroides prenatales y la ventilación no invasiva. (1)(2)

El uso de los ventiladores en apoyo a los recién nacidos pretérmino (RNPT) críticamente enfermos se inició en los años 1960 y 70s, incrementando así la esperanza de vida para estos pacientes; sin embargo, han aparecido complicaciones posteriores a la utilización de estos instrumentos, así como la falla en la extubación de ventilador mecánico después de un lapso de manejo generalmente prolongado. Aproximadamente el 33% de los RN prematuros presentan este último problema. (2)(3)

Cuando la apnea se prolonga, provoca hipoxemia y bradicardia de reflejo que pueden requerir esfuerzos activos de reanimación para revertirlas. Existen preocupaciones clínicas con respecto a que estos episodios podrían ser dañinos para el desarrollo del cerebro o causar disfunción del intestino u otros órganos. Los episodios frecuentes pueden acompañarse de fallo respiratorio de gravedad suficiente como para requerir de intubación y del uso de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI). (1)

Cuando se administra asistencia respiratoria a lactantes prematuros con presión positiva intermitente (VPPI) debido a una insuficiencia respiratoria, pueden ser difíciles la interrupción del apoyo y la extubación traqueal. Se cree que un factor contribuyente significativo es la mecánica respiratoria relativamente deficiente y la tendencia a desarrollar hipercapnia y apnea, en particular, en lactantes muy prematuros (4). En episodios de apnea postoperatoria en niños prematuros se debe prestar especial atención a los con bajo peso corporal, debido a que pueden necesitar asistencia respiratoria para evitar hipoxemia después de la extubación. (5)

A cualquier edad gestacional determinada, la tendencia a desarrollar apnea disminuye con el aumento de la edad posnatal. El retiro gradual del apoyo puede ser prolongado o,

aunque se logre la extubación, los episodios frecuentes de apnea pueden presentarse conjuntamente con insuficiencia respiratoria (hipercapnia, hipoxemia y acidosis) de gravedad suficiente como para causar la reintubación y el uso de VPPI. En consecuencia, el uso de VPPI se ve afectado por los costos asociados de atención de alta dependencia y posibilidades de morbilidad a partir de la intervención. (4)

La ventilación mecánica con una alta concentración de oxígeno inspirado es la principal modalidad de soporte para el tratamiento de la falla hipoxémica respiratoria neonatal. Sin embargo, poco después de su introducción, fue aparente que el soporte ventilatorio por sí mismo podría llevar a un número de complicaciones serias, incluyendo el inicio o la exacerbación del daño pulmonar de base. (2)

El neonato después del octavo día en ventilación mecánica aumenta el riesgo de neumonías y otras infecciones, así como la displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar y otras complicaciones. (2)

Se considera falla en la extubación cuando, en las primeras 72 horas de haberse retirado la cánula orotraqueal en forma programada y por primera vez en el servicio, hubo necesidad de reintubar al paciente independientemente de que al extubarse se haya aplicado presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasofaríngeo, nasal (puntas nasales) o algún otro aditamento diferente al de introducir una cánula orotraqueal. (3)

Los factores que se han asociado a la falla en la extubación han sido:

- pulmonares como la enfermedad pulmonar primaria no resuelta, antecedente de atelectasia, la insuficiencia pulmonar de la prematuridad, la displasia broncopulmonar (DBP), la eventración o parálisis diafragmática;(3)
- de las vías aéreas superiores como el edema y/o exceso de secreciones traqueales, la estenosis subglótica, la laringotraqueomalacia, el anillo vascular congénito, la traqueobronquitis necrosante probablemente;(3)



- cardiovasculares con persistencia del conducto arterioso (PCA) con repercusión hemodinámica, sobrecarga de líquidos, cardiopatía congénita con hiperflujo pulmonar;(3)
- del sistema nervioso central como apneas en el RN muy prematuro, hemorragia intraventricular, daño cerebral por hipoxia-isquemia, intoxicación por drogas como fenobarbital; (3)
- misceláneas tales como parálisis nerviosa o miastenia gravis, sepsis y alteraciones metabólicas.(3)

Entre otros factores de riesgo para la falla en la extubación, en la literatura se mencionan como importantes la menor edad gestacional, el bajo peso al nacer que se asocia con frecuencia a prematuridad, la omisión de metilxantinas (aminofilina) o esteroides previos a la extubación (3)

Para que la extubación tenga éxito además de tomar en cuenta lo ya mencionado, es conveniente, en términos generales, mantener una presión positiva continua de distensión en las vías aéreas (CPAP) de 2 a 4 cm de H<sub>2</sub>O por unas 12 a 24 horas y una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) menor al 40%. Algunos expertos han sugerido las puntas nasales y/o administración de aminofilina, dexametasona u otros fármacos. (3)

Sin embargo, en niños con peso inferior a 1,200 g o que estén con un tubo orotraqueal de 2.5 mm de diámetro interno, se ha mencionado la probable necesidad de extubar en forma directa, omitiéndose el CPAP, aunque para algunos autores esto está controvertido. (3)

Muchos bebés muy prematuros requieren ventilación asistida. Después de la resolución de su disfunción pulmonar inicial, al ser extubado están en riesgo de fracaso debido a la mala unidad respiratoria, atelectasia, la función pulmonar residual, anomalías o enfermedades intercurrentes. Mantener a estos lactantes extubados disminuirá lesión

pulmonar y mejorar a largo plazo resultados pulmonares y quizás incluso neurológicos. (6)

#### USO PROFILACTICO DE AMINOFILINA

Una de las antiguas terapias eficaces para la apnea del prematuro (ADP, definida como cese de la respiración durante más de 15 segundos acompañados de bradicardia o hipoxia) y hasta en estrategias de gestión actuales se basan en el uso de metilxantinas. Se cree que las metilxantinas pueden estimular la respiración. De este modo fueron utilizados para el tratamiento de la apnea desde 1970. (7)(8)(9) (10)

A pesar de su uso generalizado, una considerable incertidumbre persiste en cuanto a su eficacia y seguridad en la prevención y tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros. (10)

Las metilxantinas son estimulantes centrales y mejoran el patrón respiratorio. (11)

Su mecanismo de acción es poco claro, se incluyen: una mayor respuesta quimiorreceptora (entre las teorías propuestas: una mayor respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>, por un umbral más bajo), mejor rendimiento de los músculos respiratorios y la excitación generalizada del sistema nervioso central. (1)(12)(13)

Sus efectos broncodilatadores directos se dan a través de la inhibición no selectiva de la fosfodiesterasa y antagonismo del receptor de adenosina (11) (12)(13)(14)(15). Aunque receptores de adenosina A1 y A2 están involucrados, el rol en el receptor A2 parece ser el principal, siendo el mecanismo de acción, a través del bloqueo de A2 en neuronas GABAérgicas. La co-localización de receptores A2 en neuronas GABAérgicas del bulbo raquídeo, refuerza este argumento. (11)

Con esta acción, evitan la inhibición que produce esta adenina en los centros respiratorios, logrando una disminución de su efecto depresivo con relación al oxígeno respirado y aumentando la sensibilidad al CO<sub>2</sub>, de la actividad diafragmática y del volumen minuto. Es conveniente mencionar que las metilxantinas pueden causar arritmias cardíacas, crisis convulsivas, aumento del consumo de oxígeno e intolerancia de la vía bucal. (16)(15)

Dos formas efectivas de las metilxantinas que han sido utilizados durante periodos recurrentes de apnea neonatal son la teofilina y la cafeína. (17) La aminofilina que contiene 85% de teofilina y 15% de etilendiamina es administrada por vía intravenosa (IV), la dosis IV es 20% mayor que la teofilina administrada por vía oral. (16)(10) (18) La introducción de estos fármacos, ha sido una de las terapias más importantes y efectivas en el manejo de esta patología, en las unidades de cuidados intensivos neonatales. (11)(8)

La dosis de carga recomendada de teofilina es 5-6 mg / kg, seguida de dosis de mantenimiento de 2-6 mg / kg / día divididos en dos o tres dosis. (10) (18)

La revisión de los ensayos encontró que las metilxantinas ayudan a reducir el número de ataques de apnea en el corto plazo. (7)(4). Las metilxantinas son efectivas para disminuir el número de crisis de apnea y el uso de la asistencia respiratoria mecánica entre los dos a siete días después del comienzo del tratamiento. (14)(8)

Son utilizados también como eficaces coadyuvantes en la extubación del ventilador mecánico. Su efecto sobre los procesos metabólicos ha sido ampliamente estudiado en animales, así como en adultos humanos, y, en general, estos compuestos aumentan la energía. (4)

Las metilxantinas aumentan las posibilidades de éxito de la extubación de recién nacidos prematuros dentro de una semana de edad. Los resultados de un importante neurodesarrollo se mejoran gracias al tratamiento con metilxantinas. En cualquier ensayo futuro, existe la necesidad de estratificar la edad gestacional de los bebés, agrupándolos para valorar el porcentaje de riesgo de cada grupo (un mejor indicador de la inmadurez de peso al nacer). La cafeína, con su margen terapéutico más amplio, sería el mejor tratamiento para evaluar contra el placebo. (4)

Efectos adversos como la intolerancia a la alimentación y la taquicardia han sido reportados en estudios observacionales, particularmente en la terapia con teofilina. El aumento de la tasa metabólica inducida por metilxantinas podría aumentar la tasa de

desaturación de oxígeno en la sangre durante apnea, incluso si la tasa de eventos se redujo. Una carga metabólica, si se mantiene, podría afectar el crecimiento. Cuestiones de morbilidad neonatal han sido revisadas. (7)

## 1.2 Antecedentes:

Uno de los primeros reportes sobre la efectividad de la aminofilina para el tratamiento de la apnea del prematuro, se publicó la revista *Pediatrics* en 1976 en el estudio llamado “*Treatment of Apnea of Prematurity with Aminophylline*”. En éste, se evaluó a 13 prematuros con edad gestacional promedio de 29 semanas, utilizando aminofilina por vía rectal con dosis de cuatro mg/kg/día y duración promedio de 5 días. Se observó que 10 pacientes, no presentaron apneas al cabo de 72 horas de tratamiento, dos pacientes presentaban en promedio un episodio por hora y en el último, fue necesario iniciar ventilación mecánica. (19)

Davis y colaboradores (citado por Tapia) recomiendan el uso de dexametasona intravenosa en aquellos pacientes con riesgo de edema de las vías aéreas por intubación prolongada o intubaciones frecuentes a fin de evitar las fallas en la extubación (3)

En un metaanálisis hecho en el 2004 sobre las intervenciones que facilitan la extubación y las atelectasias postextubación en RNPT (se estudiaron únicamente el CPAP, la presión positiva nasal intermitente, la fisioterapia pulmonar, la dexametasona intravenosa y el uso de metilxantinas) con la idea de reducir la necesidad de reintubaciones, Halliday (citado por Tapia) encontró que el CPAP nasal o la presión nasal positiva intermitente la favorecen, así como el uso de las metilxantinas sobretodo en RN con peso menor a 1,000 g, dejando en segundo término por sus efectos adversos la dexametasona y la fisioterapia pulmonar.(3)

El estudio “*Long Term Effects of Caffeine Therapy*” publicado en *New England Journal of Medicine* en Noviembre de 2008, destaca el uso frecuente de las metilxantinas en apnea del prematuro, pero advierte sobre la ausencia de datos suficientes sobre su seguridad y eficacia a largo plazo sobre el desarrollo neurológico y el crecimiento.(20)

En los estudios de Bucher y Levitt (citados por Armanian) los efectos a corto plazo de las metilxantinas profilácticas y signos relacionados fueron investigados. Ellos encontraron que no había diferencia obvia entre las metilxantinas dada al grupo tratado y al grupo placebo con respecto a la incidencia de la apnea y los resultados a corto plazo. (17)

Henderson-Smart (citado por Armanian) hicieron una revisión de unos estudios en Cochrane sobre los efectos preventivos de las metilxantinas. Ellos llegaron a la conclusión de que se necesitan futuros estudios para examinar la efectos de las metilxantinas profilácticos en recién nacidos prematuros en mayor riesgo de la apnea. (17)

El ensayo CAP (CAP trial 2006) en un principio publicó resultados en el momento del alta y del crecimiento y el desarrollo a los 18 a 21 meses (2006 y 2007). Estos resultados incluyen a un gran número de lactantes de muy bajo peso al nacer (grupo de cafeína 1006, grupo de placebo 1000) con cualquiera de las tres indicaciones para el ingreso al ensayo (prevención profiláctica de la apnea en un 22%, tratamiento de la apnea en un 40% o profilaxis para la extubación endotraqueal en un 38%). (1)

En este ensayo, los resultados del grupo profiláctico no incluyen la frecuencia ni la gravedad de la apnea, aunque el mismo sí proporcionó los resultados del seguimiento a corto y a largo plazo de un gran número de lactantes. Es importante señalar que la asignación al azar en el ensayo CAP no se estratificó por indicación para la inclusión. (1)

La revisión publicada en la *Biblioteca Cochrane Plus, 2010*, llamada “*Profilaxis con metilxantinas para la prevención de la apnea del recién nacido prematuro*”, menciona en su resumen cómo un episodio de apnea, puede producir hipoxemia, bradicardia y ser tan grave para requerir reanimación avanzada y ventilación con presión positiva; relata además el tratamiento exitoso de las mismas con el uso de metilxantinas y plantea que es posible que el tratamiento profiláctico en neonatos pretérminos extremos, pueda prevenir la aparición de apnea y sus complicaciones asociadas, sin efectos secundarios significativos. (4)(14)

Otra revisión del mismo grupo investigador publicada en *The Cochrane Library*, 2013, llamado “*Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros*”, tenía como objetivo determinar si el tratamiento con metilxantinas en neonatos prematuros con apnea recurrente, disminuye su aparición y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, sin efectos clínicos importantes.

El tratamiento con metilxantinas sí producía una disminución en la frecuencia de aparición así como de la necesidad de reanimación avanzada y de presión positiva en los primeros dos a siete después del comienzo del tratamiento. En ninguno de los ensayos se evaluó el efecto a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo. Se concluye además que el fármaco ideal es la cafeína frente a otras metilxantinas, (teofilina y aminofilina), gracias a su menor toxicidad. (7)

Aunque las metilxantinas conducen a una reducción de la apnea en recién nacidos prematuros que tienen este problema clínico, no son eficaces cuando se administran como profilaxis a lactantes prematuros en riesgo de desarrollar apnea / bradicardia debido a su baja edad gestacional (Henderson -Smart 2013). Otra revisión indica que las metilxantinas pueden ser eficaces en facilitar la extubación del VPPI en algunos lactantes y que esto se debe en parte a una reducción en la apnea postextubación (Henderson -Smart 2010). (7)(14)

## **1.2.- IDENTIFICACION DEL PROBLEMA:**

Los episodios de apnea ocurren hasta en un 70% en los neonatos prematuros, suelen iniciar en las primeras 48hrs después del nacimiento. Todos los niños menores de 34 semanas de gestación, deben ser monitorizados para detectar episodios de apnea durante la primera semana, ya que, refiere la literatura internacional, que prácticamente hasta el 100% de los prematuros con edad menor a 28sdg tienen episodios de apnea.

El riesgo de recurrencia de apnea tras el destete de ventilador mecánico a que se someten los neonatos prematuros para su manejo es elevado y como consecuencia la necesidad de reintubación para evitar estados hipoxémicos encefálicos con secuelas neurológicas.

En nuestro hospital no se cuenta con información sobre el uso profiláctico de metilxantinas en estos pacientes para su próximo destete y evitar su morbimortalidad; además de que el número de recién nacidos prematuros ha incrementado, hasta en un 40% en las unidades de cuidados intensivos neonatales a nivel mundial.

Los resultados obtenidos nos permitirán a su vez una mejor atención y tratamiento oportuno de nuestros pacientes

### **1.3 JUSTIFICACION:**

Cientos de neonatos fallecen por las complicaciones asociadas a la prematuridad. Las complicaciones respiratorias, ocupan el primer lugar de todos estos problemas y es un enorme reto el hallar estrategias que logren rápidamente la independencia y autonomía de la mecánica respiratoria del prematuro, pues se sabe de las consecuencias negativas e irreversibles de la ventilación mecánica sobre la arquitectura pulmonar y la retina (displasia broncopulmonar y retinopatía).

La aminofilina utilizada para limitar la duración de la asistencia respiratoria mecánica, resulta una buena contribución para la práctica clínica. Ha demostrado disminución en la frecuencia de apnea, los pacientes tiene menor necesidad de uso de ventilación mecánica, menor riesgo de displasia broncopulmonar, una tasa de supervivencia más alta y menor alteración en el neurodesarrollo, lo cual es determinante en la calidad de vida no solo del paciente sino de la familia por el desenlace final causado por la discapacidad motora y cognitiva, ameritando mayor disponibilidad de tiempo por el cuidador y su familia. Estos niños requieren atención frecuente y de alto costo por el servicio de salud, no solo por las múltiples comorbilidades, sino también en la parte de rehabilitación.

La importancia del presente estudio radica en la eliminación de episodios de apnea e hipóxias repetidas en neonatos que contribuirá a disminuir el riesgo de administración de oxígeno prolongado, la intubación con sus riesgos infecciosos y otras complicaciones. Por lo tanto diversos estudios han intentado medidas para el tratamiento de la apnea neonatal, sin embargo, se han realizado unos pocos estudios sobre los medicamentos preventivos para la apnea en recién nacidos prematuros.

Este trabajo también contribuye a una nueva evidencia sobre los resultados neonatales y el desarrollo neurológico en la infancia y el manejo que debe tomar el médico tratante en sus próximos pacientes con el mismo cuadro.

#### **1.4 PROBLEMA:**

¿Existe asociación entre el no uso profiláctico de aminofilina con la falla en la extubación del ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016?

#### **1.5 HIPÓTESIS:**

H1: El no uso profiláctico de la aminofilina está asociado al aumento de la falla en la extubación del ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo

H0: El no uso profiláctico de la aminofilina no está asociado al aumento de la falla en la extubación del ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo

#### **1.6 OBJETIVOS**

##### ***Objetivo general***

- Determinar si existe asociación entre el no uso profiláctico de la aminofilina con la falla en la extubación del ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016.



### ***Objetivos específicos***

- Determinar frecuencia de neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con ventilación mecánica con uso profiláctico de aminofilina y con o sin falla en la extubación de ventilador mecánico.
- Determinar frecuencia de neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con ventilación mecánica sin uso profiláctico de aminofilina y con o sin falla en la extubación de ventilador mecánico.

## **II.- MATERIAL Y METODOS**

### 2.1 Población de estudio:

- Población diana o universo: recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con uso de ventilador mecánico
- Población de estudio: recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con uso de ventilador mecánico y con o sin uso profiláctico de aminofilina atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016.

### 2.2.- Criterios de selección:

- Criterios de inclusión
  - ✓ Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, con o sin corticoterapia.
  - ✓ Recién nacidos en ventilador mecánico
  - ✓ Recién nacidos de ambos sexos
  - ✓ Recién nacidos de parto vaginal o cesárea
- Criterios de exclusión
  - ✓ Recién nacidos con malformaciones de la vía aérea superior
  - ✓ Recién nacidos con malformaciones de sistema nervioso central
  - ✓ Recién nacidos con malformaciones congénitas cardiacas

### 2.3.- Muestra:

- **Unidad de análisis:** Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016 y que cumpla con los criterios de selección.
- **Unidad de muestreo:** Cada historia clínica de los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016 y que cumpla con los criterios de selección.
- **Tamaño Muestral** según estudio cohortes:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\epsilon))^2}$$

Donde:

Proporción de no expuestos en: 0.21 =P<sub>2</sub>

Proporción de expuestos en: 0.53 =P<sub>1</sub>

Razón de no expuestos/expuestos: 1

Z= 1,96 para una confiabilidad del 95%

Luego:

$$n = (1,96)^2 \frac{(1-0,53)/0,53 + (1-0,21)/0,21}{\{\log(1-0,5)\}^2} = 37 \text{ neonatos}$$

$$n = 37 \text{ neonatos}$$

**CASOS:** (neonatos **sin** uso de aminofilina) = 37 neonatos

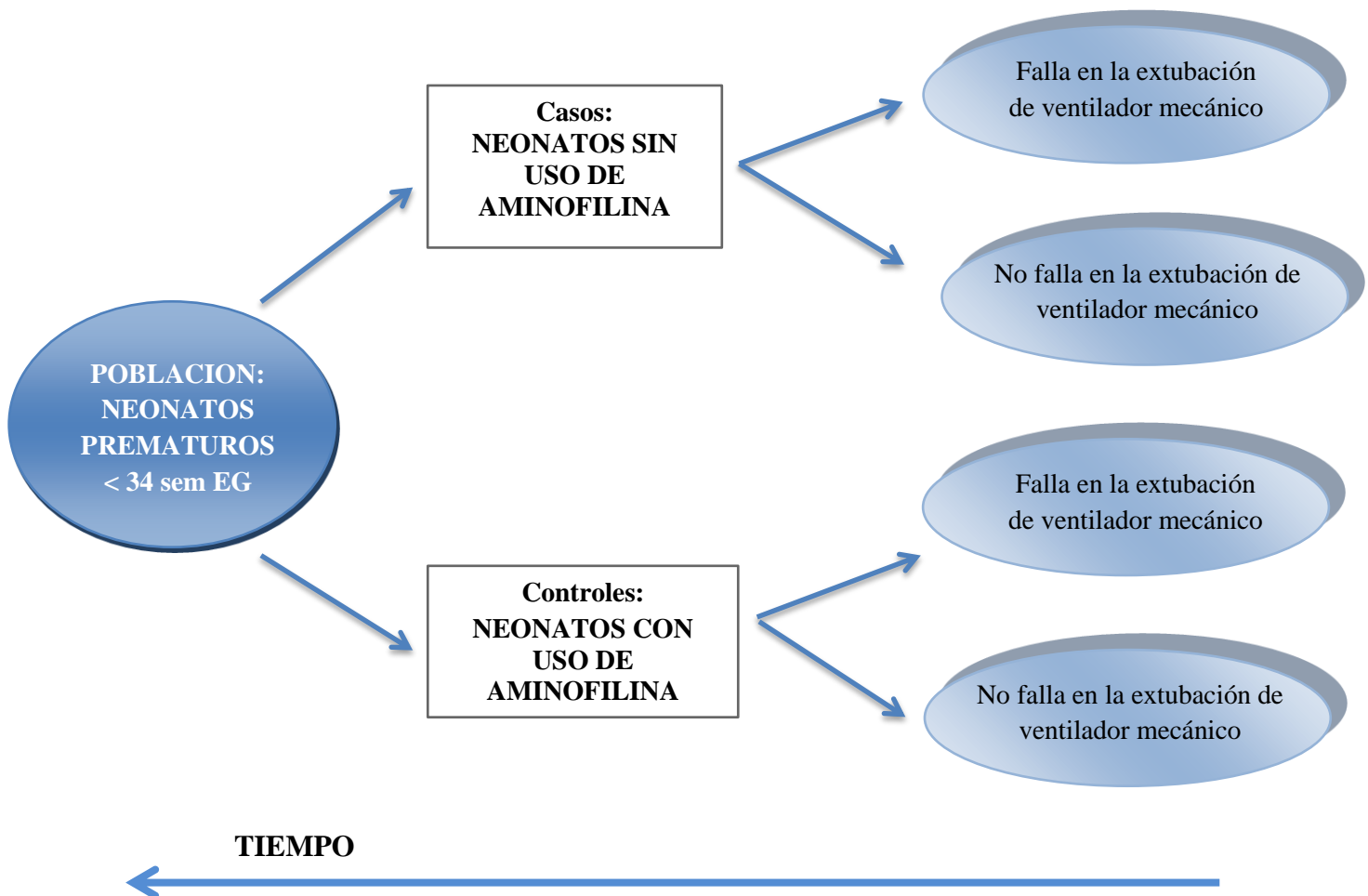
**CONTROLES:** (neonatos **con** uso de aminofilina) = 37 neonatos

## 2.4.- DISEÑO DEL ESTUDIO

**2.4.1 Tipo de estudio:** el diseño a emplear en este estudio es observacional, analítico, de cohorte histórico con técnica de muestreo aleatorio retrospectivo.

### 2. 4.2 Diseño Específico:

*Diagrama del estudio*



<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTU AL</b>	<b>DEFINICION OPERACION AL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICI ON</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>Variable independiente</b> Uso profiláctico de aminofilina	Xantina que mejora la ventilación pulmonar, siendo utilizada para el manejo de apnea neonatal	Xantina profiláctica para apnea neonatal con dosis inicial de 5 mg/kg y dosis de mantenimiento de 2 mg/kg por un periodo mínimo de 72 horas.	Cualitativa	Nominal	-Profilaxis con aminofilina  -Sin profilaxis con aminofilina
<b>Variable dependiente</b> Falla en la extubación de ventilador mecánico	Alteración respiratoria que aparece tras la desconexión del ventilador mecánico y que no la presentaba en el momento de la desentubación	Frecuencia de falla tras extubación de ventilador mecánico que aparece 72 horas de post profilaxis y sin agregarse complicaciones respiratorias.	Cualitativa	Nominal	-Retorno al ventilador mecánico  -No retorno al ventilador mecánico

## 2.5 Variables y Operacionalización de variables

Variable independiente: uso profiláctico de aminofilina

Variable dependiente: falla en la extubación del ventilador mecánico

## **2.6.- Procedimiento:**

Ingresaron al estudio los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2015 – julio 2016 y que cumplieron con los criterios de selección. Se solicitó la autorización para la recolección de datos, la cual fue brindada por la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital para luego proceder a:

1. Acudir a la oficina de estadística del Hospital en donde se registraron los números clínicos de los pacientes del periodo de estudio luego se identificaron las historias clínicas en el archivo.
2. Seleccionar a los pacientes según los hallazgos clínicos correspondientes en el grupo de estudio respectivo a través de la técnica de muestro aleatorio simple.
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.8.- Procesamiento y análisis estadístico:**

### **Recolección y procesamiento de datos:**

Los datos de las historias clínicas se registraron en hojas diseñadas por la autora en base a los objetivos propuestos y se procesaron usando el programa SPSS versión 23. Previa elaboración de la base de datos en el programa Excel.

### **Estadística Descriptiva:**

Los resultados se presentaron en cuadros de doble entrada con número de casos (en cifras absolutas) y relativas porcentuales según categoría de la variable. Se adjuntaron gráficos de barras para facilitar la comprensión de los resultados.

### **Estadística Analítica:**

Para determinar si existe asociación entre el uso profiláctico de aminofilina y la falla de extubación del ventilador mecánico, se aplicó la prueba de  $\chi^2$  a fin de verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas en estudio; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

Para medir el nivel de asociación entre las variables propuestas se calculará el Riesgo Relativo puntual e interválico al 95%.

Si R.R. es  $>1$  se considera factor de riesgo, caso contrario, factor protector.

## **2.9.- Consideraciones éticas:**

Previo a su inicio, el presente estudio se presenta ante el comité de ética del Hospital Belén de Trujillo el cual fue aprobado.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos, no se realizó modificación de historias clínicas en pro de resultados académicos.

Se siguieron los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia y justicia en el presente estudio.

Adicionalmente se tuvo en cuenta la declaración de Helsinki por la cual se guía a la comunidad médica en el conjunto de principios éticos para realizar experimentación e investigación con seres humanos.

## II.- RESULTADOS:

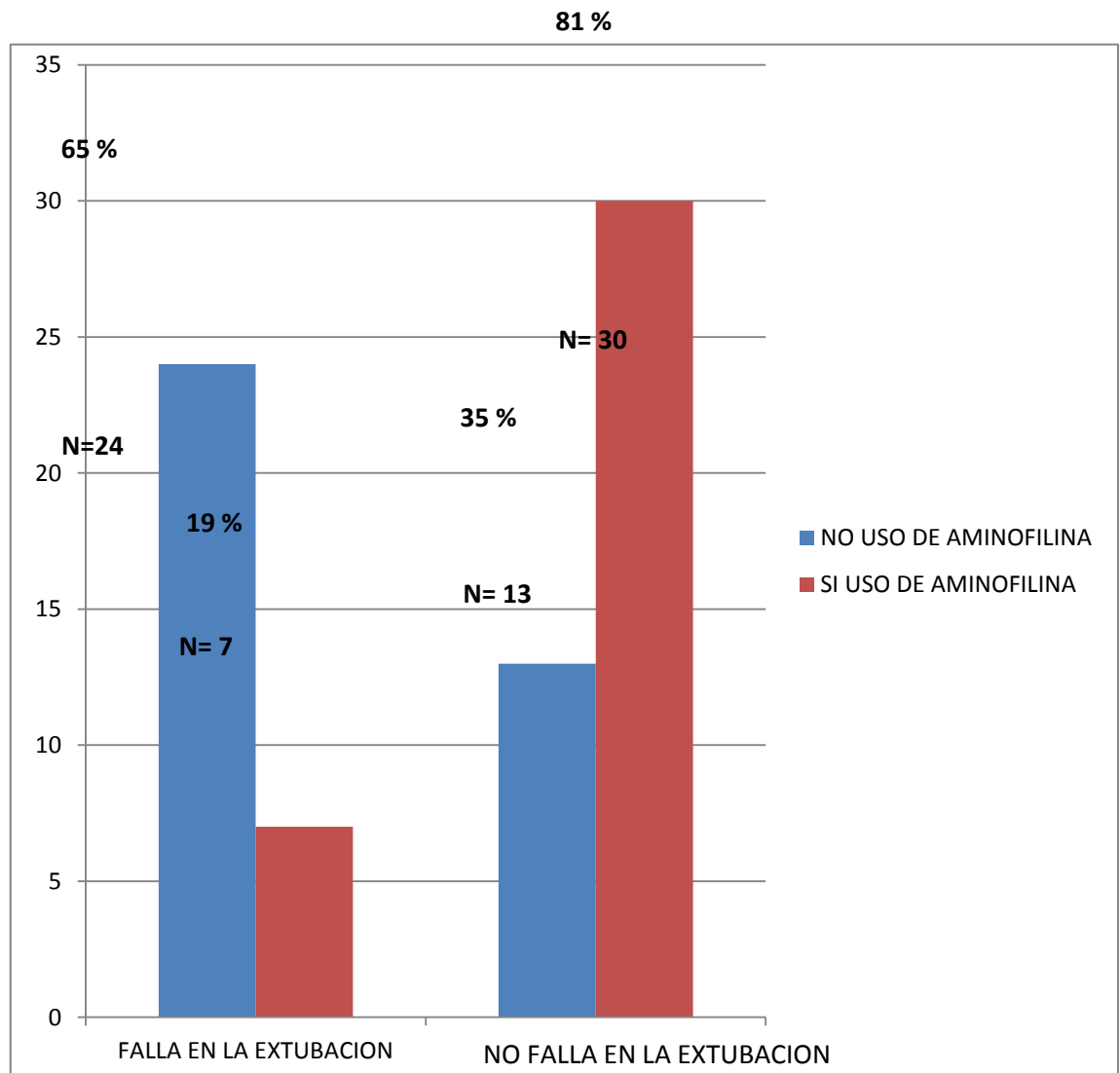
**TABLA N° 1: Asociación entre el no uso profiláctico de aminofilina y falla en la extubación de ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional. HBT Julio 2015 – Julio 2016**

FALLA EN EXTUBACION USO DE AMINOFILINA	Si	No	TOTAL
NO	24 (65 %)	13 (35 %)	37 (100%)
SI	7 (19 %)	30 (81%)	37 (100%)
TOTAL	31 (42 %)	43 (58 %)	<b>74 (100 %)</b>

- Chi Cuadrado: 16.04  $p < 0.05$
- Riesgo Relativo: 3.4
- Intervalo de confianza al 95%: 1.7 a 6.9

*Fuente: ficha de recolección de datos de las historias clínicas del archivo del HBT Julio 2015 – Julio 2016.*

**GRAFICO N° 1: Asociación entre el no uso profiláctico de aminofilina y falla en la extubación de ventilador mecánico en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional. HBT Julio 2015 – Julio 2016**



*Fuente: ficha de recolección de datos de las historias clínicas del archivo del HBT Julio 2015 – Julio 2016.*



#### **IV.- DISCUSIÓN:**

Se ha demostrado que las metilxantinas disminuyen la cantidad y severidad de la apnea en los pacientes prematuros (7), ya que se cree que aumentan el nivel de respuesta de los quimiorreceptores respiratorios centrales, favoreciendo el desempeño de los músculos respiratorios y del sistema nervioso central (8)

Por lo tanto, en el prematuro, donde la actividad metabólica es alta, se requiere garantizar un adecuado aporte de oxígeno que suele ser ineficaz por la condición inherente de inmadurez; de ahí que se haga necesaria la ventilación asistida y el uso de oxígeno, que son terapias con efectos adversos como la displasia broncopulmonar y la retinopatía de la prematuridad.

La presente investigación se ha realizado en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo y tuvo como objetivo principal determinar si existe asociación entre el no uso profiláctico de aminofilina y la falla en la extubación de ventilador mecánico de neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional y certificar los efectos preventivos de la aminofilina sobre la incidencia de apnea neonatal entre neonatos de alto riesgo (<34 semanas)

En la tabla N°1 se observa que de los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional que no recibieron el uso profiláctico de aminofilina un 65% sí hicieron falla en la extubación del ventilador mecánico mientras que los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional que si recibieron el uso profiláctico de aminofilina solo un 19 % hicieron falla en la extubación del ventilador mecánico.

Así mismo se obtuvo un RR de 3.4; es decir que los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional sin uso profiláctico de aminofilina tiene 3.4 veces más probabilidad, de falla en la extubación de ventilador mecánico que los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional con uso de aminofilina profiláctica.

Estos resultados son similares a los de una revisión publicada en la Biblioteca Cochrane por Henderson Smart (Australia) en el 2013 “Profilaxis con metilxantinas para la prevención de la apnea del recién nacido prematuro con uso de ventilador mecánico”, en su estudio de 104 pacientes obtuvieron un RR de 4.6 asemejándose así con nuestros resultados, por ende, el no uso profiláctico de aminofilina aumenta los eventos de apnea neonatal y su uso mejora la extubación del ventilador mecánico en neonatos prematuros, reduciendo así la falla de la misma y recurrencia de apneas de nuestra población en estudio.

La principal limitación de este estudio podría ser el número relativamente pequeño de los recién nacidos incluidos (74 neonatos prematuros), aunque los resultados indicaron claramente una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de expuestos o no al uso profiláctico de aminofilina.

## **V.-CONCLUSIONES:**

Todo recién nacido prematuro <34 semanas de edad gestacional en ventilador mecánico que va a ser extubado sin recibir aminofilina profiláctica tiene 3.4 veces más probabilidades de hacer falla y regresar al ventilador mecánico que los recién nacidos con uso de aminofilina.

## **VI.- RECOMENDACIONES:**

Los pacientes prematuros son susceptibles a múltiples complicaciones inherentes a su condición y sumamente sensibles a los periodos prolongados de hipoxemia facilitados por apneas no advertidas, con consecuencias graves a nivel neurológico.

Los establecimientos de salud nivel III-1 con funciones neonatológicas intensivas deben protocolizar o implementar guías técnicas de práctica clínica en el manejo de neonatos prematuros con ventilación mecánica y uso profiláctico de aminofilina.

Las universidades públicas y privadas deben promover trabajos de investigación científica enfocándose en los rangos de dosificación de metilxantinas para la mayor reducción del tiempo de ventilación mecánica del prematuro, tal como en el tiempo de dosificación vía endovenosa y post vía oral de las mismas para mayor eficacia de la extubación de ventilador de neonatos prematuros.

## VII.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) Henderson-Smart D, De Paoli A. Metilxantina profiláctica para la prevención de la apnea en lactantes prematuros (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD000432. DOI: 10.1002/14651858.CD000432.
- (2) Nuvia Soto Páez<sup>1</sup>, Yanet Sarmiento Portal<sup>2</sup>, Angelicia Crespo Campos<sup>3</sup>, et al. Morbilidad y mortalidad en neonatos sometidos a ventilación mecánica. Rev. Ciencias Médicas. Nov.-diciembre, 2013; 17(6):96-109.
- (3) Carlos Antonio Tapia-Rombo,<sup>a\*</sup> Ángel Melquíades Galindo-Alvarado,<sup>a</sup>, colaboradores. Factores predictores de falla en la extubación en recién nacidos de pretérmino. Gac Méd Méx Vol. 143 No. 2, 2007 101.
- (4) Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants (Review). The Cochrane Library 2010, Issue 12.
- (5) Tsung-Hsiao Shih<sup>1</sup>, Siu-Wah Chau<sup>2</sup>, colaboradores. Evaluation of Risk Factors for Postoperative Prolonged Intubation in Premature Infants After Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2010;48(2):62–67.
- (6) Barrington KJ. Extubation failure in the very preterm infant. J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):375-377. doi:10.2223/JPED.1937
- (7) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 3
- (8) Seyed Amir Mohajerani, Fatemeh Roodneshin. Low Dose Aminophylline Effectively Decreases the Risk of Post-Operative Apnea in Premature Infants.

□2014 NRITLD, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Iran ISSN: 1735-0344 Tanaffos 2014; 13(3): 31-37.

- (9) Marcia L. Buck. Caffeine Citrate for the Treatment of Apnea of Prematurity. A Monthly Newsletter for Health Care Professionals from the University of Virginia Children's Hospital. Volume 14 Number 6, June 2008.
- (10) Eunice Mueni, Newton Opiyo, and Mike English. Caffeine for the management of apnea in preterm infants. Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK. Int Health. Author manuscript; available in PMC 2010 July 30.
- (11) Francesca Solari B. (1), Jovanka Pavlov N. (1). Apneic syndrome in premature newborn. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2013; 24(3) 396-402]
- (12) Sina Ghaffaripour<sup>1</sup>, Mohammad Bagher Khosravi<sup>2</sup>, colaboradores. The effects of Aminophylline on clinical recovery and bispectral index in patients anesthetized with total intravenous anaesthesia. Pak J Med Sci 2014 Vol. 30 No. 6.
- (13) Abdallah R Dalabih, Steven A Bondi, colaboradores. Aminophylline infusion for status asthmaticus in the pediatric critical care unit setting is independently associated with increased length of stay and time for symptom improvement. Pulm Pharmacol Ther. Author manuscript; available in PMC 2015 February 01.
- (14) Henderson-Smart D, De Paoli A. Tratamiento con metilxantina para la apnea en lactantes prematuros. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD000140. DOI: 10.1002/14651858.CD000140

- (15) Blanca María Morfín Maciel,\* Blanca María Castillo Morfín. Teofilina, una nueva mirada a un medicamento antiguo. *Revista Alergia México Volumen 57, Núm. 4, julio-agosto, 2010;57(4):112-122.*
- (16) Pedro Juan Cullen Benítez. Apnea in premature infants. Artículo de revision. *Revista Mexicana de Pediatría, Vol. 79, Núm. 2 • Marzo-Abril 2012 pp 86-91 [REV. MED. CLIN. CONDES - 2013; 24(3) 396-402]*
- (17) Amir Mohammad Armanian 1,\*; Zohreh Badiee 1; Raha Afghari 2; et al. Prophylactic Aminophylline for Prevention of Apnea at Higher-Risk Preterm Neonates. *Iran Red Crescent Med J. 2014 August; 16(8): e12559.*
- (18) Virgilio P Carnielli, Giovanna Verlatto, colaboradores. Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83:F39–F43*
- (19) Francis J. Bednarek and Dietrich W. Roloff. Treatment of Apnea of Prematurity with Aminophylline. *Pediatrics 1976; 58; 335 – 339*
- (20) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington in KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity (Clinical trial). *N Engl J Med. 2007 Nov 8; 357 (19): 1893 – 902*

## VIII.- ANEXOS

### SOLICITUD DE EJECUCION DEL PROYECTO

Trujillo, 2017

Dr. Director del Hospital Belén de Trujillo

Por medio de la presente reciba un cordial saludo y los mejores deseos de éxitos en sus labores, a la vez que le exponemos lo siguiente:

Como requisito para graduarme de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, me encuentro realizando mi tesis profesional la cual tiene por titulo: “Falla en la extubación de ventilador mecánico en neonatos prematuros y asociación con el uso profiláctico de aminofilina”, para lo cual acudo a usted solicitándole me permita tener acceso a las Historias Clínicas de algunos pacientes neonatos del área de UCIN para la recolección de datos en beneficio de mi estudio en investigación

Agradeciéndole por anticipado su amable atención, me despido de usted en espera de una respuesta favorable.

---

Liz Francis Gonzales Vela

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PLANTEADOS

EDAD GESTACIONAL:

PESO AL NACIMIENTO:

USO PROFILACTICO DE AMINOFILINA: SI ( ) NO ( )

MEJORA DEL APNEA: SI ( ) NO ( )

FALLA EN LA EXTUBACION: SI ( ) NO ( )

DURACIÓN INTUBACIÓN: <1 semana ( ) >1 semana ( )

DURACION DE PROFILAXIS: <72H ( ) >72H ( )