

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**VENTILACIÓN MECÁNICA Y USO DE OXÍGENO EN  
PREMATUROS TRATADOS CON CITRATO DE CAFEINA O  
AMINOFILINA**

Investigación de Programa de Postgrado  
Programa de Especialización en Pediatría

Investigador Principal  
**Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán**  
Médico Residente de Pediatría Universidad del Rosario

Co-investigador, Tutor Temático y Epidemiológico  
**Dra. Martha Lucía Báez Camacho**  
Médico Especialista en Neonatología y Epidemiología

**BOGOTÁ D.C. AGOSTO DE 2011**

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

# **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios y a María.

A mi esposa, padres y hermanos.

A la Clínica Orquídeas

por permitirme

llevar a cabo este proyecto.

# Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

## Tabla de contenido

	Página
Resumen	8
Introducción	10
Justificación	10
Marco teórico	11
Objetivos	26
Propósito	27
Aspectos metodológicos	27
Diseño del estudio	27
Población en referencia y muestra	27
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	28
Variables	28
Hipótesis	28
Técnica para la recolección de la muestra	29
Materiales y Métodos	29
Plan de análisis	30
Aspectos éticos	30
Organigrama	30
Cronograma	31
Presupuesto	32
Resultados	33
Cruce de variables y Estimación de P	42

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

Discusión	49
Conclusiones	53
Bibliografía	55

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

### Índice de tablas y gráficos

Tabla 1. Distribución por género de los pacientes que ingresaron al estudio	33
Tabla 2. Valor absoluto y porcentajes de la edad gestacional de los pacientes	35
Tabla 3. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron Hipertensión Arterial	36
Tabla 4. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron poliuria	36
Tabla 5. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron taquicardia	36
Tabla 6. Número absoluto y porcentaje de pacientes que presentaron apnea ya recibiendo alguno de los dos medicamentos	37
Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de pacientes de acuerdo a intervalos de días de consumo de oxígeno	39
Tabla 8. Resultado univariado de estudio: medicamento e indicación contra los días promedio de uso de oxígeno, días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva	41
Tabla 9. Días de ventilación mecánica con medicamento e indicación	42
Tabla 10. Chi cuadrado para ventilación mecánica y medicamentos/indicación	44
Tabla 11. Días de ventilación mecánica no invasiva con medicamento/ indicación	44
Tabla 12. Chi cuadrado para ventilación mecánica no invasiva y medicamentos/indicación	45
Tabla 13. Resultados para días de uso de oxígeno vs medicamento e indicación	46
Tabla 14. Chi cuadrado para días totales de uso de oxígeno	

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

y medicamentos/indicación	48
Gráfica 1. Distribución del medicamento y su indicación en número absoluto y porcentajes	34
Gráfica 2: Distribución del peso al nacer (en gramos), del grupo de pacientes que ingresaron al estudio	35
Gráfica 3. Consumo de oxígeno promedio en cada grupo de acuerdo	38
Gráfica 4. Días promedio de ventilación mecánica invasiva	39
Gráfica 5. Días promedio de uso de ventilación mecánica no invasiva	40

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

**Resumen:** Las consecuencias de la inmadurez orgánica junto con las dificultades en la adaptación a la vida extrauterina, traen consigo difíciles retos y altos costos, referidos en lo económico y en las vidas humanas dentro de las unidades de recién nacidos: 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, lo que incluye el menor tiempo posible del uso de oxígeno, pues se sabe de las consecuencias negativas e irreversibles de la ventilación mecánica sobre la arquitectura pulmonar y el estado hemodinámico, así como la toxicidad del oxígeno sobre los pulmones mismos y la retina (displasia broncopulmonar y retinopatía).

*Objetivo:* Evaluar la relación del uso de citrato de cafeína y aminofilina, utilizados en el manejo de la apnea de la prematuridad, con el tiempo total de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), junto a los días de consumo de oxígeno.

*Objetivos específicos:* Evaluar la relación entre el uso de citrato de cafeína y el tiempo de requerimiento de soporte ventilatorio y los días totales de oxígeno. Comparar los resultados con los obtenidos para el uso de aminofilina.

*Materiales y métodos:* Estudio observacional analítico de 2 cohortes históricas: una que recibió aminofilina y la segunda cohorte citrato de cafeína (disponible en el país, pero previamente no utilizado), para prevención y tratamiento de las apneas de la prematuridad. Se analizó como variables el tiempo total de soporte ventilatorio y el tiempo total de requerimiento de oxígeno. Se revisaron las historias clínicas de todos los egresos neonatales de cada una de las unidades (básicos, intermedios y cuidados intensivos) desde el mes de Enero hasta el mes de Agosto de 2010 de la Clínica Orquídeas de Colsubsidio.

**Resultados:** De acuerdo con los valores de P (mayores de 0.05), no parece existir una relación estadísticamente significativa entre el uso de citrato de cafeína



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

(terapéutica/profiláctica), aminofilina (terapéutica/profiláctica) con los días de ventilación mecánica invasiva/no invasiva y los días de consumo de oxígeno. Es posible que incrementando el número de casos en trabajos futuros, se logre establecer una asociación estadísticamente significativa.

*Palabras claves (términos MeSH):* apnea, prematuridad, citrato de cafeína, aminofilina, ventilación.

*Abstract:* The consequences of organic immaturity with difficulties in adapting to extrauterine life, bring with them, difficult challenges and high costs, referring to the economic and human lives in newborn units; hundreds of infants die from complications associated with prematurity.

Respiratory complications, occupy the top of all these and is a huge challenge to find strategies to quickly achieve independence and autonomy of preterm respiratory mechanics, including the shortest time possible the use of oxygen, it's known irreversible negative consequences of mechanical ventilation on lung architecture and hemodynamic status and oxygen toxicity on the lungs themselves and the retina (retinopathy and bronchopulmonary dysplasia).

*Objective:* To assess the relationship of the use of caffeine citrate and aminophylline, used in the management of apnea of prematurity, with the total time of mechanical ventilation (invasive and non-invasive), next to the days of oxygen consumption.

*Specific Objectives:* To evaluate the relationship between the use of caffeine citrate and longer need for ventilatory support and total days of oxygen. Compare the results with those obtained for the use of aminophylline.

*Materials and methods:* Observational retrospective cohort analytic 2: one that received aminophylline and the second cohort with caffeine citrate (available in the country, but previously unused) for prevention and treatment of apnea of prematurity. Variables were analyzed as total time of

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

ventilatory support and total time of oxygen requirement. We reviewed the medical records of all expenditures each neonatal unit (basic, intermediate and intensive care) from the month of January to August of 2010 Colsubsidio Orquideas Clinic.

*Results:* According to P values (above 0.05), no there seems to be a statistically significant relationship between caffeine citrate use (therapeutic/prophylactic), aminophylline (therapeutic/prophylactic) and days of mechanical ventilation, noninvasive and total days of oxygen consumption. It is possible that increasing the number of cases in future work, are able to establish a statistically significant association

*Keywords (MeSH):* apnea, prematurity, caffeine citrate, aminophylline, ventilation.

### Introducción

La prematuridad es una de las principales causas de ingreso a la unidad de recién nacidos <sup>(1)</sup>. En Colombia se estima que el 30% de los nacimientos son prematuros y la apnea por prematuridad se presenta en el 35 a 82% de los menores de 35 semanas durante la primera semana de vida, aumentando el requerimiento de días de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo y los riesgos secundarios al uso oxígeno. Las metilxantinas han sido usadas desde hace varias décadas para el manejo de las apneas en el prematuro. La aminofilina y la teofilina se han usado desde antes por ser los primeros medicamentos disponibles; Actualmente, se está utilizando al citrato de cafeína, medicamento previamente disponible, pero no utilizado de forma extensa, del cual la literatura reporta que podría ser preferible respecto a las otras metilxantinas.

### Justificación

La aminofilina es el medicamento clásicamente utilizado en el país para la prevención y manejo de la apnea de la prematuridad, pero ésta produce intolerancia a la vía oral, taquicardia, poliuria, hiperglicemia, irritabilidad, pobre ganancia de peso e hipertensión

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

arterial <sup>(6)</sup> haciendo que en algunos casos se requiera la suspensión del mismo; el citrato de cafeína es una alternativa descrita en la literatura que no es nueva, con poco tiempo de uso el país. En este estudio se quiere evaluar la relación de ambos medicamentos con el tiempo total de requerimiento de soporte ventilatorio y el tiempo total de uso oxígeno, ya que el uso prolongado de ventilación mecánica (invasiva o no) y de oxígeno en los prematuros, se asocia a graves consecuencias hemodinámicas y cardiopulmonares así como con retinopatía en el caso del oxígeno. <sup>(17) (18)</sup>

### **Marco teórico**

La apnea de la prematuridad se define como el cese de la respiración que dura más de 15 segundos y se acompaña de hipoxia o bradicardia; esta se presenta al menos en el 85% de los neonatos con edad gestacional menor a 34 semanas. <sup>(9) (11)</sup>

Cerca del 30 a 45% de los pretérminos presentan respiraciones caracterizadas por tres o más pausas respiratorias de aproximadamente tres o más segundos de duración, lo cual es un fenómeno normal, que refleja la inmadurez en el control de la respiración y como tal, no amerita tratamiento. Contrario a esto, cuando se presenta apnea, el paciente necesita tratamiento urgente por disturbios hemodinámicos secundarios que pueden ser mortales. <sup>(11)</sup>

No siempre la apnea es secundaria a la inmadurez en el control del sistema respiratorio del prematuro; esta puede ser el resultado de otras patologías de la edad neonatal. Su presencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, que varía entre un 10% a las 34 semanas, hasta el 60% en los menores de 28 semanas de gestación. <sup>(11) (12)</sup>

Dentro de las causas secundarias se incluyen: inestabilidad térmica, trauma neurológico al nacer, medicamentos, infecciones y hemorragia intracraneana, convulsiones, asfixia perinatal, miopatías congénitas o neuropatías, uso de anestésicos en la madre, malformaciones del sistema nervioso central, síndrome de dificultad respiratoria, lesión pulmonar, neumotórax, mala alineación de la vía aérea, oclusión de vía aérea, cardiopatía congénita, trastornos hidroelectrolíticos, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, sepsis, anemia, errores innatos del metabolismo, hipoglicemia entre otros. <sup>(11) (12)</sup>

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

La apnea puede clasificarse como central, que aporta el 40% de los casos y se caracteriza por un cese total del esfuerzo inspiratorio, sin evidencia de obstrucción. <sup>(11)(12)</sup>

En segundo lugar, aportando cerca de 10%, se encuentra la apnea obstructiva en la que el prematuro intenta respirar en contra de una obstrucción de la vía aérea, llevando a un movimiento inefectivo de la caja torácica y sin flujo de aire durante todo el episodio de apnea. <sup>(11)(12)</sup>

En tercer lugar se encuentra la apnea mixta (con elementos de las anteriormente mencionadas). <sup>(12)</sup>

La inmadurez o la depresión del centro respiratorio asociado a la debilidad de los músculos de la pared torácica, son aceptadas como los principales factores determinantes en la patogénesis de la apnea del prematuro. <sup>(12)</sup> La extraordinaria vulnerabilidad de la región ventral y zonas adyacentes del tronco cerebral a los estímulos inhibitorios podría ser la explicación a la aparición de los episodios de apnea en los prematuros. <sup>(12)</sup>

Eventos como la hipoxia, la secreción de adenosina y los cambios en la temperatura corporal, pueden producir inhibición del centro respiratorio llevando a apnea. La ausencia de actividad muscular durante un evento de apnea central, indica de forma inequívoca la depresión del centro respiratorio. <sup>(13)(14)</sup>

En los prematuros extremos, las pausas respiratorias durante el sueño no REM, junto a la gran elasticidad de la reja costal, produce movimientos paradójicos del tórax, volviéndose un fenómeno casi constante. Este movimiento paradójico de la reja torácica puede predisponer a la aparición de apnea y a la reducción de la capacidad residual funcional limitando la oxigenación. <sup>(12)</sup>

Existe una respuesta inadecuada a la hipercarbia (aumento en la concentración de CO<sub>2</sub>), explicada parcialmente hasta ahora por una disminución en la quimiosensibilidad de las neuronas del centro respiratorio de los prematuros. <sup>(13)</sup> No es claro tampoco que haya una respuesta del centro respiratorio a la disminución de la concentración de CO<sub>2</sub>. <sup>(12)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

Desde hace varios años, se conoce que los recién nacidos aumentan más la respuesta del centro respiratorio con la hipoxia: pueden aumentar su esfuerzo respiratorio o pueden presentar más depresión de la ventilación. La respuesta a la hipoxia inicialmente parece resultar del estímulo de quimiorreceptores periféricos antes que la estimulación sobre el centro respiratorio. <sup>(12)</sup>

El reflejo de Hering – Breuer juega un importante rol en la modulación del ciclo respiratorio en los prematuros. El estiramiento de los receptores pulmonares envía señales aferentes hacia el cerebro, que responde con éste reflejo a través del nervio vago: se inhibe la inspiración o se prolonga la espiración o suceden ambas cosas, procurando aumentar los volúmenes pulmonares como una estrategia para aumentar la capacidad residual funcional en el neonato dada su marcada distensible pared torácica. <sup>(12)(13)</sup>

Antes de que la apnea suceda, hay aumento de la resistencia supraglótica y pulmonar al flujo de aire en asociación con disminución el volumen inspiratorio y con prolongación del tiempo espiratorio; estos eventos se han documentado en todos los tres tipos de apnea. <sup>(12)</sup>

Durante el evento, hay obstrucción de la laringe y la faringe, mediante un modelo en el que la presión negativa intraluminal generada durante la inspiración en la vía aérea superior predispone al colapso de la faringe. <sup>(12)</sup>

Se sabe también que la adenosina y sus análogos, pueden causar depresión respiratoria; se ha propuesto que las metilxantinas son antagonistas de la acción de la adenosina y esto podría explicar el efecto terapéutico del medicamento. <sup>(5)(12)</sup>

No es clara la relación del reflujo gastroesofágico asociado a apnea como causa de la misma, ya que durante un episodio de reflujo hay disminución en el tono del esfínter esofágico inferior y el reflujo sucede. <sup>(12)</sup>

El estudio realizado por Corinna y colaboradores, publicado en *Pediatrics* en el año 2002 llamado “*Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship*”, tenía como objetivo determinar si existía relación entre la aparición de apnea en prematuros con los episodios de reflujo gastroesofágico, (éste último detectado mediante impedanciometría intraluminal esofágica ya que a ésta edad el reflujo no suele ser ácido y

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

sería indetectable mediante técnicas como la pH – metría). De los 2039 casos de apnea que presentó la población estudiada, sólo el tres y medio por ciento presentaban simultáneamente reflujo que alcanzaba la faringe con consecuencias hemodinámicas serias. (15)

El método más utilizado como forma de monitorización de la aparición de apnea, es la oximetría de pulso, que es un método sencillo de interpretar y muy económico. Otros monitores de apnea actúan como sensores de movimiento; Aquí se encuentran los de Ondulación, de almohadilla sensorial y sensible a presión. (12)

Éstos sensores interpretan los movimientos de la caja torácica y la pared abdominal como una respiración; no distinguen entre apnea central de obstructiva. Otra técnica son los monitores de impedancia base: en ella los monitores detectan cambios en la impedancia eléctrica de la pared torácica durante el ciclo respiratorio, interpretándolos como respiraciones. Tampoco son útiles en el diagnóstico de apnea de origen obstructivo. (11)

Otras técnicas menos utilizadas son: pletismografía, las bandas torácica o abdominal, magnetómetros y los monitores de apnea basados en el movimiento de la pared torácica. (11)

La apnea del prematuro debe distinguirse de las respiraciones periódicas, convulsiones (asociadas a alteración súbita del tono muscular, movimientos focales que no se detienen tanto de extremidades, movimientos oculares anormales y crisis de “chupeteo”. La asociación de taquicardia inicial, que precede o acompaña a la apnea, sugiere más la presencia de convulsión. (11)

Cuando se presenta una apnea, el neonato debe ser rápidamente evaluado, descartando la presencia de obstrucción de vía aérea; se debe posicionar el cuello en ligera extensión y se debe succionar con cuidado la orofaringe; se debe realizar un estímulo táctil suave, pero firme: con estas acciones, la mayoría responden y recuperan su patrón respiratorio. Se debe colocar oxígeno con una fracción inspiratoria de 100% mediante cámara cefálica o ventilación con dispositivo bolsa – máscara. Si no hay respuesta favorable, se debe iniciar ventilación con presión positiva, preferiblemente invasiva. (11)

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

Luego de la estabilización, se debe buscar la causa de la apnea; si se descartan causas secundarias y la apnea aparece en un prematuro menor de 34 semanas de gestación durante los primeros siete días de vida, se debe sospechar que sea apnea del prematuro. Dentro del estudio de las causas secundarias se considera: glucemia, hemoglobina y hematocrito, tamizaje para sepsis, electrolitos, radiografía de tórax y de abdomen, ecocardiograma y otros exámenes de acuerdo a la historia clínica del paciente y al examen físico. <sup>(11)</sup>

Desde hace más de tres décadas, se reconoció que las metilxantinas pueden reducir la frecuencia de los episodios de apnea en niños prematuros. A partir de momento, estas se convirtieron en herramienta básica dentro del tratamiento de la apnea de la prematuridad, tomando a la cafeína, como la de elección debido a su larga vida media en estos pacientes. <sup>(1)</sup>

Kuzemko y colaboradores, administraron por primera vez por vía rectal aminofilina como terapia en apnea del prematuro en 1973 y posteriormente, Shannon y colaboradores corroboraron estos hallazgos utilizando teofilina por vía oral. <sup>(6)</sup>

Desde esa década, se planteaba como hipótesis de la patogénesis de la apnea, un defecto en el control central de la respiración y una obstrucción parcial de la vía aérea superior, además de suponer una aparente insensibilidad al estímulo del centro respiratorio por el dióxido de carbono. Se planteó como hipótesis de acción de las metilxantinas, la disminución en la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono. <sup>(9)</sup>

Las metilxantinas, se han utilizado para el tratamiento de la apnea del prematuro, siendo la teofilina y la cafeína, los dos compuestos más investigados. <sup>(5)</sup> El mecanismo de acción de ambos, su farmacocinética, los efectos adversos y los efectos sobre el flujo cerebral son similares. El mecanismo de acción exacto no se conoce completamente. Ambos compuestos son inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas del receptor de adenosina, que es un depresor del centro respiratorio, pero estimulante periférico. <sup>(5)</sup> La inhibición de la fosfodiesterasa, evita que se desintegre el AMP cíclico y el GMP cíclico, cuyo aumento en plasma se ha relacionado con la relajación de la vía aérea. Estos compuestos, también aumentan los niveles de catecolaminas, modulando el flujo de los iones de calcio y se ha propuesto además una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. <sup>(5)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

Los cambios fisiológicos inducidos por las metilxantinas en el tratamiento de la apnea del prematuro incluyen el aumento en la ventilación y el aumento en la sensibilidad del centro respiratorio a la presión de CO<sub>2</sub>.<sup>(5)(12)</sup>

La farmacocinética en los recién nacidos prematuros es muy variable; la teofilina tiene una vida media de 30 horas en niños prematuros con edad mayores de dos semanas.<sup>(5)</sup>

La depuración aumenta con la edad posnatal y la vida media se reduce a 15 horas entre la cuarta y la quinta semana de vida extrauterina. La dosis inicial de teofilina es de cinco a seis mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de dos a seis mg/kg/día dividida en dos o tres dosis. El citocromo P450, juega un importante rol en el metabolismo de las metilxantinas y es totalmente competente a los tres años de edad.<sup>(5)</sup>

La farmacocinética de la cafeína, también varía en el neonato prematuro. Se ha reportado en algunos pacientes tiempo de vida media superior a 65 horas y en otros estudios de 52 horas, lo que sugiere que deber darse una sola vez al día. La depuración lenta en el paciente prematuro extremo es debida a la baja tasa de eliminación y no al aumento en su volumen de distribución. La velocidad de depuración de la cafeína del adulto, se alcanza entre los tres a cinco meses de edad. La dosis inicial de 20 mg/kg, seguida de cinco mg/kg/día, se ha propuesto como dosis adecuada, sin embargo, la dosis idealmente debe ser individualizada de acuerdo a la concentración del medicamento en el plasma. Una ventaja de la cafeína sobre otras metilxantinas, la constituye su amplio índice terapéutico.<sup>(1)(5)(11)</sup>

El equilibrio entre la concentración de cafeína en suero y en líquido cefalorraquídeo, se alcanza a los cinco minutos luego de su administración intravenosa, mientras que para la teofilina, ocurre a los 30 minutos.<sup>(5)</sup>

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 peso promedio de uno punto trece kg y edad gestacional promedio de 29 semanas, utilizando aminofilina por vía rectal con dosis de cuatro mg/kg/día y duración promedio de cinco punto dos días (rango entre dos a 14 días). Se observó que 10 pacientes,



## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

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. <sup>(6)</sup>

Sin embargo, se carece de datos sobre el potencial a largo plazo de los efectos del uso de estos medicamentos; se sabe que la cafeína en particular, puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral en adultos, cuando su concentración se encuentra en dosis más altas de las recomendadas, además puede inhibir a los receptores de adenosina, disminuyendo la posibilidad de supervivencia neuronal ante la agresión desencadenada por la hipoxia. <sup>(1)</sup>

Estos posibles efectos adversos podrían resultar en lesiones del sistema nervioso central con las consecuencias adversas para el desarrollo neurológico a largo plazo. Otro efecto conocido es el aumento en el consumo de oxígeno y de la tasa metabólica. <sup>(1)</sup>

La incertidumbre sobre los beneficios y riesgos de la cafeína condujo al diseño de un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo, sobre la utilidad y las complicaciones en el uso de cafeína en pacientes con apnea de la prematuridad cuyo peso se encontraba entre los 500 y los 1250 gramos. Dentro de los resultados a corto plazo, en seis de los niños asignados al grupo de cafeína, hubo disminución significativa de la displasia broncopulmonar; se observó disminución en la ganancia de peso a las tres semanas de tratamiento en el mismo grupo, respecto al grupo con placebo. No era claro, de acuerdo al estudio, si este beneficio y este efecto negativo, tendrían a largo plazo impacto sobre la mejoría en el desarrollo neurológico del paciente. <sup>(1)</sup>

En este estudio, se encontró una mejor tasa de supervivencia y de neurodesarrollo a una edad corregida de 18 a 21 meses en los niños asignados en el grupo de cafeína; en particular, la incidencia de parálisis cerebral y retraso cognitivo se redujo, aunque las tasas de muerte, sordera y ceguera no fue significativamente diferente entre el grupo placebo como en el de cafeína. Tampoco se afectó el peso, la talla y el perímetro cefálico en el grupo con cafeína. Un análisis posterior concluyó que la incidencia de retinopatía del prematuro grave se redujo en el grupo con cafeína, aunque la incidencia global de la retinopatía no se alteró por el consumo de cafeína. Los investigadores concluyeron que para evitar una muerte o para lograr la supervivencia de un solo paciente sin parálisis cerebral o

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

sin retardo cognitivo, ceguera o sordera, mínimo 16 pacientes debían recibir el medicamento. <sup>(1)</sup>

Casi la mitad del efecto de la cafeína es inexplicable y otras consecuencias fisiológicas de su administración como el aumento en los niveles de catecolaminas, permitiendo la mejoría del gasto cardíaco y la oxigenación, deben ser consideradas como otros posibles efectos beneficiosos de su uso. La persistencia de la apnea en lactantes tratados con cafeína, refleja la complejidad en la causalidad del origen del problema e indica la necesidad de buscar otro tipo de mecanismos que puedan ser modificados como la obstrucción respiratoria alta, la presencia de atelectasias y otras no modificables como la enfermedad pulmonar intrínseca. El efecto sobre el desarrollo neurológico y la supervivencia, a los 18 y 21 meses de edad corregida, son mucho más relevantes que el efecto adverso de la poca ganancia de peso luego de tres semanas de recibir el medicamento. No se sabe cómo es el desarrollo neurológico una vez supere los 21 meses así como el desempeño escolar de estos niños. <sup>(1)</sup>

El estudio “*Long Term Effects of Caffeine Therapy*” y 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. <sup>(2)</sup>

Para esto, se llevó a cabo un estudio aleatorio en el año 2006, en neonatos con peso entre 500 y 1250 gramos para recibir cafeína o placebo hasta que la terapia para la apnea ya no fuera necesaria. El resultado primario fue la combinación entre muerte, parálisis cerebral y retardo cognitivo definido como una puntuación del índice de desarrollo Mental de <85 en las Escalas Bayley, sordera o ceguera a una edad corregida de 18 a 21 meses. <sup>(2)</sup>

Se encontró que de los 937 neonatos asignados en el grupo de la cafeína, 377 (40,2%) fallecieron o sobrevivieron con una discapacidad del desarrollo neurológico en comparación a los 431 de los 932 niños (46,2%) asignados al grupo placebo (razón de probabilidad ajustada para el centro, 0.77; intervalo de confianza de 95% [IC]: 0,64 a 0.93, p=0,008). El tratamiento con cafeína en comparación con el placebo redujo la incidencia de parálisis cerebral (4.4% vs 7,3%; razón de probabilidad ajustada para el centro 0.58, IC

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

95%, 0.39 a 0.87,  $p = 0,009$ ) y de retraso cognitivo (33.8% vs 38.3%; razón de probabilidad ajustada por centro, 0.81, IC 95%: 0.6 a 0.99;  $P = 0,04$ ).<sup>(2)</sup>

No hubo diferencia entre las tasas de muerte, sordera, ceguera, percentiles promedio para la talla, peso y perímetro cefálico. El estudio destaca el gran uso de la cafeína en los recién nacidos (se encuentra dentro de los 10 medicamentos más utilizados en recién nacidos) ya que ha demostrado su efecto protector cerebral ante la hipoxia, la isquemia y el metabolismo anaerobio en modelos experimentales con animales.<sup>(2)</sup>

El principal objetivo de este estudio fue determinar si la terapia con alteraba la tasa de supervivencia sin discapacidad del desarrollo neurológico a la edad corregida de 18 a 21 meses.<sup>(2)</sup>

Los pacientes incluidos en el estudio, empezaron a recibir cafeína dentro de los 10 primeros días de vida y las indicaciones para el uso de las metilxantinas incluían la prevención o el tratamiento de la apnea y la extubación orotraqueal. El estudio se llevó a cabo entre octubre de 1999 y octubre de 2004. A los pacientes asignados en el grupo de cafeína, se les dio una dosis de carga de 20 mg/kg de peso, seguido por una dosis de mantenimiento diaria de cinco mg/kg de peso. Si persistía la apnea, la dosis se incrementaba hasta 10 mg/kg de peso. La edad promedio de los pacientes con cafeína era de tres días al recibir la primera dosis del medicamento y se iba retirando gradualmente hasta alcanzar la edad gestacional de 35 semanas.<sup>(2)</sup>

Ciento noventa de los participantes del estudio recibieron una o más dosis de cafeína. A corto plazo, se encontró que la cafeína disminuye la tasa de displasia broncopulmonar y también redujo la ganancia de peso.<sup>(2)</sup>

Se definió parálisis cerebral si el niño tenía una discapacidad motora o progresiva caracterizada por un tono muscular anormal y una disminución de rango o el control de movimientos. La valoración del nivel de función motora fue determinado mediante una escala de clasificación motora gruesa: el nivel normal de cero se asigna cuando el niño es capaz de caminar 10 pasos de forma independiente a los 18 meses de edad corregida. Puntajes con niveles entre tres y cinco indican limitaciones más graves de la función

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

motora gruesa. El desarrollo mental se definió mediante la escala de Bayley, definiendo como alteración severa si no podía obtener un puntaje superior a 85. La audiometría se realizó para determinar la presencia o ausencia de la audición y finalmente se definió ceguera como una agudeza visual inferior a 20/200. <sup>(2)</sup>

Se realizó una regresión logística para estudiar los posibles mecanismos de la cafeína sobre paso sobre la tasa de supervivencia sin discapacidad del desarrollo neurológico. Seis variables fueron examinadas: edad gestacional del paciente, tipo de soporte respiratorio (presión de aire positiva) terapia de oxígeno, uso de esteroides posnatales y necesidad de cirugía. Con excepción de la cirugía de ductus, se pudo explicar entre el 20 a 50% el efecto de la cafeína sobre el resto de las variables. <sup>(2)</sup>

El análisis regresivo también demostró que la frecuencia global de la retinopatía del prematuro no difirió significativamente entre los dos grupos, pero mostró una disminución de la retinopatía más grave en los neonatos con cafeína. La mayoría de los casos de parálisis cerebral fueron de carácter leve en dicho grupo y moderada – severa en los pacientes con placebo. El desarrollo mental fue significativamente mayor en el grupo de la cafeína que en el placebo, así como el desarrollo motor. La tasa de trastornos convulsivos y el promedio de los percentiles para la estatura, peso y perímetro cefálico, fueron similares en ambos grupos. <sup>(2)</sup>

Los niños en el grupo placebo recibieron en promedio una semana más de ventilación mecánica (presión positiva de la vía aérea) en comparación con el grupo de la cafeína, por lo tanto la tasa de displasia broncopulmonar es mayor en el grupo placebo. <sup>(2)</sup>

Otro estudio llamado “*Caffeine therapy for apnea of prematurity*”, publicado en *New England Journal of Medicine* en Mayo de 2006, por el mismo grupo investigador del estudio anterior, tomó un número similar de pacientes que recibió cafeína y otro placebo, con el objeto de determinar la necesidad de ventilación mecánica durante los primeros siete días de tratamiento. <sup>(3)</sup>

La ventilación mecánica se suspendió una semana antes en el grupo de pacientes con cafeína, se redujo la ganancia de peso durante las primeras tres semanas de estar recibiendo

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

el medicamento, pero no hubo diferencias significativas en la ganancia de peso entre las cuatro y seis semanas después de la aleatorización, así como tampoco hubo diferencia en los índices de muerte, hallazgos ecográficos de compromiso cerebral y enterocolitis necrosante <sup>(3)</sup>. El rango de edad de los pacientes estaba entre las 30.3 semanas y las 34 semanas, con promedio de 32 semanas. La extubación más rápida en los pacientes con cafeína, también redujo la tasa de displasia broncopulmonar. Al igual que en el estudio anterior, el estudio plantea la incertidumbre que existe a largo plazo en el uso de las metilxantinas, ya que reconoce el daño potencial que tiene ésta sobre el tejido nervioso, al inhibir al receptor de la adenosina; ésta molécula preserva los niveles cerebrales de ATP y protege a las células del potencial del daño de la hipoxia experimental, además de aumentar el consumo de oxígeno y posiblemente retarde el crecimiento. Se usó la misma dosis que en el experimento anterior, pero se tuvo en cuenta la posible aparición de toxicidad por el medicamento, entre otros, taquicardia, taquipnea, inquietud, irritabilidad, temblores o convulsiones inexplicadas. Se recomendó continuar con el medicamento en aquellos que fueron extubados, por lo menos durante cinco días más, hasta que se lograra control de la vía aérea, sin necesidad de ventilación con presión positiva. <sup>(3)</sup>

La displasia broncopulmonar fue definida por la necesidad de oxígeno suplementario luego de alcanzar la edad gestacional de 36 semanas. <sup>(3)</sup>

En 37 niños (dos por ciento) del grupo de pacientes con cafeína, hubo necesidad de suspender o disminuir la dosis de cafeína, debido a signos o síntomas de intoxicación por el medicamento. La ventilación mecánica y la terapia de oxígeno se suspendió una semana antes en el grupo con cafeína respecto al placebo ( $P < 0,001$ ). <sup>(3)</sup>

Los pacientes con persistencia de apneas, a pesar el uso óptimo del medicamento, fueron tratados con terapia no farmacológica, que incluye el estímulo leve, dentro de los que se encontraba el uso de ventilación mecánica, presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y otros suplementos de oxígeno. En éste estudio, se encontró que en el grupo con cafeína, se presentó cierre más rápido del ductus sin otras terapias farmacológicas, pero sugiere interpretar con cautela este resultado, pues nunca antes se había comunicado este posible efecto y no se sabe mediante qué mecanismo esto se puede lograr <sup>(3)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

La revisión publicada en la *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, número dos, 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. <sup>(7)</sup>

En éste estudio, se seleccionaron todos los ensayos con asignación aleatoria y casi aleatoria de pacientes en tratamiento profiláctico con metilxantinas, en comparación con placebo o ningún tratamiento. La búsqueda fue analizada por el grupo Cochrane de Neonatología. <sup>(7)</sup>

Ninguno de dos estudios en los que se examinaron 104 neonatos con cafeína profiláctica, mostró diferencia respecto a los pacientes con placebo, en cuanto a bradicardia, frecuencia de apneas y necesidad de presión positiva para el manejo de la hipoxemia. <sup>(7)</sup>

Los autores de la revisión no encontraron utilidad en el uso profiláctico cafeína en apnea del prematuro y por lo tanto no la recomiendan con este fin. <sup>(7)</sup>

Otra revisión del mismo grupo investigador publicada en *The Cochrane Library*, 2008 número dos, llamado “*Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros*”, tenía como objetivo era 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. <sup>(8)</sup>

El estudio incluyó todos los ensayos clínicos aleatorios o casi aleatorios de los pacientes con alguna metilxantina en comparación a placebo o a ningún tratamiento para el tratamiento de la apnea del prematuro. <sup>(8)</sup>

Se encontraron cinco ensayos, con un total de 192 neonatos prematuros con apnea establecida. (Sims 1985; Murat 1981; Peliowski 1990; Gupta 1981; Erenberg 2000). <sup>(8)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

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. <sup>(8)</sup>

El grupo de apnea de la prematuridad de la Academia Americana de Pediatría publicó el artículo llamado “*Summary proceedings from the apnea of prematurity group*” en “*Pediatrics*” 2006, como un suplemento especial, que plantea varias inquietudes sobre el tratamiento, la fisiopatología de la apnea, sus consecuencias a largo plazo, su relación con otras patologías concomitantes que pudieran producir apnea, la utilidad del tratamiento farmacológico en comparación a la ventilación mecánica, las consideraciones éticas de experimentación en la apnea del prematuro y un modelo ideal de estudio clínico común del neonato prematuro. Dentro de las consideraciones se encuentran: <sup>(4)</sup>

La definición, el diagnóstico y tratamiento del problema no se ha estandarizado; el beneficio de la intervención, diferente a reducir la frecuencia misma de las apneas, no se ha comprobado. <sup>(4)</sup> La mayoría de los beneficios descritos durante el primer a tercer día de intervención, no se observan al cabo de una semana de iniciada la intervención; el número de pacientes en casi todos los estudios es pequeño y muchos tienen en cuenta variables como peso al nacer, edad gestacional, patologías simultáneas, presencia de hipoxemia, necesidad de oxígeno suplementario y de sedación, uso de glucocorticoides prenatales, persistencia del ductus arterioso o de hemorragia intraventricular, sepsis o necesidad de soporte inotrópico; no se ha establecido con suficiente evidencia que otros eventos fisiológicos a esta edad puedan producir apnea como sucede con el reflujo gastroesofágico y por lo tanto, no es clara la utilidad de los medicamentos proquinéticos en la reducción de las apneas, utilidad a largo plazo del tratamiento con cafeína u otra metilxantina tanto de manera intrahospitalaria como con uso ambulatorio y finalmente, el objetivo de un estudio de pacientes con apnea debe determinar si la terapéutica tiene o no impacto en el desarrollo neurológico del paciente. <sup>(4)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

Dentro de las consideraciones éticas plantea como válido el uso de placebo en un grupo de pacientes con apnea, ya que éste no se considera como falta de tratamiento. Todos los estudios deben tener disponible el tratamiento de rescate (ventilación con presión positiva).<sup>(4)</sup>

La medición de niveles séricos de las metilxantinas no suele hacerse de forma rutinaria en casos de pacientes con falla terapéutica, disfunción renal o hepática, pues se ha demostrado que no es útil.

Un estudio realizado en Michigan, Estados Unidos y publicado en la revista “*Pediatrics*” de la Académica Americana de Pediatría denominado, “*Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise?*”,<sup>(10)</sup> en el año 2007, evaluó las concentraciones plasmáticas de cafeína (dada en dosis habitual), a prematuros con apnea y diferente edad gestacional, incluyendo aquellos con disfunción hepática, renal o falla en el tratamiento.

El estudio, se realizó a lo largo de cinco años (2000 a 2005), en un hospital materno infantil e incluyó a todos los pacientes que recibieron cafeína y que como mínimo tuvieran un valor de concentración sérica de cafeína. De un total de 231 muestras sanguíneas para valoración, 101 eran de menores de 28 semanas (rango entre 23 a 32 semanas), con un promedio de 1030 gramos de peso (rango entre 540 y 2150 gramos) y con dosis media de cafeína de cinco mg/kg/día.<sup>(10)</sup>

De un total de 137 prematuros que fueron tratados con cafeína durante el periodo de estudio, 36 fueron excluidos porque no contaban con ninguna toma de niveles del medicamento o no tenían las condiciones del estudio (disfunción hepática, renal o falla en el tratamiento), o porque fallecían o eran remitidos a otras instituciones.<sup>(10)</sup>

Se encontró que el 95% de los pacientes que cumplían con las condiciones del estudio, tenían concentraciones séricas de cafeína que oscilaban entre cinco y 20 mg/L independientemente de la edad gestacional, (considerado como valores terapéuticos normales en suero), presencia de disfunción renal, hepática o falla en el tratamiento.<sup>(10)</sup>



## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

El estudio “*Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups*” publicado en *The Journal of pediatrics*,<sup>(16)</sup> en Marzo de 2010, comparó resultados a corto y largo plazo en prematuros tratados con cafeína o placebo, dividiendo a los pacientes en tres subgrupos, si éstos tenían indicación para el inicio del medicamento durante los 10 primeros días de vida; el primer subgrupo lo conformaban pacientes que requerían tratamiento de la apnea, prevención de la apnea o para facilitar la extubación, en el segundo subgrupo se consideró el nivel de soporte ventilatorio del paciente al momento de la aleatorización (presión positiva invasiva, no invasiva o sin necesidad de soporte ventilatorio) y en el tercero, la edad en días del inicio del medicamento.<sup>(16)</sup>

De forma aleatoria, fueron estudiados 2006 niños prematuros con pesos entre 500 y 1250 gramos, de los cuales 1006 recibieron citrato de cafeína y 1000 solución salina como placebo. A los que recibían cafeína, se les dio una carga inicial de 20 mg/kg de peso, con dosis de mantenimiento posteriores de cinco mg/kg/día, que se podía aumentar hasta los 10 mg/kg/día si persistía la apnea o se podía disminuir si aparecían signos de toxicidad. No fueron medidos los niveles de cafeína.

Los pacientes que recibieron cafeína tenían tasas menores de displasia broncopulmonar, menor tiempo de ventilación mecánica (una semana) o de cualquier tipo de ventilación con presión positiva y disminución en el uso de oxígeno suplementario. Dentro de los resultados a largo plazo, se encontró que en éstos pacientes se había disminuido las tasas de parálisis cerebral y retardo cognitivo a los 18 y 21 meses de edad.<sup>(16)</sup>

Finalmente, un estudio realizado en un Hospital Materno Infantil de la ciudad de Atenas, Grecia, publicado en el año 2009 en la revista *Journal of Paediatrics and Child health*, titulado “*Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: A randomised controlled trial*”,<sup>(17)</sup> buscaba determinar dosis estándar de cafeína y de teofilina para apnea, en términos de frecuencia y valoración o necesidad de monitorización de concentración sérica del medicamento. Para esto, estudiaron a 70 neonatos menores de 33 semanas de gestación quienes fueron asignados a dos grupos de forma aleatoria para recibir cafeína o teofilina, para tratamiento o prevención de apnea en el prematuro.<sup>(17)</sup>

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

El principal objetivo era determinar si existía diferencia en el número de apneas entre los dos grupos. Se midieron los niveles de ambos medicamentos al primer día de haberlos recibido, al tercer y séptimo día y posteriormente cada siete días. Treinta y siete pacientes recibieron teofilina (ocho para tratamiento de la apnea y 29 para prevención) y 33 recibieron cafeína (10 para tratamiento y 23 para prevención). El tratamiento con cualquiera de los medicamentos disminuyó significativamente los eventos de apnea, mientras que solo el uso de cafeína profiláctica demostró utilidad en los neonatos con riesgo. <sup>(17)</sup>

El análisis combinado de tratamiento y profilaxis demostró disminución significativa en la frecuencia de apnea, en los que recibieron cafeína, pero no hubo diferencia significativa luego de la primera semana de tratamiento. Los niveles medidos de los medicamentos, no mostraron rangos de toxicidad o valores por fuera de las concentraciones esperadas como terapéuticas. <sup>(17)</sup>

### **Objetivos**

#### *General*

Evaluar la relación del uso del citrato de cafeína y aminofilina utilizados en el manejo de la apnea de la prematuridad, con el tiempo total de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) y los días totales del uso de oxígeno.

#### *Específicos*

- Determinar si existe disminución significativa clínica y estadística en el tiempo de requerimiento de soporte ventilatorio y días totales de uso de oxígeno en prematuros con apnea o riesgo de apnea, mediante el uso de citrato de cafeína.
- Comparar estos mismos resultados con el grupo que recibió aminofilina.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

- Establecer si puede recomendarse al citrato de cafeína como estrategia terapéutica para disminuir el tiempo de ventilación mecánica (invasiva o no) y el tiempo de uso de oxígeno en pacientes con apnea de la prematuridad o en riesgo de presentarla.

### **Propósito**

El citrato de cafeína y la aminofilina han sido utilizados en la prevención y el tratamiento de la apnea de la prematuridad; se pretende establecer si con el uso de estos medicamentos se disminuye el tiempo de ventilación mecánica y de uso de oxígeno, dadas las conocidas y graves consecuencias sobre el estado hemodinámico, pulmonar y sobre la retina, debido al uso prolongado en prematuros.

### **Aspectos metodológicos**

#### *Diseño del estudio*

Estudio observacional analítico de dos cohortes históricas: una que recibió aminofilina por ser el medicamento más extensamente utilizado en el país y la segunda cohorte con citrato de cafeína (de uso más reciente), para prevención y tratamiento de las apneas de la prematuridad.

Se analizaron como variables de estudio el tiempo total de soporte ventilatorio (invasivo y no invasivo) y el tiempo total de requerimiento de oxígeno durante la estancia hospitalaria.

#### *Población de referencia y muestra*

Pacientes que recibieron citrato de cafeína o aminofilina de forma profiláctica o terapéutica por apnea de la prematuridad, durante los meses de Enero a Agosto de 2010 en la Clínica Orquídeas de Colsubsidio en Bogotá D.C.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

### *Criterios de inclusión*

- Recién nacidos prematuros con edad gestacional menor o igual a 34 semanas estimada por la escala de Ballard. Ochenta y dos pacientes cumplían con esta condición.
- Que hayan recibido aminofilina en dosis de 2 mg/kg cada 8 horas o citrato de cafeína en dosis inicial de 20 mg/kg, seguida de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/ con aumento hasta 10 mg/kg/día en los casos necesarios por persistencia de apneas; ambos medicamentos son administrados por vía oral. Sesenta y cinco pacientes cumplieron este criterio.

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes que habiendo recibido o no alguno de los medicamentos, hayan fallecido antes de alcanzar la primera semana de vida (cuatro de los 82 iniciales).
- Pacientes que hayan recibido durante su hospitalización los dos medicamentos, de acuerdo a la disponibilidad de los mismos en la clínica (diez pacientes).

### *Variables*

Se agruparon los pacientes de acuerdo al medicamento recibido (citrato de cafeína o aminofilina) y su indicación respecto a la apnea de la prematuridad (terapéutico o profiláctico), utilizando como variables de estudio los días de ventilación mecánica invasiva - no invasiva y los días totales de consumo de oxígeno durante el tiempo de estancia hospitalaria. Posteriormente se buscaron las frecuencias absolutas y las asociaciones, analizando su significancia estadística.

### *Hipótesis*

- El uso de citrato de cafeína acorta el tiempo de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, así como el tiempo de uso de oxígeno cuando se indica como medicamento en prematuros con apnea o riesgo de apnea.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

### *Técnica para la recolección de información*

La información para poder desarrollar este trabajo se recolectó a través de una base de datos diseñada en programa de Excel en la que se incluían diferentes variables, tomando solamente a dos de ellas para el estudio por ser las más relevantes según los objetivos y la hipótesis planteada. Estas variables son: genero, edad gestacional, antecedente de aplicación de esteroides prenatales para maduración pulmonar, peso al nacer, ganancia de peso a la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta semana de hospitalización, medicamento usado e indicación, presencia de hipertensión arterial, irritabilidad, taquicardia, poliuria, días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, días de uso de oxígeno, presencia de retinopatía de la prematuridad y de displasia broncopulmonar.

### **Materiales y métodos**

Se revisaron todas las historias de egresos de las diferentes unidades neonatales (básicos, intermedios y cuidados intensivos), desde el mes de Enero hasta el mes de Agosto de 2010 de la Clínica Orquídeas de Colsubsidio y posteriormente se verificaba si cumplían con los criterios de inclusión. Luego, de los pacientes incluidos en el estudio, se revisaron todas las evoluciones día a día durante su estancia hospitalaria, para poder obtener la base de datos original con las variables mencionadas.

Posteriormente se tabuló la información y las variables de estudio fueron codificadas para ser analizadas en un programa estadístico.

A partir de los resultados se realizó el análisis de los mismos, la discusión y las conclusiones.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

### **Plan de análisis**

Los datos se recolectaron con el programa *Microsoft Office Excel 2010*, el Análisis de variables se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para cálculo de frecuencias absolutas y relativas y verificación de significancias estadísticas; Se consideraran valores de P significativos a aquellos menores a 0.05; Se utilizó la prueba estadística de chi cuadrado de Pearson.

### **Aspectos éticos**

Se cumplieron con las normas éticas según los protocolos establecidos en la resolución 8430 de 1993 y se solicitó la autorización del comité de investigaciones de la clínica y se contó con el permiso para revisar las historias clínicas.

Se cumplió con los principios de confidencialidad y de beneficencia.

Se considera un estudio con riesgo menor al mínimo para los pacientes y no requiere consentimiento informado para su desarrollo.

### **Organigrama**

Clínica Colsubsidio Orquídeas: Directivas, comité de ética

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario: Oficina de investigaciones, Departamento de Pediatría.

Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán: Investigador Principal, Residente Pediatría, Universidad del Rosario.

Dra. Martha Lucía Báez Camacho: Co-investigador, Tutor Temático y Epidemiológico.

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Actividad	Responsable
Definición del problema	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Formulación de la pregunta de investigación	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Formulación de objetivos y justificación	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Revisión de la literatura y marco teórico	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán
Diseño del Estudio	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Cálculo de la muestra	Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Recolección de datos	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán
Tabulación de datos	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán
Análisis de datos	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho
Presentación del trabajo	Dr. Fredi Giovanni Soto Guzmán Dra. Martha Lucia Báez Camacho

### Cronograma

Actividad	Jun	Ago	Ene	Sep	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- 11
	Jul	Dic	Ago	Dic	11	11	11	11	11	11	11	
	09	09	10	10								
Selección del tema	X	X										
Diseño de la pregunta	X	X										

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Búsqueda sistemática		X	X	X								
Protocolo	X	X	X	X	X	X						
Corrección								X	X			
Calculo de la muestra	X	X										
Comité ética	X											
Recolección datos			X	X	X	X						
Tabulación datos				X	X	X	X					
Análisis estadístico								X	X	X	X	
Elaboración del texto final											X	
Revisiones y correcciones											X	X

### Presupuesto

Concepto	Valor
Transporte	\$ 200.000.00.
Búsqueda en la Biblioteca e internet	\$ 90.000.00.
Reunión con asesora del trabajo	\$ 60.000.00
Impresión del trabajo	\$ 70.000.00
Tintas para impresora Laser	\$ 180.000.00



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

### Resultados

- Del total de 51 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, 26 pacientes eran de género masculino (51%) y veinticinco eran de género femenino (49%).

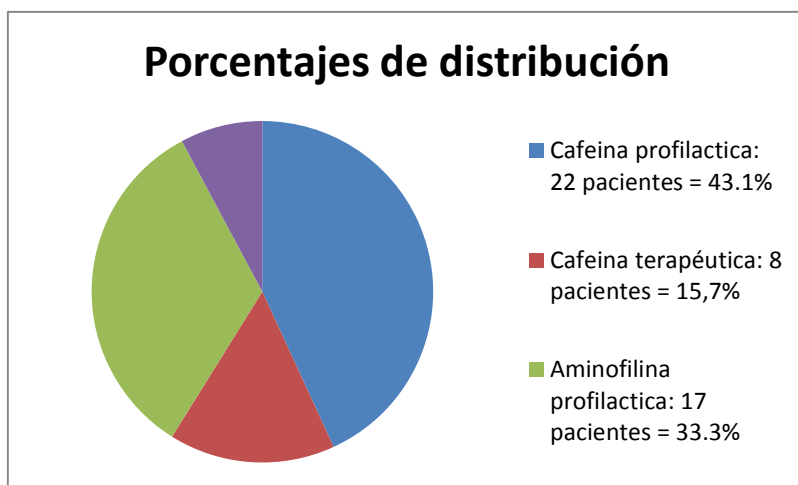
*Tabla 1. Distribución por género de los pacientes que ingresaron al estudio*

Género	Porcentaje (%)
Masculino: 26	51
Femenino: 25	49

- De éstos 51 pacientes, 22 recibieron citrato de cafeína de forma profiláctica (43.1%), ocho de manera terapéutica (15.7%), 17 pacientes recibieron aminofilina de forma profiláctica (33.3%) y cuatro de forma terapéutica (7.8%). Los pacientes recibían el medicamento de acuerdo a la disponibilidad del mismo en la institución y era el médico tratante a través de su criterio, examen e historia clínica del paciente si decidía iniciarlo de forma profiláctica o terapéutica.

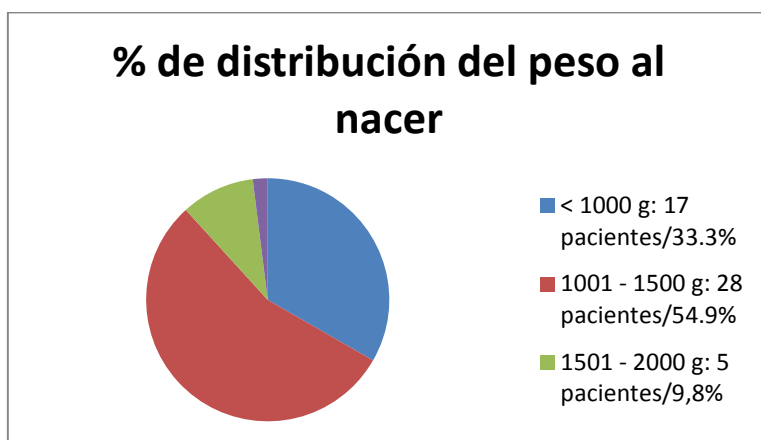
## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Gráfica 1. Distribución del medicamento y su indicación en número absoluto y porcentaje



- La distribución del peso al nacer de los pacientes incluidos en el estudio fue el siguiente: Diecisiete pacientes (33.3%), pesaban menos de 1000 gramos, 28 pacientes (54.9%), tenían peso entre 1001 y 1500 gramos, cinco pacientes (9.8%), tenían peso entre 1501 y 2000 gramos y un paciente (1,96%) tenía peso mayor a 2001 gramos.

Gráfica 2: Distribución del peso al nacer (en gramos), del grupo de pacientes que ingresaron al estudio



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

- La edad gestacional de los pacientes ingresados al estudio está representada en la siguiente tabla.

Tabla 2. Valor absoluto y porcentajes de la edad gestacional de los pacientes del estudio

<i>Edad gestacional</i>	<i>Número absoluto</i>	<i>Porcentajes (%)</i>
<i>Menor de 30 semanas</i>	33	64,7
<i>Mayor de 30 semanas</i>	18	35.3

- Las definiciones de los efectos no deseados de los medicamentos, en número absoluto y en porcentajes; éstos son:
  - Hipertensión arterial: Definida como presión arterial sistólica y/o diastólica mantenida más de dos desviaciones estándar sobre los valores de la mediana (mayor o igual 95%) <sup>(19)</sup>. De los 51 pacientes, 20 de ellos (39,31%) la presentaron.
  - Poliuria: Definida como gasto urinario mayor o igual a 5 cc/kg/h <sup>(20)</sup>. Treinta y un pacientes (60.78%) del total presentaron esta complicación.
  - Taquicardia: Definida como Frecuencia cardiaca persistente mayor a dos desviaciones estándar por encima de la media para la edad, con complejos en el ECG normales. <sup>(21)</sup>. Treinta y dos pacientes (62.74%) la presentaron.
  - No se hizo registro en la base de datos de la presencia de hiperglicemia como efecto adverso relacionado con el uso de alguno de los medicamentos

En las tablas 3, 4 y 5 se muestran respectivamente los valores absolutos y porcentajes de los efectos adversos encontrados con el uso de los medicamentos y su indicación, aclarando que junto a cada una de ellas, se anota el número de pacientes que la recibieron

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

*Tabla 3. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron Hipertensión Arterial.*

<b>Medicamento e indicación</b>	<b>Número absoluto</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>C. de cafeína profiláctica (22)</i>	4	18
<i>C. de cafeína terapéutica (8)</i>	2	25
<i>Aminofilina terapéutica (17)</i>	10	59
<i>Aminofilina profiláctica (4)</i>	4	100

*Tabla 4. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron poliuria.*

<b>Medicamento e indicación</b>	<b>Número absoluto</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>C. de cafeína profiláctica (22)</i>	13	59
<i>C. de cafeína terapéutica (8)</i>	6	75
<i>Aminofilina terapéutica (17)</i>	9	53
<i>Aminofilina profiláctica (4)</i>	3	75

*Tabla 5. Número absoluto de pacientes y en porcentaje de acuerdo al medicamento e indicación recibida, que presentaron taquicardia*

<b>Medicamento e indicación</b>	<b>Número absoluto</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>C. de cafeína profiláctica (22)</i>	12	55
<i>C. de cafeína terapéutica (8)</i>	3	38
<i>Aminofilina terapéutica (17)</i>	13	76
<i>Aminofilina profiláctica (4)</i>	4	100

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

La siguiente tabla muestra el valor absoluto y los porcentajes de pacientes que presentaron apnea a pesar de recibir alguno de los dos medicamentos.

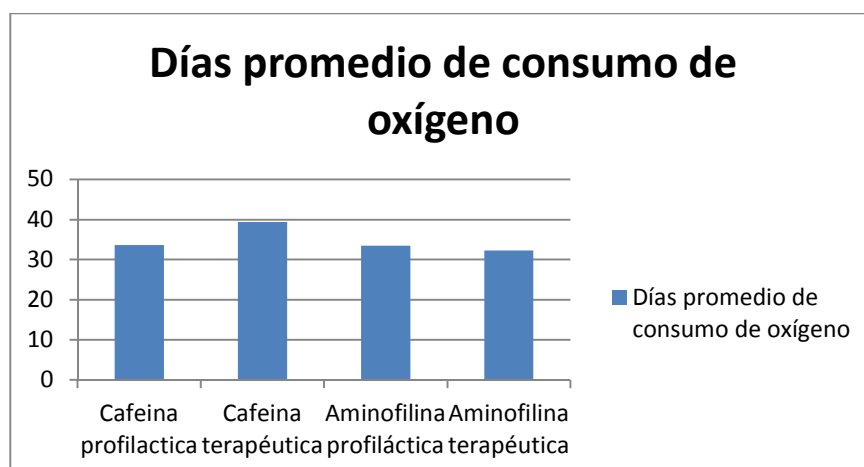
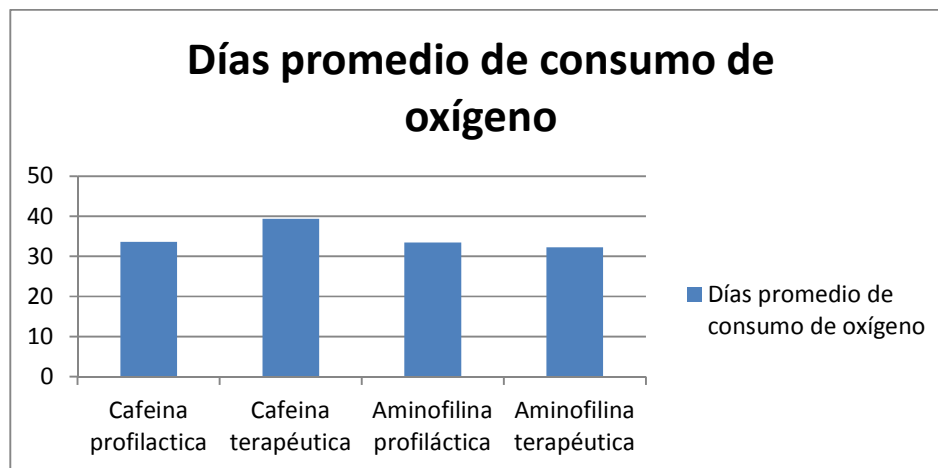
*Tabla 6. Número absoluto y porcentaje de pacientes que presentaron apnea ya recibiendo alguno de los dos medicamentos (Junto al medicamento e indicación se anota el valor absoluto de pacientes que la recibieron)*

<i>Medicamento e indicación</i>	<i>Número absoluto</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>C. de cafeína profiláctica (22)</i>	8	36
<i>C. de cafeína terapéutica (8)</i>	5	62
<i>Aminofilina profiláctica (4)</i>	3	75
<i>Aminofilina terapéutica (17)</i>	6	35

- A continuación se presentan los hallazgos referidos al consumo promedio de oxígeno en los diferentes grupos y se ilustra en la gráfica 3.
  - o Citrato de cafeína profiláctica: 33.63 días, con intervalos de consumo entre 4 y 64 días.
  - o Citrato de cafeína terapéutica: 39.37 días, con intervalos de consumo de 9 a 55 días.
  - o Aminofilina profiláctica: 33.41 días, con intervalos de consumo entre 5 y 66 días.
  - o Aminofilina terapéutica: 32.25 días, con intervalos de consumo entre 24 y 45 días

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Gráfica 3. Consumo de oxígeno promedio en cada grupo de acuerdo



- Si se agrupan los pacientes de acuerdo a intervalos de días totales de consumo de oxígeno, sin tener en cuenta el medicamento utilizado y su indicación, el resultado se anota en la siguiente tabla

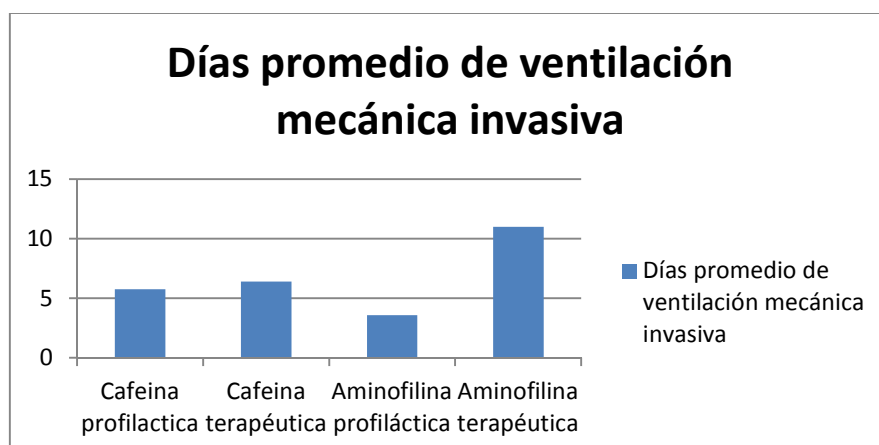
## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de pacientes de acuerdo a intervalos de días de consumo de oxígeno

<i>Días de oxígeno</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>0 a 10</i>	<i>5</i>	<i>9,8</i>
<i>11 a 20</i>	<i>4</i>	<i>7,8</i>
<i>21 a 30</i>	<i>13</i>	<i>25,5</i>
<i>31 a 40</i>	<i>11</i>	<i>21,6</i>
<i>41 a 50</i>	<i>10</i>	<i>19,6</i>
<i>51 a 60</i>	<i>4</i>	<i>7,8</i>
<i>Más de 61</i>	<i>4</i>	<i>7,8</i>

- Los hallazgos respecto al promedio de días de ventilación mecánica invasiva se anotan a continuación y se ilustran mejor en la gráfica 4.
  - o Citrato de cafeína profiláctica: 5.77 días, con intervalo de 0 a 32 días.
  - o Citrato de cafeína terapéutica: 6.38 días, con intervalo de 0 a 24 días.
  - o Aminofilina profiláctica: 3.59 días, con intervalo de 0 a 9 días.
  - o Aminofilina terapéutica: 11 días, con intervalo entre 5 a 24 días

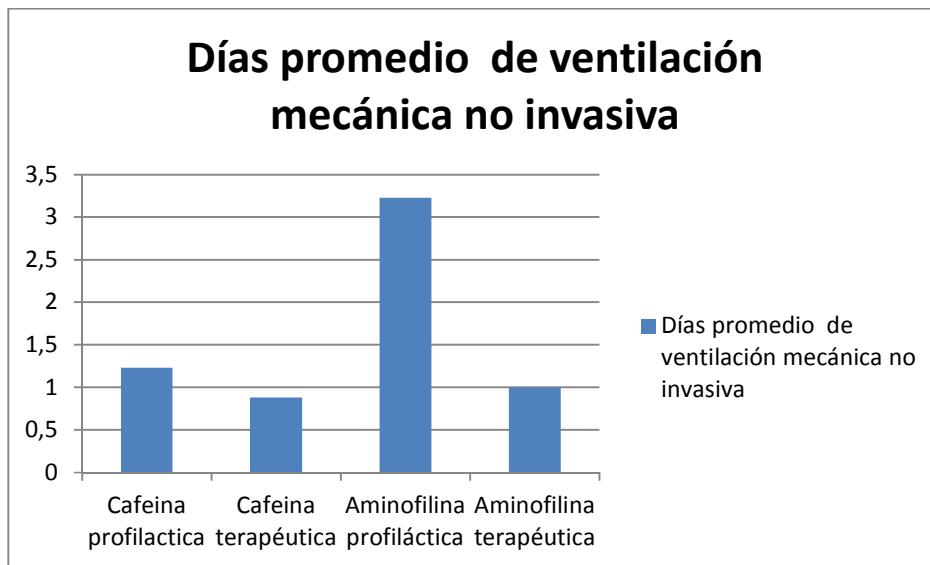
Gráfica 4. Días promedio de ventilación mecánica invasiva



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

- Los hallazgos respecto al promedio de días de ventilación mecánica no invasiva se anotan a continuación y se ilustran en la gráfica 5.
  - o Citrato de cafeína profiláctica: 1.23 días, con intervalo de 0 a 5 días.
  - o Citrato de cafeína terapéutica: 0.88 días, con intervalo de 0 a 2 días.
  - o Aminofilina profiláctica: 3.23 días, con intervalo de 0 a 10 días.
  - o Aminofilina terapéutica: 1 día, con intervalo entre 0 a 2 días

*Gráfica 5. Días promedio de uso de ventilación mecánica no invasiva*





## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

El resumen del resultado univariado referente a las 3 variables del estudio se anota en la siguiente tabla:

*Tabla 8. Resultado univariado de estudio: medicamento e indicación contra los días promedio de uso de oxígeno, días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva*

Variable	C. de cafeína profiláctica	C. de cafeína terapéutica	Aminofilina profiláctica	Aminofilina terapéutica
Días de consumo de oxígeno	33.63	39.37	33.41	32.25
Días promedio de ventilación mecánica invasiva	5.77	6.38	3.59	11
Ventilación no invasiva	1.23	0.88	3.23	1

El análisis univariado presentado en las tablas anteriores permite evidenciar que no hay datos perdidos dentro de la configuración al SPSS. Los análisis de las frecuencias realizadas en el Excel de las primeras variables son altamente concordantes con los resultados arrojados por el programa.

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

### Cruce de variables y estimación de P

- La siguiente tabla presenta los resultados obtenidos respecto a la ventilación mecánica invasiva y los medicamentos con su indicación

*Tabla 9. Días de ventilación mecánica con medicamento e indicación*

Días de VM		C. de cafeína profiláctica	C. de cafeína terapéutica	Aminofilina profiláctica	Aminofilina terapéutica	Total
0 – 7	Recuento	15	4	16	3	38
	% días VM invasiva	39,5	10,5	42,1	7,9	100
	% medicamento e indicación	68,2	50	94,1	70	74,5
	% del total	29,	7,8	31,4	5,9	74,5
8 – 14	Recuento	4	3	1	1	9
	% días VM invasiva	44,4	33,3	11,1	11,1	100
	% medicamento e indicación	18,2	37,5	5,9	25	17,6
	% del total	7,8	5,9	2	2	17,6
15 - 21	Recuento	2	0	0	0	2
	% días VM invasiva	100	0	0	0	100
	% medicamento e indicación	9,1	0	0	0	3,9

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

	% del total	3,9	0	0	0	3,9
22 – 30	Recuento	0	1	0	0	1
	% días VM invasiva	1	100	0	0	100
	% medicamento e indicación	0	12,5	0	0	2
	% del total	0	2	0	0	2
> 31	Recuento	1	0	0	0	1
	% días VM invasiva	100	0	0	0	100
	% medicamento e indicación	4,5	0	0	0	2
	% del total	2	0	0	0	2
<b>TOTAL</b>	Recuento	22	8	17	4	51
	% días VM invasiva	43,1	15,7	33,3	7,8	100
	% medicamento e indicación	100	100	100	100	100
	% del total	43,1	15,7	33,3	7,8	100

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

Tabla 10. Chi cuadrado para ventilación mecánica y medicamentos/indicación

	Valor	Gl	Sig. Asintónica bilateral
Chi cuadrado de Pearson	14.216 <sup>a</sup>	12	0,287
Razón de verosimilitudes	13.671	12	0,322
Asociación lineal por lineal	2.756	1	0,096
N casos válidos	51		

a. Diecisiete casillas (85%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia esperada mínima es 0.08

- La siguiente tabla presenta los resultados obtenidos respecto a la ventilación mecánica no invasiva y los medicamentos con su indicación

Tabla 11. Días de ventilación mecánica no invasiva con medicamento e indicación

Días de VM		C. de cafeína profiláctica	C. de cafeína terapéutica	Aminofilina profiláctica	Aminofilina terapéutica	Total
0 – 5	Recuento	22	8	15	4	49
	% días VM no invasiva	44.9	16.3	30.6	8.2	100

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

	% medicamento e indicación	100	100	88.2	100	96.1
	% del total	43.1	15.7	29.4	7.8	96.1
6 – 10	Recuento	0	0	2	0	2
	% días VM no invasiva	0	0	100	0	100
	% medicamento e indicación	0	0	11.8	0	3.9
	% del total	0	0	3.9	0	3.9
TOTAL	Recuento	22	8	17	4	51
	% días VM no invasiva	43.1	15.7	33.3	7.8	100
	% medicamento e indicación	100	100	100	100	100
	% del total	43.1	15.7	33.3	7.8	100

*Tabla 12. Chi cuadrado para ventilación mecánica no invasiva y medicamentos/indicación*

	<b>Valor</b>	<b>Gl</b>	<b>Sig. Asintónica bilateral</b>
Chi cuadrado de Pearson	4,163	3	0,244
Razón de verosimilitudes	4,560 <sup>a</sup>	3	0,207
Asociación lineal por lineal	1,682	1	0,195
N casos válidos	51		

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

- a. Cinco casillas (62.5%) tienen una frecuencia esperada menor a cinco. La frecuencia mínima esperada es 0.16.

De acuerdo con los valores de p (mayores de 0.05), no se puede concluir que exista o no una relación estadísticamente significativa entre el uso de citrato de cafeína (terapéutica/profiláctica), aminofilina (terapéutica/profiláctica) y los días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva. Es posible que incrementando el número de casos en trabajos futuros, se logre establecer una asociación estadísticamente significativa.

- La siguiente tabla presenta los resultados obtenidos respecto a los días de uso de oxígeno y los medicamentos con su indicación

*Tabla 13. Resultados para días de uso de oxígeno vs medicamento e indicación*

<b>Días totales de oxígeno</b>		<b>C. de cafeína profiláctica</b>	<b>C. de cafeína terapéutica</b>	<b>Aminofilina profiláctica</b>	<b>Aminofilina terapéutica</b>	<b>Total</b>
0 – 10	Recuento	3	1	1	0	5
	% días totales de oxígeno	60	20	20	0	100
	% med. e indicación	13.6	12.5	5.9	0	9.8
	% del total	5.9	2	2	0	9.8
11 – 20	Recuento	2	0	2	0	4

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

	% días totales de oxígeno	50	0	50	0	100
	% med e indicación	9.1	0	11.8	0	7.8
	% del total	3.9	0	3.9	0	7.8
21 - 30	Recuento	6	1	4	2	13
	% días totales de oxígeno	46.2	7.7	30.8	15.4	100
	% med e indicación	27.3	12.5	23.5	50	25.5
	% del total	11.8	2	7.8	3.9	25.5
31 - 40	Recuento	3	1	6	1	11
	% días totales de oxígeno	27.3	9.1	54.5	9.1	100
	% med e indicación	13.6	12.5	35.3	25	21.6
	% del total	5.9	2	11.8	2	21.6
41 - 50	Recuento	3	4	3	0	10
	% días totales de oxígeno	30	40	30	0	100
	% med e indicación	13.6	50	17.6	0	19.6
	% del total	5.9	7.8	5.9	0	19.6
51 - 60	Recuento	3	1	0	0	4
	% días totales de	75	25	0	0	100

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

	oxígeno					
	% med e indicación	13.6	12.5	0	0	7.8
	% del total	5.9	2	0	0	7.8
61	Recuento	2	0	1	1	4
	% días totales de oxígeno	50	0	25	25	7.8
	% med e indicación	9.1	0	5.9	25	7.8
	% del total	3.9	0	2	2	7.8
TOTAL	Recuento	22	8	17	4	51
	% días totales de oxígeno	43.1	15.7	33.3	7.8	100
	% med e indicación	100	100	100	100	100
	% del total	43.1	15.7	33.3	7.8	100

*Tabla 14. Chi cuadrado para días totales de uso de oxígeno y medicamentos/indicación*

	<b>Valor</b>	<b>Gl</b>	<b>Sig. Asintónica bilateral</b>
Chi cuadrado de Pearson	16.396 <sup>a</sup>	18	0,565
Razón de verosimilitudes	18.722	18	0,409
Asociación lineal por lineal	0.012	1	0,912
N casos válidos	51		



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

- a. Veintisiete casillas (96.4%) tienen una frecuencia esperada inferior a cinco. La frecuencia mínima esperada es 0.31.

### Discusión

Se ha demostrado que las metilxantinas disminuyen la cantidad y severidad de la apnea en los pacientes prematuros <sup>(7)</sup>, aunque no es claro su mecanismo de acción en éstos casos, pero se cree que aumentan el nivel de respuesta de los quimiorreceptores respiratorios centrales, originada por la disminución del umbral de respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>, favoreciendo el desempeño de los músculos respiratorios y del sistema nervioso central <sup>(8)</sup>. Se cree que son los pacientes con menor edad gestacional los que se benefician más de estos medicamentos, <sup>(7)</sup> posiblemente debido a la inmadurez del centro respiratorio. 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.

No se sabe con exactitud el mecanismo por el que el oxígeno es dañino para la vascularización normal de la retina; se han investigado mecanismos directos (oxidación tisular a través de especies reactivas como “radicales libres” o productos intermedios reactivos o por inhibición de varias enzimas encargadas de la síntesis proteica o mediante a daño directo contra las membranas) o por mecanismos indirectos como la regulación del tono vascular y lesiones por revascularización <sup>(23)</sup>.

La retinopatía de la prematuridad lleva al cese del proceso de angiogénesis retiniano normal, con posterior respuesta hiperproliferativa neovascular de la retina isquémica, pudiendo llevar a la ceguera. <sup>(22)</sup>

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

Los neonatos prematuros menores de 28 semanas de gestación o aquellos que tienen peso a nacer menor de 750 gramos tienen riesgo de hasta el 55% en presentar retinopatía severa (entendida según su severidad como retinopatía grado 4 a 5: desprendimiento parcial y total de retina respectivamente) <sup>(22)</sup>. En general, todos los prematuros que hayan recibido oxígeno suplementario deben ser valorados por oftalmología por el riesgo de presentar retinopatía.

La necesidad de utilizar oxígeno por más de 1 mes en prematuros (generalmente extremos), puede representar antes que lesión pulmonar, ser consecuencia de la inmadurez propia de esta edad. <sup>(24)</sup>. La displasia broncopulmonar no es una entidad clínicamente bien definida y su tratamiento también está dado a controversias, pero se sabe que está fuertemente relacionada con el uso de fracciones inspiradas de oxígeno mayores de 40% por más de 3 días, ventilación mecánica (barotrauma), presencia de ductus e intubación orotraqueal. <sup>(23)</sup>

Son pocos los estudios dirigidos a determinar si con el uso de alguna metilxantina (cafeína, aminofilina o teofilina), se logra disminuir el tiempo de ventilación mecánica y una de sus consecuencias (displasia broncopulmonar) en prematuros; No hay estudios dirigidos a retinopatía. Los estudios concluyen que con la disminución de la frecuencia de apneas, se disminuye el tiempo de ventilación mecánica y por lo tanto la frecuencia de displasia broncopulmonar (véase los estudios de Schmidt y Henderson publicados respectivamente en *New England Journal of Medicine* y *Cochrane*, respectivamente, referenciados en la bibliografía y el marco teórico). Ninguno de estos estudios tuvo en cuenta si la indicación de la metilxantina, era prevenir o tratar apneas, tampoco si los pacientes tenían condiciones diferentes a la apnea, que ameritara el uso de soporte ventilatorio, por ejemplo, enfermedad de membrana hialina, sepsis con compromiso pulmonar entre otros. Ninguno de ellos tuvo en cuenta a pacientes con malformaciones.

Los estudios realizados por Henderson <sup>(8)</sup> concluyen que sí hay disminución en los días de ventilación mecánica utilizando citrato de cafeína, sobre todo durante la primera semana de vida, aunque en ellos se hace referencia al tamaño pequeño de la muestra para determinar efectos adversos más frecuentes.

En el análisis univariado se encontró que ninguno de los dos medicamentos con su respectiva indicación tuvo una disminución apreciable del porcentaje de apneas, aunque

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

éstas no son comparables por el número de pacientes de cada grupo. La literatura menciona que el uso de citrato de cafeína de forma terapéutica disminuye el número posterior de apnea<sup>(1)</sup>.

Se encontró además que hubo más pacientes con efectos adversos hemodinámicos, con el uso de aminofilina que con el uso de citrato de cafeína (más taquicardia e hipertensión sin importar su uso profiláctico o terapéutico) lo que es concordante con lo reportado en la literatura.<sup>(5)</sup>

No se observó diferencia significativa respecto a los días de consumo de oxígeno; sí hubo aparente disminución en los días de ventilación mecánica invasiva con el uso de aminofilina, así como menos días de ventilación no invasiva con el uso de citrato de cafeína. Estos hallazgos no fueron corroborados en el análisis multivariado.

La disminución de las causas prevenibles de la prematuridad, tendría un alto impacto en la reducción de complicaciones inherentes a la misma dentro de las que se encuentran la retinopatía, la displasia broncopulmonar y las secuelas neurológicas, ya que una vez establecidas, dejan grados de discapacidad variables, pero irreversibles. 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. De ahí, que al no existir nuevas estrategias dirigidas a evitar o tratar las consecuencias de algunas terapias necesarias en algunos momentos de la vida extrauterina, sea urgente buscar nuevas indicaciones para aminorar estas complicaciones con herramientas ya conocidas como las metilxantinas, que han demostrado efectividad en la apnea del prematuro y con ello los cambios asociados a la ventilación mecánica y al uso de oxígeno.

En el estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables estudiadas posiblemente por el tamaño de la muestra. Es posible que aumentando el número de casos en trabajos futuros, se logre establecer una asociación estadísticamente significativa.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

La revisión de los egresos de la Clínica Orquídeas de las diferentes unidades de recién nacidos, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero y Abril de 2010, (1456 historias) arrojó que sólo el 5.6% de las historias correspondían a posibles casos para ser incluidos en el estudio. Este porcentaje obedece a varias razones. Primera: muchos de los egresos son de pacientes hospitalizados en unidades diferentes a la de cuidados intensivos; Segundo: no todos los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal son prematuros extremos, pues hay prematuros cercanos al término y neonatos a término o pos término con indicación de ventilación mecánica y uso de oxígeno diferentes a apnea, por ejemplo, aspiración masiva de meconio o asfixia severa, en quienes no se usan metilxantinas. Tercero: hubo pacientes con edad gestacional menor de 34 semanas que no recibieron ninguno de los dos medicamentos, posiblemente por retiro rápido del apoyo ventilatorio, uso de fracciones inspiradas de oxígeno muy bajas con las que se garantizaba saturaciones de hemoglobina adecuadas, presencia de un patrón respiratorio de mínima o ninguna dificultad y porque el inicio del medicamento lo decidía el especialista de acuerdo a su criterio según la evolución del paciente y la disponibilidad de uno u otro medicamento en la farmacia de la clínica; éstos dos factores limitan al estudio.

Otras limitaciones del estudio son las siguientes: No hubo una población control como los prematuros que no recibieron alguno de los medicamentos, aunque tuvieran indicación del mismo. No se tuvo en cuenta si el paciente tenía otras indicaciones diferentes a apnea para el uso de oxígeno o de ventilación mecánica, por ejemplo, enfermedad de membrana hialina, sepsis, presencia de ductus con repercusión hemodinámica, entre otras. No se tuvo en cuenta la fracción inspirada de oxígeno para cada paciente tanto en los métodos invasivos como no invasivos, siendo éste valor un dato ya reconocido en ventilación mecánica como predictor de lesión pulmonar asociada (volutrauma, barotrauma, biotrauma). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las variables medicamento/indicación vs. Otros desenlaces como presencia de retinopatía (sin importar su gravedad y determinada por un solo examinador de los prematuros) o de displasia broncopulmonar. Estos resultados no fueron anotados, pues no eran los inicialmente propuestos sumado al limitado tamaño de la muestra por razones ya anotadas.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

No se tuvo en cuenta para el análisis multivariado, los efectos secundarios del uso de aminofilina o citrato de cafeína, aunque en la tabla original de recolección de datos, estos fueron anotados: hipertensión, poliuria, irritabilidad, ganancia semanal de peso ni otros aspectos inherentes a la prematuridad como hemorragia intraventricular ni presencia de ductus con repercusión hemodinámica. No se tuvo en cuenta a la hiperglicemia como otro efecto secundario conocido de las metilxantinas.

Los datos obtenidos sirven de base para la realización de futuras investigaciones con un diseño metodológico que permita analizar los resultados obtenidos.

### **Conclusiones**

1. El uso de aminofilina trae más consecuencias negativas sobre la hemodinámica del paciente prematuro extremo (más frecuencia de hipertensión y taquicardia) respecto al citrato de cafeína.
2. Con éste estudio, no se puede recomendar el uso rutinario de citrato de cafeína o de aminofilina para disminuir los días de uso de oxígeno en pacientes prematuros con apnea o riesgo de apnea pues el tamaño de la muestra limita hacer una afirmación contundente.
3. No se puede afirmar que exista una relación estadísticamente significativa entre el uso de citrato de cafeína (terapéutica/profiláctica), aminofilina (terapéutica/profiláctica) con los días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva por el tamaño de la muestra. Es posible que incrementando el número de casos en trabajos futuros, se logre establecer una asociación estadísticamente significativa.

## **Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---

4. Los datos obtenidos sirven de base para la realización de futuras investigaciones con un diseño metodológico que permita analizar los resultados obtenidos.

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

### Bibliografía

1. Stevenson, K. On the caffeination of Prematurity (Editorials). *N Engl J Med* **357**;19 November 8, 2007
2. 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
3. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington in KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity (original article). *N Engl J Med*. 2006 May 18; **354** (20): 2112 – 21
4. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary Proceedings From the Apnea of Prematurity Group (supplement article). *Pediatrics*. 2006 Mar; **117** (P3 Pt 2): S47 – 51
5. Bhatt – Mehta V, Schumacher RE. Treatment of apnea of prematurity (Review), *Pediatr Drugs*. 2003; **5** (3): 195 – 210
6. Francis J. Bednarek and Dietrich W. Roloff. Treatment of Apnea of Prematurity with Aminophylline. *Pediatrics* 1976; **58**; 335 – 339

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

7. Henderson - Smart DJ, Steer PA. . Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, **Issue 2**. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2009
8. Henderson - Smart DJ, Steer P. Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 **Número 2**. Oxford: Update Software Ltd.
9. Jerold F. The xanthine treatment of apnea of prematurity. *Pediatrics* 1975; **55**; 584 – 586
10. Girija N. Mirjana - Lulic B. Ronald T. Aranda J. Therapeutic Drug Monitoring for Caffeine in Preterm Neonates: An Unnecessary Exercise? *Pediatrics* 2007; **119**; 936 – 940
11. Satish M. Ramesh A. Jeevasankar M. Rajiv A. Ashok K. Deorari P. Vinod K. P. Apnea in the Newborn. *Indian J Pediatr.* 2008; **75** (1) : 57 – 61
12. Dharmendra J. Rosenkran T. Apnea of prematurity – Review. In: <http://emedicine.medscape.com/article/974971>
13. Gozal D. New concepts in abnormalities of respiratory control in children. *Curr Opin Pediatr.* Jun 2004; **16** (3): 305 – 8



## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

14. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate*. 2005; **87** (4): 288 - 95.
15. Corinna S. P. Nadine S. Bettina B. Juri S. Christian F. Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship. *Pediatrics* 2002; **109**; 8 -11
16. Davis P. Schmith B. Roberts R. Doyle L. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *The journal of Pediatrics*. **156**, No. 3: March 2010; 382 – 387
17. Skouroliakou M. Bacopoulou F. Markantonis S.L. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: A randomised controlled trial. *The Journal paediatrics and child health*. **45** (2009) 587 – 592
18. De la Fuente M.A. Ortíz V. Bustos M. Retinopatía del prematuro. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* Vol **4**, No. 4 Octubre-Diciembre 2001 Págs. 133-137
19. Fanaroff, J. Fanaroff A. Blood pressure changes in the neonate: hypotension and hypertension. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* Volume **11**, Issue 3, Pages 149-224, June 2006.
20. Restrepo C. Castaño I. Restrepo J. Bruges D. Evaluación del niño con poliuria. En: *Enfoques en Nefrología Pediátrica – Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica*. Capítulo 6. Página 37. Editorial Camilo Torres Serna y Cía S.A. ISBN: 978-958-8404-07-3. Año 2010. Cali – Colombia.

## Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez

---

21. Cloherty J, Eichenwald E, Stark A. En: *Manual de neonatología. Sexta edición.* Capítulo 25. Página 425. Lippicott Williams & Wilkins Editores. ISBN: 978-84-96921-19-1. Año 2008. Barcelona – España.
  
22. Ann U. Stout, J. Timothy Stout. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* **50** (2003) 77– 87
  
23. Sánchez R, Peñaranda D, Rivera L, Buelvas E. ¿Cómo puede ser tóxico el oxígeno en el periodo neonatal? *CCAP, Precop Sociedad Colombiana de Pediatría*, Volumen **9** Número 4 (2010), 35 – 42
  
24. Kinsella J, Greenough J. “Bronchopulmonary dysplasia” *Lancet* 2006; **367**: 1421–31

**Ventilación Mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con  
citrato de cafeína o aminofilina Soto, Báez**

---