

**CAFEINA VS AMINOFILINA PARA APNEA DEL PREMATURO:
ESTUDIO RANDOMIZADO**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Accreditación institucional de alta calidad

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Enero de 2013

CAFEINA VS AMINOFILINA PARA APNEA DEL PREMATURO: ESTUDIO RANDOMIZADO

Blanca Lucía Molano Niño

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Asesor temático

Dr. Martha Lucía Báez

Asesor metodológico

Dra. Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina

Bogotá D.C., Enero de 2013

AUTORA

Blanca Lucía Molano Niño

Médico Cirujano Universidad de Boyacá

Estudiante de Especialización en Pediatría

Email: molanolucia@gmail.com

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Clínica Orquídeas

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

“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”.

A Dios por llevarme siempre de su mano.

A mis padres y hermanos por sus buenos consejos.

*A mis pacientes quienes son la razón de mi trabajo y por supuesto a mi esposo por
quererme tanto.*

Agradecimientos

A mi familia que como bien saben son la motivación principal de mi vida

A mis tutoras por ese empeño en conseguir nuestros objetivos al culminar este trabajo

A la Clínica Orquídeas por proporcionarme la información necesaria para realizar este proyecto.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	14
2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	15
3. Justificación.....	16
4. Marco Teórico.....	17
4.1. Definición.....	17
4.2 Epidemiología de la apnea.....	18
4.3 Patogenia	18
4.4 Factores relacionados con la apnea	20
4.5 Tratamiento.....	22
4.5.1 Aminofilina	22
4.5.2 Cafeína	22
4.5.3 Otras terapias	27
4.6 Efectos de la maduración	30
5. Objetivos	31
5.1. General	31
5.2. Específicos.....	31
6. Metodología	32
6.1 Diseño de estudio	32
6.2 Protocolo del estudio	33
6.3 Hipótesis	34
6.4 Población y muestreo	34
6.5 Fuentes de información y recolección de datos.....	34
6.6 Criterios de elegibilidad	35
6.7 Variables	35
6.8 Control de errores y sesgos	36
6.9 Plan de análisis	37
6.10 Consideraciones éticas	38

7. Aspectos administrativos	39
7.1 Cronograma.....	39
7.2 Presupuesto.....	40
7.3 Organigrama	41
8. Resultados	42
9. Discusión	45
10. Conclusiones y recomendaciones	46
11. Bibliografía	47
12. Anexos.....	52
12.2 Carta de aprobación de comité de ética	52

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Factores implicados en la patogénesis de la apnea del prematuro</i>	21
Tabla 2. <i>Comparación entre cafeína y la teofilina</i>	25
Tabla 3. <i>Matriz de variables</i>	35
Tabla 4. <i>Relación de la presencia de efectos secundarios con tratamiento para apnea</i>	43
Tabla 5. <i>Relación de necesidad del tipo de ventilación mecánica según el grupo de tratamiento</i>	44

Lista de figuras

Figura 1. <i>Relación de duración de apnea según su clasificación</i>	17
Figura 2. <i>Posibles mecanismos relacionados con apnea, bradicardia y desaturación de oxihemoglobina.....</i>	19
Figura 3. <i>Monitoreo para el manejo del paciente después de discontinuar la cafeína</i>	26
Figura 4. <i>Diagrama del protocolo</i>	32
Figura 5. <i>Relación de la población según su peso corporal</i>	42
Figura 6. <i>Relación de pacientes y su tratamiento recibido</i>	43

Lista de siglas

CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CO ₂	Acido carbónico
DBP	Displasia broncopulmonar
EG	Edad gestacional
EMH	Enfermedad de membrana hialina
RN	Recién nacido
PO ₂	Presión parcial de oxígeno
SO ₂	Saturación de oxígeno
SNC	Sistema nervioso central

Introducción La apnea del prematuro es una patología frecuente que se presenta en el 85% de los recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional y en el 95-100% de los menores de 28 semanas. Con respecto al peso al nacer, se manifiesta en el 92% de los de peso menor a 1250 gramos y en el 50% de los de peso menor a 1500 gramos. Desde 2003, se aprobó en Colombia el uso de citrato de cafeína para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, basados en la evidencia.

Metodología: Se realizó un estudio de interención simple comparando el citrato de cafeína con la aminofilina para la prevención y manejo de la apnea en pretérminos menores de 35 semanas de edad.

Resultados: Se incluyeron 118 recién nacidos pretérminos de los cuales 18,6% fueron menores de 28 semanas, 79,7% de 34 semanas y dos 1,7% mayores o iguales a 34,1 semanas. 56 neonatos recibieron citrato de cafeína. De éstos, 33,9% de forma profiláctica y 66,1%, terapéutica; 28 (23,7%) recibieron aminofilina y 34 (28,8%) no recibieron ninguno de los dos medicamentos. El citrato de cafeína mostró menos efectos secundarios comparado con aminofilina ($p < 0,01$).

Discusión: El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró resultados superiores, estadísticamente significativos, en comparación con aminofilina y con los controles sin tratamiento, para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, presentando, además, menores efectos secundarios.

Palabras clave: Aminofilina, cafeína, apnea del prematuro, pretérmino, metilxantinas, UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales)

Introduction Apnea of prematurity is a common condition that occurs in 85% of infants less than 34 weeks gestational age and in 95-100% of under 28 weeks. Regarding birth weight, occurs in 92% of those weighing less than 1250 grams and 50% of those weighing less than 1500 grams. Since 2003, Colombia approved the use of caffeine citrate for the prevention and treatment of apnea of prematurity, based on evidence.

Methods: We conducted an intervention study comparing caffeine citrate with aminophylline for the prevention and management of apnea in preterm infants under 35 weeks of age.

Results: 118 preterm infants included of which 18.6% were under 28 weeks, 79.7% at 34 weeks and two 1.7% greater than or equal to 34.1 weeks. 56 infants received caffeine citrate. Of these, 33.9% and 66.1% prophylactic, therapeutic, 28 (23.7%) received aminophylline and 34 (28.8%) did not receive either drug.

Caffeine citrate showed fewer side effects compared with aminophylline ($p < 0.01$).

Discussion: caffeine citrate, administered prophylactically or therapeutically, superior results showed statistically significant compared with aminophylline and untreated controls, for the prevention and treatment of apnea of prematurity, presenting also minor effects side.

Keywords apnea of prematurity, caffeine, aminophylline, preterm, methylxanthines, PICU

1. Introducción

En Colombia, el 92% de los nacimientos ocurren en instituciones médicas, aproximadamente 685.859 recién nacidos por año, de los cuales el 14% (96.020) son prematuros^(2,3). La apnea del prematuro es un problema que se presenta con frecuencia en este grupo etario, producto de la inmadurez del centro respiratorio, de los quimiorreceptores del sistema nervioso central y periférico, y de una obstrucción funcional de la vía aérea superior.

Múltiples factores etiológicos contribuyen a la presencia de apnea en un neonato prematuro: la prematuridad, la mala posición de la cabeza y del cuerpo, la hemorragia intraventricular, el reflujo gastroesofágico, los medicamentos, la infección, la hipoxemia, la anemia, y las convulsiones, son las más comunes⁽¹⁾. La inmadurez conlleva aumento del reflejo inhibitorio, disminución de la respuesta a la hipercapnia y mayor riesgo de depresión respiratoria con hipoxemia.⁽¹⁾

Esta patología aumenta el requerimiento de días de asistencia respiratoria invasiva o no, y los riesgos secundarios al uso de oxígeno.⁽¹⁾

En el año 2003, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el citrato de cafeína para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro y, recientemente se encuentra disponible en Colombia, por lo que consideramos importante evaluar su uso en nuestras Unidades de Recién Nacidos, comparando sus efectos terapéuticos y sus efectos secundarios con la aminofilina, frecuentemente utilizada en nuestras unidades, hasta entonces, por ser el medicamento disponible.

2. Planteamiento del problema

La apnea del prematuro es una patología frecuente que se presenta en el 85% de los recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional y en el 95-100% de los menores de 28 semanas de edad gestacional. Con respecto al peso al nacer, se manifiesta en el 92% de los de peso menor a 1250 gramos y en el 50% de los de peso menor a 1500 gramos. ⁽¹⁾

En las últimas décadas el tratamiento de la apnea de la prematurez desafortunadamente no se ha establecido del todo, debido a los resultados fluctuantes y efectos adversos de los medicamentos utilizados para su manejo, lo que nos invita a evaluar los resultados comparándolo con otras opciones de manejo con las que actualmente contamos en nuestro medio como la aminofilina utilizada en la Clínica Orquídeas de Colsubsidio.

En el año 2003, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de citrato de cafeína para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, con base en la evidencia que causa menos efectos secundarios comparados con los medicamentos utilizados hasta entonces (aminofilina). Dado que en Colombia se encuentra aprobado y disponible recientemente, nos propusimos evaluar su efecto para la prevención y manejo de la apnea así como sus efectos secundarios.

En la unidad neonatal de la Clínica Orquídeas se utilizan los dos medicamentos para el manejo de la apnea de la prematuridad, permitiendo comparar la utilidad del citrato de cafeína sobre la aminofilina y reportar nuestra experiencia.

Pregunta de investigación

Cuál es la utilidad de la cafeína comparado con aminofilina para la prevención y tratamiento de la apnea del prematuro?

3. Justificación

El tratamiento con metilxantinas (cafeína, aminofilina) para la prevención y apnea del prematuro permite estimular el sistema nervioso central, proporciona mayor respuesta ventilatoria al dióxido de carbono, mejor fuerza de contracción diafragmática, aumenta el tono muscular laríngeo y reduce la duración del sueño REM y de esta forma ha mostrado ser eficaz para el manejo de esta patología. El citrato de cafeína es preferido por su vida media más larga, absorción enteral más fiable, más amplio margen de seguridad y menor frecuencia de efectos adversos tales como intolerancia a la vía oral, taquicardia, arritmias cardíacas, poliuria, reflujo gastroesofágico y transitoriamente disminución en la ganancia de peso, comparado con aminofilina usada ampliamente en la última década con efectos secundarios más frecuentes obligando a ser suspendida.

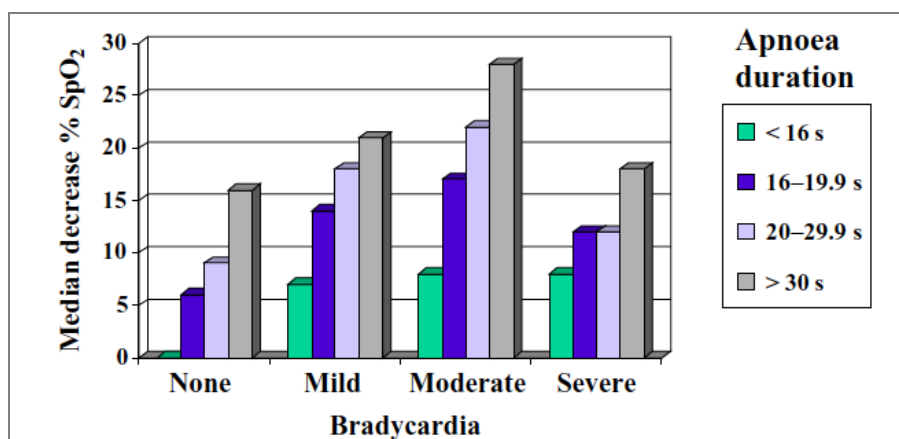
El uso de citrato de cafeína se sugiere para el manejo de la apnea de la prematuridad porque ha mostrado disminución en la frecuencia de apnea, los pacientes tienen menor necesidad de uso de ventilación mecánica, menor riesgo de DBP, una tasa de supervivencia más alta y menor alteración en el neurodesarrollo, 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.

4. Marco teórico

4.1 Definición

La apnea del prematuro corresponde a una pausa de la respiración por más de 15-20 segundos, acompañada de una desaturación de oxígeno ($\text{SaO}_2 \leq 80\%$ por más de 4 segundos) y bradicardia (frecuencia cardiaca $< 2/3$ de línea de base durante ≥ 4 segundos), en recién nacidos de menos de 37 semanas de gestación⁽¹⁾.

Figura 1. Relación de duración de apnea según su clasificación



Fuente: J Am Med Assoc 2001;285:2199e207.

Mientras apnea de la prematurez es un trastorno del desarrollo, las razones de la tendencia a la apnea en los recién nacidos inmaduros no son del todo claras. Aunque la patogenia de la apnea de la prematurez es poco conocida, los reflejos inmaduros pulmonares y respiratorios y la respuesta a la hipoxia y la hipercapnia probablemente contribuyen a la aparición o la gravedad de apnea de la prematurez⁽²⁾. También puede ser exacerbada por una serie de factores coexistentes o estados de enfermedad⁽³⁾

Apnea severa que dura más de 20 segundos se asocia con bradicardia o desaturación, lo que puede llevar a alteraciones de la hemodinámica cerebral y pueden afectar a los resultados del desarrollo neurológico. Sin embargo, es difícil probar una relación entre la apnea y los malos resultados del desarrollo neurológico debido a una serie de comorbilidades y factores de confusión que afectan el desarrollo neurológico en recién nacidos prematuros. Por lo

tanto, la evaluación de las consecuencias de apnea de la prematurez sobre el desarrollo neurológico a largo plazo sigue siendo un desafío.

4.2 Epidemiología de la apnea

La incidencia de la apnea de la prematurez se correlaciona inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer. El 7% de los recién nacidos se presenta entre las 34 y 35 semanas de gestación, el 15% a las 32 a 33 semanas, el 54% a los 30 a 31 semanas ⁽¹⁾, y casi todos los bebés nacidos a <29 semanas de gestación o <1.000 gramos presentan apnea de la prematurez ⁽⁴⁾. En general se divide en tres subtipos: obstructiva, central, o mixta ⁽⁵⁾. La apnea central representa aproximadamente el 10% a 25% de todos los casos de apnea, la apnea obstructiva del 10% al 25% y mixta del 50% a 75%.⁽⁵⁾.

La incidencia de bradicardia es bastante similar en estos diferentes grupos, sin embargo, la bradicardia parece ocurrir más frecuentemente y con mayor duración que la apnea. La bradicardia se produce en el 10% de los episodios de apnea con una duración de 10-14 segundos, el 34% de la apnea dura 15-20 segundos, y el 75% de la apnea que dura > 20 segundos. La bradicardia ocurre generalmente con la posterior desaturación de oxígeno. Un estudio reciente demuestra un inicio más temprano de la desaturación de oxígeno en relación con bradicardia (mediana de intervalo de 4,2 segundos)⁽⁶⁾. Sin embargo, la recuperación de la bradicardia a menudo precede a la recuperación de la saturación de oxígeno después de apnea (6) La bradicardia también puede llevar a apnea sin desaturación, posiblemente mediado por la estimulación del nervio vago y no necesariamente por la hipoxemia.

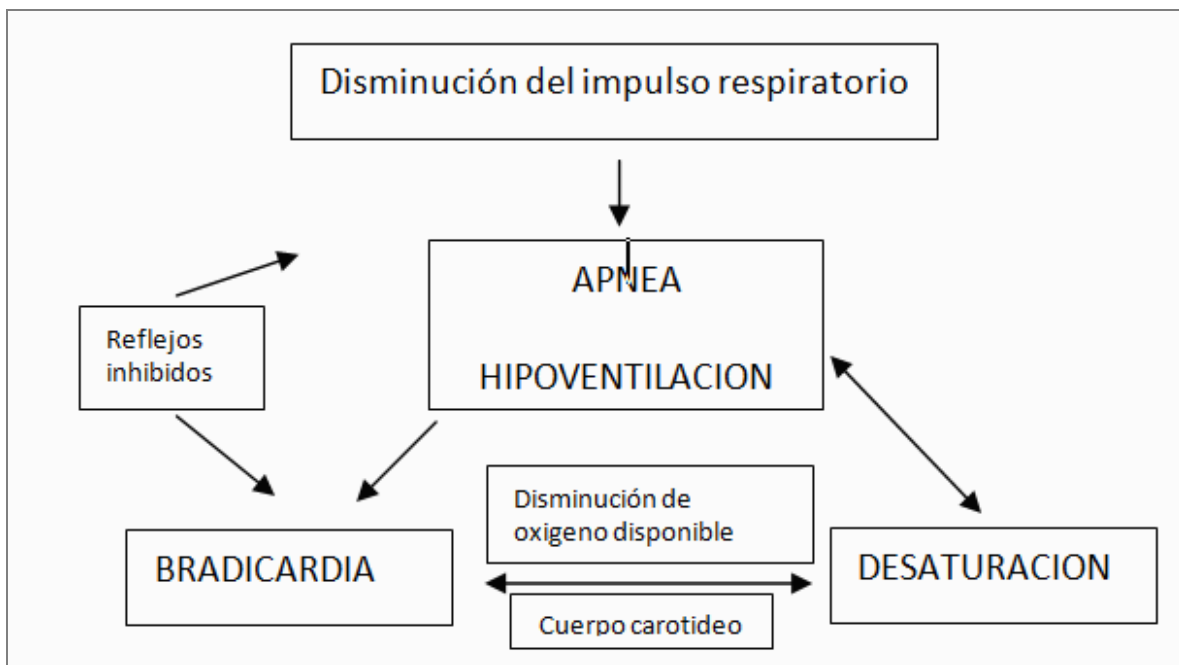
4.3 Patogenia

La apnea de la prematurez es una manifestación de la inestabilidad del ritmo respiratorio, lo que refleja la inmadurez del sistema de control de las vías respiratorias. Anatómicamente la inmadurez se manifiesta como disminución de conexiones sinápticas, arborización dendrítica y pobre mielinización. La apnea de la prematurez se resuelve con la maduración, se debe considerar como un trastorno del desarrollo en lugar de un estado de enfermedad⁽⁷⁾.

El ritmo respiratorio es modulado por impulsos aferentes y es el resultado de la integración de aportes de los quimiorreceptores aferentes periféricos y centrales de las vías respiratorias.

Ambos trastornos de la respiración tanto a nivel periférico como central, cuentan con alteración en los quimiorreceptores (dopamina, adenosina, endorfinas, GABA y prostaglandinas).

Figura 2. Posibles mecanismos relacionados con apnea, bradicardia y desaturación de oxihemoglobina.



Fuente: J Pediatr 1998;132:758e9

Transición fetal a neonatal: el feto se encuentra en un entorno pobre de oxígeno, con PaO₂ de 23 a 27 mmHg tras el nacimiento pasa a un ambiente rico en oxígeno con una PaO₂ cuatro veces mayor ⁽⁸⁾. Ese aumento en la PaO₂ inhibe los quimiorreceptores periféricos, dando lugar a la aparición tardía de la respiración espontánea, especialmente cuando los RN están expuestos a oxígeno al 100% durante la reanimación postnatal ⁽⁹⁾. Por tal motivo los RN necesitan ajustar su ventilación a la vida postnatal rápidamente. El patrón respiratorio inmaduro y la función de los quimiorreceptores pueden retrasar este ajuste postnatal dadas las pobres conexiones sinápticas, menor mielinización e inmadurez del tronco cerebral ⁽¹⁰⁾.

Respuesta ventilatoria a la hipoxia: después del nacimiento el bebe prematuro presenta un aumento transitorio de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente seguido de una disminución sostenida de la respiración espontanea que puede durar varias semanas, a lo que se le denomina depresión respiratoria hipóxica el cual puede estar asociado con el ajuste respiratorio postnatal retardado⁽¹¹⁾. La estimulación de los quimiorreceptores periféricos puede dar lugar a la hipocapnia secundaria vista después de la hiperventilación⁽¹²⁾. El nivel del CO₂ puede disminuir cerca del umbral de apnea (1 – 1.3 mmHg por debajo de la línea de base del nivel de CO₂), la relativa proximidad del umbral de CO₂ de apnea junto con la activación de los quimiorreceptores en respuesta a la hiperventilación puede conducir a apnea⁽¹³⁾.

Respuesta ventilatoria a la hipercapnia, en respuesta a la hipercapnia los bebes prematuros aumentan la ventilación prolongando el periodo de cierre sin aumentar la frecuencia respiratoria o volumen corriente lo cual conduce a menor volumen minuto que lo observado en los RN a término. Esta respuesta ventilatoria hipercápica es más pronunciada en los RN prematuros con apnea que sin apnea⁽¹⁴⁾. Movimientos paradójicos de los músculos de las vías respiratorias en respuesta a la hipercapnia también pueden jugar un papel importante en la apnea⁽¹⁵⁾.

La respuesta ventilatoria de la laringe al quimiorreflejo hace referencia a la activación que ocurre en la mucosa laríngea en niños prematuros conduciendo a apnea, bradicardia e hipotensión⁽¹⁶⁾ mientras que esta respuesta se supone que es un reflejo de protección, una respuesta exagerada puede producir apnea, y se denomina quimiorreflejo laríngeo y esta mediado por las fibras aferentes del nervio laríngeo superior.⁽¹⁷⁾

Neurotransmisores y apnea: la sensibilidad aumentada a los neurotransmisores inhibitorios como GABA, serotonina, adenosina y prostaglandina es característico del sistema de control respiratorio del prematuro.⁽¹⁸⁾

Variabilidad genética y apnea: estudios recientes encontraron la relación de herencia con apnea en un 87% entre gemelos del mismo sexo, lo que plantea que la apnea tiene una base genética importante.⁽¹⁹⁾

Estado del sueño y movimientos en apnea: los RN prematuros pasan gran parte del tiempo en sueño REM con relativo menor tiempo en vigilia. Durante este tipo de sueño ellos presentan respiración paradójica, una saturación de oxígeno menos estable según la línea de base. Por tal motivo la apnea se presenta más frecuentemente en el sueño REM que en el

sueño más tranquilo. El despertar del sueño REM parece ser un precursor de la apnea asociada con desaturación de oxígeno ya que las actividades del centro después de la excitación son típicamente asociadas con el cierre laríngeo ⁽²⁰⁾.

Tabla 1. Factores implicados en la patogénesis de la apnea del prematuro

<i>Mecanismos centrales</i>	<i>Caminos periféricos reflejos</i>	<i>Otros</i>
- Quimiosensibilidad central disminuida	- Actividad del cuerpo de la carótida disminuido	- Predisposición genética
- Depresión ventilatoria hipóxica	- Actividad de la carótida aumentada	- Sepsis y citoquinas
- Neurotransmisores inhibitorios regulados (adenosina, GABA)	- Quimiorreflejos laríngeos	- Bilirrubinas
- Desarrollo asotrocítico alterado	- Respuesta excesiva a la bradicardia a la hipoxia	-

Fuente: Abu Shaweesh and Martin. Pediatric Pulmonology 43:937–944 (2008)

4.4 Factores relacionados con apnea

Si bien el control respiratorio inmaduro es la principal causa de apnea en el RN prematuro, muchos factores coexistentes pueden potenciar o empeorar la apnea. La apnea se presenta comúnmente tanto en infección local como sistémica ⁽²¹⁾. La apnea puede ser activada por enfermedades del sistema nervioso central incluyendo hemorragia intracraneal, encefalopatía hipóxico - isquémica y convulsiones. La termorregulación también puede desempeñar un importante papel en la apnea, porque la exposición a temperaturas bajas disminuye la duración y frecuencia de apnea, mientras que la temperatura elevada aumenta la incidencia de apnea de la prematuridad lo que sugiere relación con el estado metabólico y la temperatura ambiente ⁽²²⁾. Otros factores que han sido asociados con la apnea en los bebés prematuros incluyen alteración metabólica de la glucosa y desequilibrio electrolítico ⁽²³⁾. Así como la presencia de DAP con cortos circuitos grandes. ⁽²⁴⁾ Una serie de medicamentos que incluyen analgésicos narcóticos y sulfato de magnesio, pueden conducir a apnea ⁽²³⁾. La

anemia también se asocia a apnea por la hipoxia llevando esta a depresión respiratoria. El reflujo gastroesofágico no parece estar relacionado con la aparición de apnea, condiciones de apnea si pueden exacerbar el RGE, sin embargo no hay evidencia que apoye el uso de medicamentos antirreflujo para el tratamiento de la apnea de la prematuridad⁽²⁵⁾. Otros factores incluyen la flexión del cuello porque influye en la regulación neuromuscular de la permeabilidad de la faringe y puede producir obstrucción intermitente de la vía aérea⁽²⁶⁾. La obstrucción nasal por edema o presencia de sonda nasogástrica también aumenta la resistencia de la vía aérea, y el vaciamiento gástrico retardado también puede aumentar los episodios de apnea porque la distensión abdominal reduce el volumen pulmonar y aumenta la retroalimentación aferente vagal⁽²⁷⁾.

4.5 Tratamiento

Las estrategias de tratamiento en la apnea de la prematuridad deben basarse en la modulación del ritmo respiratorio inestable en uno más estable. Las metilxantinas se han convertido en el pilar del tratamiento de la apnea de la prematuridad. Una serie de terapias no farmacológicas se han intentado durante los últimos decenios siendo el CPAP el que ha logrado mayor éxito de este tipo de terapias.

Los compuestos de metilxantina como cafeína, y aminofilina se han administrado a prematuros como estimulantes respiratorios para reducir la apnea de la prematuridad⁽¹⁸⁾ ya que estos medicamentos son potentes estimulantes del SNC y es probable que disminuyan los episodios de apnea por múltiples mecanismos fisiológicos y farmacológicos, son antagonistas de los receptores de adenosina y de esa forma aumentan el volumen minuto, la sensibilidad al CO₂, y el impulso respiratorio neural, mientras se disminuye la depresión respiratoria hipoxica. Las metilxantinas también mejoran la contracción diafragmática y la función muscular respiratoria⁽²⁸⁾.

4.5.1 Aminofilina

Es una xantina frecuentemente utilizada en nuestras unidades neonatales, hasta entonces, por ser el medicamento disponible en nuestro país para el manejo de apnea de la prematuridad. Es un derivado del complejo de teofilina mas etilenodiamina la cual

proporciona niveles plasmáticos equivalentes al 80% de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra, comparte el mismo mecanismo de acción con el citrato de cafeína inhibiendo la fosfodiesterasa, también aumenta el AMP cíclico e incrementa la contractibilidad cardiaca, adicionalmente bloquea los receptores de adenosina conociéndose como potente inhibidor de la respiración, mejora la ventilación pulmonar con disminución de la fatiga, del tiempo de recuperación diafragmática y aumenta la fuerza de contracción de los músculos respiratorios. Genera aumento del metabolismo basal y del nivel de catecolaminas también aumenta el gasto cardiaco y mejora la oxigenación (36).

La dosis recomendada es de 5-6 mg/kg seguido de dosis de mantenimiento de 2-6 mg /kg dividida en 2 a 3 dosis diarias.

La farmacocinética en los recién nacidos prematuros es muy variable; la aminofilina tiene una vida media de 30 horas en niños prematuros con edad mayores de dos semanas. (37)

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. El citocromo P450, juega un importante rol en el metabolismo de las metilxantinas y es totalmente competente a los tres años de edad.

Es portadora de algunos efectos adversos, puede producir taquicardia, arritmias cardiacas, intolerancia a la vía oral, poliuria, disminución en el vaciamiento gástrico causando reflujo gastro esofágico en algunos casos requiere ser suspendida. También aumenta el gasto de energía dando lugar a disminución del crecimiento en los recién nacidos prematuros, lo que sugiere un aporte calórico adicional necesario en los RN manejados con aminofilina. (32)

Los niveles sericos deben ser monitorizados debido al menor margen de seguridad y a una mayor variabilidad en la absorción.

4.5.2 *Cafeína*

La cafeína es una trimetilxantina ampliamente utilizada como terapia de primera línea en apnea de prematuro. Su efecto farmacológico en apnea incluye la estimulación del sistema respiratorio en el centro medular, dando mayor sensibilidad al CO₂, y una mejor contractibilidad diafragmática (31). Otro efecto demostrado incluye la estimulación del sistema nervioso central y sistema cardiovascular, aumento de secreción de catecolaminas, aumento de la tasa metabólica y la alteración de la homeostasis de la glucosa(32). El gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca aumentan mientras la resistencia vascular periférica

disminuye. La cafeína ejerce la mayor parte de sus efectos por el bloqueo de los receptores de adenosina aumentando el AMPc por la inhibición de la fosfodiesterasa y la translocación del calcio intracelular⁽³³⁾.

La biotransformación de la cafeína ocurre en el hígado a través del citocromo P450 microsomal. Los estudios farmacocinéticos en RN prematuros han establecido que la vida media de la cafeína se prolonga a 102.9 (+- 17.9) horas y permanece prolongada hasta las 38 semanas de gestación, reflejando un déficit de maduración de biotransformación hepática. La concentración plasmática, vida media y eliminación llega a niveles de adultos a los 3 a 4,5 meses de edad⁽³⁴⁾. La cafeína se elimina principalmente por vía renal.

Debido a que la cafeína es generalmente disponible como citrato de cafeína, el componente activo comprende solo el 50% de la dosis total, un ensayo controlado aleatorizado comparó 3 dosis de carga de cafeína seguido de la mitad de la dosis a las 24 horas, mostro que el grupo de paciente tratados con dosis más alta tenían menos apnea que el grupo de dosis bajas, el grupo de dosis alta mostro reducciones significativas en fracaso de extubación, duración de ventilación, y apnea comparada en comparación con el grupo de dosis bajas. Por lo tanto una mayor dosis de cafeína parece ser eficaz en la prevención de apnea de la prematurez. Sin embargo informaron que con dosis muy altas se presentaban efectos adversos como disminución del flujo sanguíneo cerebral. De tal manera que una dosis de 10 mg/kg de citrato de cafeína seguida de una dosis de 5 mg/k de mantenimiento puede ser un adecuado punto de partida y solo cuando sea refractaria al manejo se considerará una dosis más alta⁽³⁵⁾.

Tabla 2. Comparación entre la cafeína y la teofilina

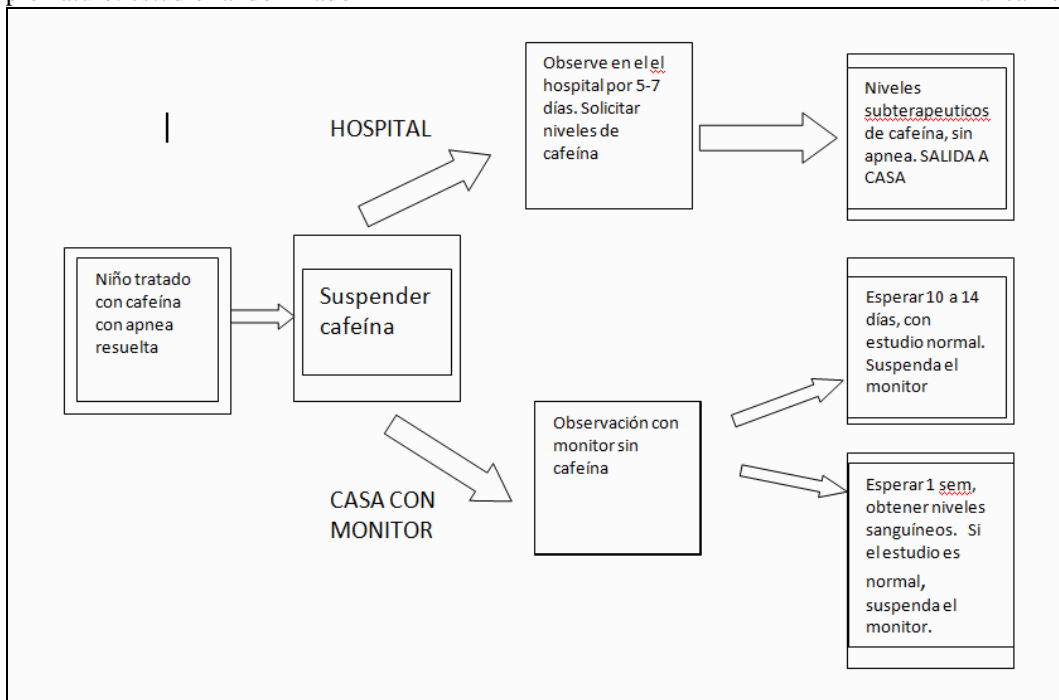
	Cafeína	Teofilina (aminofilina)
Dosis inicial	20-40 mg/kg/dosis iv o vo	4 a 8 mg/kg/ dosis iv
Dosis de mantenimiento	5 a 8 mg/kg/dosis iv o vo de citrato de cafeina	1.5 a 3 mg/k/dosis iv
Vida media en plasma (horas)	40 a 230 (media 103)	12 a 64 (media 30)
Nivel terapéutico (mcg/ml)	5 a 25	7 a 12
Nivel de toxicidad (mcg/ml)	>40 a 50	>20
Signos de toxicidad	Taquicardia sinusal, hipertonía, diaforesis, falla cardiaca, edema pulmonar, alteraciones metabólicas	Taquicardia sinusal, agitación, alteraciones electrolíticas, poliuria, hemorragia gastrointestinal, taquicardia ventricular, convulsiones.
Distribución en Líquido cefalorraquídeo	Similar al plasma	Cruza la barrera hematoencefalica
Volumen de distribución L/kg	0.8 a 0.9	0.45
Metabolismo	Se excreta únicamente CYP P 450 vía metiltransferasa en el hígado	Se excreta únicamente CYP P 450. Metabolismo
Interconversión entre las dos	3 a 8% convertido a través de teofilina CYP1A2	25% convertido a cafeína por metilación.
Medida rutinaria en sangre	No requiere	requiere
Clearance L/kg/hora	0.002 a 0.017	0.02 a 0.05
Eliminación	Neonatos menores de 1 mese de edad excretan el 86% sin cambios en la orina. Eliminación de primer	Los neonatos excretan aproximadamente el 50% sin alteración en la orina. Cinética de orden en altas

	orden.	concentraciones (>20mg/L) el mecanismo de eliminación del fármaco se satura, lo que resulta en la eliminación dependiente de la concentración. (cinética de orden cero)
--	--------	--

Fuente: Neoreviews Vol 8 No 5 Mayo 2007 Clinical pharmacology of caffeine in the newborn. Girija Natarajan, MD,* Mirjana Lulic-Botica, RPh,* J.V. Aranda, MD, PhD*

Las revisiones sistemáticas de la terapia con metilxantinas en apnea tienen demostrado que tanto la cafeína como la teofilina son eficaces en la reducción de la apnea dentro de 2 a 7 días de iniciado el tratamiento. La cafeína es más segura y tiene un rango terapéutico más amplio que la teofilina⁽²⁹⁾ un reciente ensayo clínico multicéntrico ha resuelto la antigua incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo y la eficacia del tratamiento con metilxantinas como tratamiento para la apnea de la prematurez, este estudio revelo que la cafeína reduce la tasa de DBP y las discapacidades del desarrollo neurológico⁽³⁰⁾. Aunque los posibles mecanismos de efecto neuroprotector no se conocen completamente, la disminución de la ventilación que induce lesión pulmonar por el uso de cafeína puede explicar en parte el ese resultado.

Figura 3. *Monitoreo para el manejo del paciente después de discontinuar la cafeína*



Tomado de Alan R. Spitzer, MD Clin Perinatol 39 (2012) 137–148

4.5.3 Otras terapias

Doxapram

Actúa como un estimulante no específico del sistema nervioso central. Tiene un efecto directo sobre las neuronas medulares respiratorias a grandes dosis, sin embargo dosis menores se utilizan en el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros, en estas pequeñas dosis doxapram aumenta el volumen corriente y la ventilación minuto en el recién nacido. Estos efectos están mediados a través de la estimulación de quimiorreceptores periféricos. Varios estudios han demostrado la eficacia de doxapram en la reducción de la apnea refractaria a metilxantinas. En un estudio ciego controlado con placebo, Peliowski no encontró diferencias significativas entre aminofilina y doxapram. Como resultado de su absorción pobre, se utiliza típicamente en infusión continua intravenosa. Un número de efectos secundarios han sido informados con su uso. Estos incluyen hipertensión arterial, nerviosismo, aumento de residuo gástrico y vomito. Preocupa un conservante utilizado en doxapram que es el alcohol bencílico, el cual ha limitado su uso en Estados Unidos.

CPAP nasal

Es eficaz para reducir la apnea en prematuros. Esto es especialmente cierto cuando estos episodios tienen un elemento de obstrucción de las vías respiratorias, pero no es eficaz en la apnea de origen central. Siendo la base para sugerir que el efecto primario del CPAP es en la permeabilidad de las vías respiratorias. Sin embargo, CPAP tiene otros efectos sobre la capacidad residual funcional. Durante el sueño activo, la capacidad residual funcional disminuye porque se presenta una reducción de la actividad tónica del músculo diafragma posterior a la inspiración. El CPAP puede tener un efecto benéfico en apnea por el aumento de la capacidad funcional residual resultando en una mejor oxigenación. Al mejorar la oxigenación, el CPAP puede reducir la respiración periódica y la apnea. Otro mecanismo potencial es a través de los mecanorreceptores de la laringe. Durante la aplicación de presión en la vía aérea superior, la retroalimentación inhibitoria de los mecanorreceptores en la vía aérea se reduce. Esta disminución de la influencia inhibitoria puede traducirse en un ritmo respiratorio más estable y menor presencia de apnea. ⁽³⁷⁾

Cánula nasal de alto flujo

Este tipo de terapia puede ser útil en algunos recién nacidos con apnea como terapia adyuvante con metilxantinas. Las cánulas nasales de alto flujo producen una presión de distensión, especialmente en los recién nacidos con peso muy bajo al nacer. La magnitud de la presión de distensión que depende de factores tales como la velocidad de flujo, fuga nasal, y cierre de la boca. A menudo no se monitoriza la presión en la vía aérea durante su uso. El beneficio comparado con CPAP se ha reportado con esta forma de terapia. Se explica por un probable mecanismo neural. La nariz y la laringe están muy innervados y contienen tanto mecanorreceptores como receptores de frío. Los receptores de frío se adaptan rápidamente y no son estimulados por aire caliente humidificado. Por lo tanto, los mecanorreceptores son más propensos a mediar en esta respuesta. El sitio de esta respuesta podría ser nasal o laríngeo. Según los autores esta hipótesis requiere de estudios bien diseñados a realizarse en el futuro.

La ventilación mecánica convencional ha sido la opción de manejo seguro para recién nacidos que presentan apnea y bradicardia significativa y que reciben manejo con metilxantinas y CPAP nasal. En los últimos años otras terapias menos invasivas como la cánula nasal de alto flujo, ventilación con presión positiva intermitente (sincronizada y no

sincronizada) con el fin de evitar la ventilación mecánica que requiere intubación endotraqueal para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar en estos recién nacidos. Estas terapias han tenido éxito en algunos pacientes. Dada la alta frecuencia respiratoria y el corto tiempo inspiratorio, así como la sensibilidad y el tiempo de respuesta de los activadores utilizados, es difícil lograr una adecuada sincronización en el recién nacido prematuro. No hay suficientes pruebas que sugieran que la ventilación sincronizada nasal sea superior a la ventilación no sincronizada nasal.⁽³⁷⁾

Estimulación olfativa

Una nueva terapia para estimular a los bebés con apnea y bradicardia reportado por Marlier et al. Investigaron los efectos de un agradable olor en recién nacidos prematuros con apnea y bradicardia que eran refractarios al manejo con cafeína y doxapram para el manejo de esta patología. Consistió en la introducción de un olor agradable en la incubadora mostrando reducción de la incidencia significativa de apnea y desaturación en este grupo de pacientes. Vale la pena mencionar que la muestra fue pequeña y los bebés fueron evaluados solamente durante 24 horas. La aparente ausencia de efectos adversos fue alentadora.

CO₂ inhalado

Saif en 1998 evaluaron el tratamiento con pequeñas cantidades de CO₂ inhalado en recién nacidos prematuros con apnea comparado con metilxantinas. En este estudio se concluyó que estas dos modalidades de tratamiento fueron igualmente eficaces. El CO₂ reduce la respiración periódica. Además, el tratamiento con CO₂ inhalado no era asociado con efectos secundarios aparentes. Esta es una observación interesante desde el punto de vista fisiológico, aunque aún no está listo para uso clínico⁽³⁷⁾

Estimulación estocástica exógena

El nivel de estimulación estocástica exógena bajo en la estimulación del patrón respiratorio de los bebés prematuros se probó en un estudio reciente. La estimulación mecánico-sensorial se logró utilizando accionamientos incrustados en el colchón de la incubadora del bebé. Las intensidades de estímulo sub-umbral propendían causar excitación conductual, o causar cambios en el espectro de potencia en la actividad

electroencefalografía. Una mejoría en la estabilidad de la respiración asociada a una menor incidencia de apnea y reducción en la desaturación de oxígeno de la hemoglobina fue observada. El grupo de investigación especula que el estímulo efectivo fue predominantemente hacia mecanorreceptores somáticos. El presente informe debe considerarse en el contexto histórico en el que varios intentos por realizar estimulación aferente no específica se han traducido en efectos benéficos transitorios (cutáneo, músculo, receptores articulares y vestibulares), se requiere de un estudio grande que evalíe los beneficios a largo plazo.

4.6 Efectos de la maduración

La apnea de la prematuridad se resuelve con la maduración. En la gran mayoría de los bebés se produce alrededor de las 36 semanas de edad gestacional. A menudo esto coincide con otros signos de maduración del tronco cerebral, como la succión – deglución. En un estudio con un grupo de recién nacidos sintomáticos de 42 a 45 semanas de edad post-concepcional se cree que la resolución de la apnea se debió a la mielinización del tronco cerebral. La evidencia que apoya esta noción fue proporcionada por un estudio de Henderson-Smart et al. Utilizando potenciales evocados auditivos los investigadores evaluaron a un grupo de niños con y sin apnea de la prematuridad mostrando que el tronco encefálico presentó un tiempo de conducción más corto en los recién nacidos sin apnea cuando se compara con los recién nacidos con apnea. Por otra parte cuando los bebés fueron seguidos longitudinalmente, el tiempo de resolución de la apnea coincidió con el acortamiento del tiempo de conducción, lo que sugiere el inicio de la mielinización de esta vía. La mielinización retardada postnatal de los recién nacidos pretérminos extremadamente pequeños es probable que sea la responsable de esta observación. ⁽³⁷⁾

5. Objetivos

Objetivo general

Describir la utilidad del citrato de cafeína comparado con la aminofilina en la prevención y tratamiento de la apnea del prematuro y evaluar su relación con respecto a displasia broncopulmonar.

Objetivos específicos

- Evaluar las diferencias entre poblaciones para su comparación (metodología)
- Describir la dosis necesaria de citrato de cafeína vs aminofilina en pacientes para prevención y/o tratamiento de apneas
- Describir la presencia de efectos secundarios o necesidad de suspender el medicamento en pacientes con uno u otro tratamiento
- Valorar la necesidad de ventilación mecánica (invasiva – no invasiva) y la ganancia de peso
- Comparar los resultados de ambos tratamientos teniendo en cuenta la presencia de apneas
- Evaluar la presencia de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y al requerimiento de ligadura de ductus arterial persistente.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

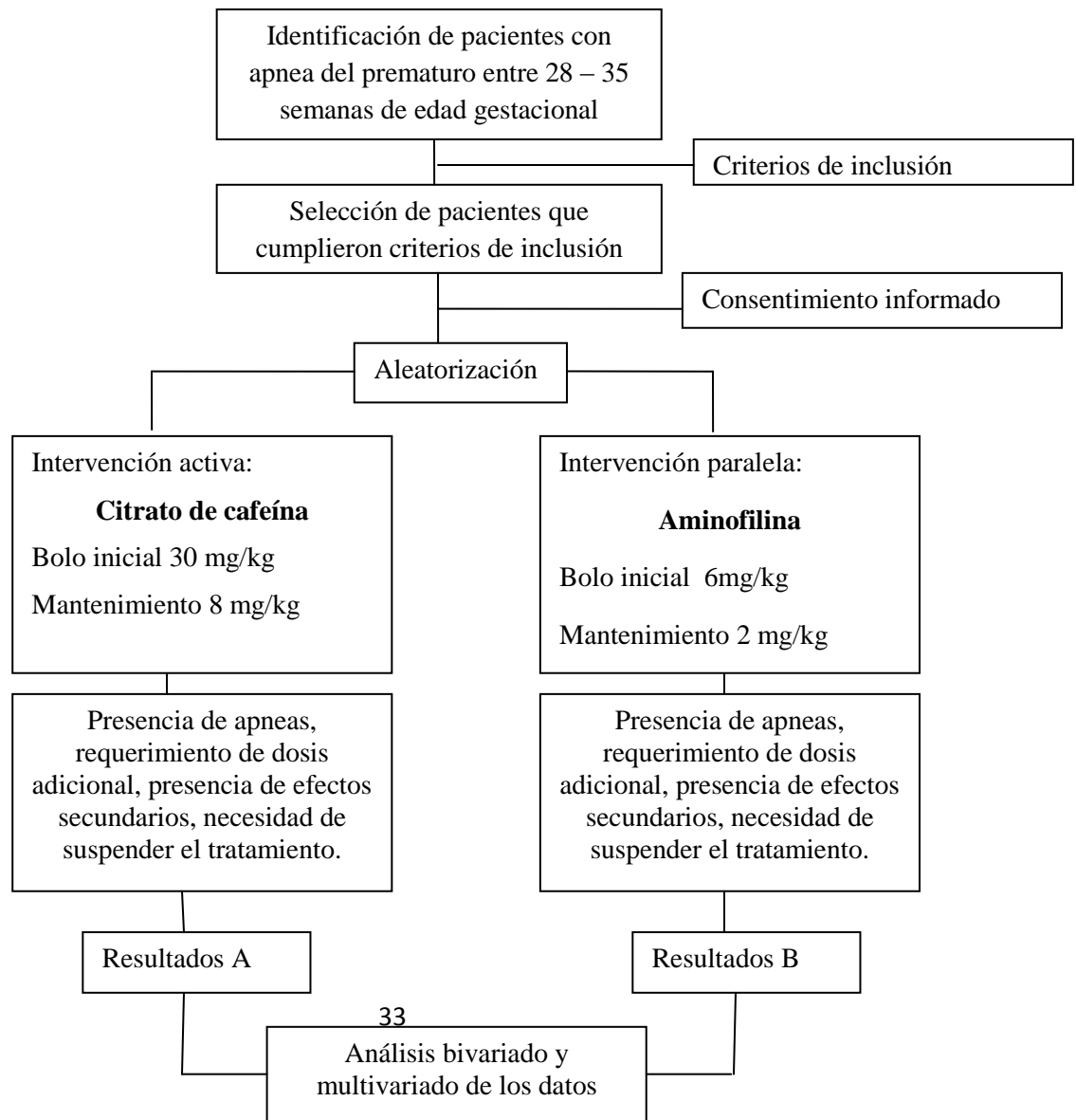
Se realizó un estudio clínico aleatorio de intervención, paralela, en el cual se les asignó como tratamiento para la apnea, uno de dos medicamentos: el citrato de cafeína (intervención activa) o aminofilina (intervención paralela), en prematuros entre 28 y 35 semanas de edad gestacional que ingresaron a la Unidad de recién nacidos de Clínica Orquídeas entre enero del 2009 y agosto del 2010 y que cumplieron criterios de inclusión para el estudio. La dosis de cafeína fue bolo inicial de 30 mg/kg de peso, con dosis de mantenimiento a 3 mg/kg, y la dosis de aminofilina fue bolo inicial de 6 mg/kg de peso, con dosis de mantenimiento a 2 mg/kg. En caso de encontrar una respuesta pobre o estacionaria se aumentó la dosis hasta la dosis máxima de cada medicamento, siendo para la cafeína bolos de hasta 40 mg/kg de peso y para la aminofilina bolos de hasta a 10 mg/kg. Los pacientes fueron asignados a uno u otro tratamiento de forma aleatoria en una relación de 1:1.

Previo a la inclusión de los pacientes en el estudio, se explico a los familiares y se solicitó consentimiento informado verbal para su participación. Los pacientes fueron evaluados durante la hospitalización para determinar su evolución y la presencia de efectos secundarios dados por el medicamento. Una vez se les asignó el tratamiento, se analizaron las variables teniendo en cuenta la presencia de apneas, el requerimiento de aumento de la dosis inicial, la presencia de los efectos secundarios y la necesidad de suspender el medicamento por éstos. Además se valoraron los días de ventilación (invasiva y/o no invasiva), la ganancia de peso, requerimiento de ligadura de ductus arterioso persistente y el seguimiento a largo plazo la frecuencia de de enfermedad membrana hialina, displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuro. Estos datos fueron consignados y tabulados en una base de datos para su posterior análisis.

6.2 Protocolo del estudio

1. Se identificaron los pacientes para el estudio desde enero de 2009 hasta el mes de agosto de 2010 que cumplieron criterios de inclusión.
2. Se asignó de forma aleatoria el tratamiento (intervención activa o paralelo) hasta completar la muestra estadística. En caso de encontrar una respuesta no satisfactoria se aumentó la dosis del medicamento, sin sobrepasar dosis tope o tóxica, hasta su mejoría.
3. Se llevó un registro de la evolución de los pacientes, con el fin de realizar la recolección de los datos
4. Se consignaron todos los datos en una tabla del programa Excel
5. Se realizó la tabulación de los datos y el análisis de los datos
7. Se redactaron los resultados, la discusión, conclusiones y recomendaciones

Figura 4. Diagrama del estudio



6.3 Hipótesis

Hipótesis alterna:

El tratamiento con citrato de cafeína es mejor que la aminofilina para prevenir y mejorar la apnea del prematuro, con menos efectos secundarios.

Hipótesis nula:

La aminofilina y el citrato de cafeína muestran resultados iguales en prematuros, en la apnea del prematuro.

6.4 Población y muestreo

La población de estudio fueron los recién nacidos pretérminos entre las 28 y 35 semanas de edad gestacional hospitalizados por apnea del prematuro en la Clínica Colsubsidio Orquídeas de Bogotá, Colombia que ingresaron a la Unidad de Recién Nacidos entre enero del 2009 y julio del 2010. A estos pacientes se les asignó uno u otro tratamiento de forma aleatoria.

La muestra fue calculada teniendo en cuenta el cálculo de muestro para estudios con muestras independientes, con la fórmula de Fleiss. La confiabilidad fue de 95% y poder de 80%. Según la fórmula estadística de para muestras emparejas, el cálculo muestral incluyó un total de 118 recién nacidos, 59 para cada grupo de intervención.

6.5 Fuentes de información y recolección de datos

Los datos fueron tomados de las historias clínicas en tiempo real, en la medida que ingresaron a la unidad de recién nacidos según su evolución. La investigadora fue la única que consignó la totalidad de los datos.

No se realizaron ajustes o modificación de las historias clínicas.

6.6 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Todos los recién nacidos pre términos menores o iguales a 35 semanas de gestación hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos de la Clínica Colsubsidio Orquídeas de Bogotá, Colombia entre enero del 2009 y julio del 2010

Criterios de exclusión

- Pacientes con malformaciones de la vía aérea superior
- Pacientes con malformaciones de sistema nervioso central
- Pacientes que se negaron a participar en el estudio

Criterios para administrar intervención a o b

La asignación de uno u otro tratamiento a los pacientes, se hizo de forma aleatoria sin discriminar por peso, edad gestacional o enfermedades asociadas. La disponibilidad de ambos medicamentos estuvo presente permanentemente en la institución.

6.7 Variables

Tabla 3. *Matriz de variables*

Nombre variable	Definición conceptual	Codificación	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente y el día de ingreso a UCI	15 a 45 días	Cuantitativa continua discreta.
Género	Es el género de RN	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Edad gestacional	Es la edad gestacional al momento del parto	< 28 semanas 28.1-34 >34 semanas	Cualitativa ordinal
Peso corporal	Es el peso del recién nacido al nacer	Entre 100-1500 g Mayor de 1500 g	Cualitativa ordinal

Nombre variable	Definición conceptual	Codificación	Tipo de variable
Esteroides prenatales	Es la aplicación de una dosis de corticoesteroides a la madre antes del nacimiento	Si No	Cualitativa nominal
Tratamiento recibido	Es el tratamiento recibido por el paciente para el manejo de la apnea del prematuro	Cafeina Aminofilina Otros	Cualitativa nominal
Requerimiento de aumento de dosis	Es la necesidad de dosis extra de cafeína para el manejo terapéutico de apnea del prematuro	Una dosis Dos dosis Tres dosis	Cualitativa ordinal
Suspensión de tratamiento	Es la necesidad de suspender el tratamiento con cafeína o aminofilina por presencia de efectos secundarios	Si No	Cualitativa nominal
Efectos secundarios	Es la presencia de algún efecto no deseado posterior a la aplicación del medicamento	Intolerancia a vía oral Taquicardia Poliuria	Cualitativa nominal
Ventilación mecánica	Es el tipo de ventilación mecánica usada para el manejo de la apnea	Invasiva No invasiva	Cualitativa nominal
Enfermedad de membrana hialina	Es la presencia de enfermedad de membrana hialina al nacimiento	Ausencia, Presencia	Cualitativa nominal
Displasia broncopulmonar	Es la presencia de displasia broncopulmonar en el paciente	Ausencia- presencia	Cualitativa nominal
Retinopatía del prematuro	Es la presencia de retinopatía del prematuro en el paciente	Ausencia presencia	Cualitativa nominal

Nombre variable	Definición conceptual	Codificación	Tipo de variable
Ligadura de ductus arterial persistente	Es la necesidad de ligar el ductus arterial por criterios clínicos.	Si No	Cualitativa nominal
Hemorragia intraventricular	Es la presencia de hemorragia intraventricular en el paciente	Si No	Cualitativa nominal

Molano, 2012

6.8 Control de sesgos y errores

Los estudios experimentales presentan algunos sesgos inherentes a este tipo de estudio especialmente atribuidos a la asignación de los pacientes debido a que se busca el beneficio y salud de los pacientes. En el presente estudio se realizó asignación aleatoria de uno u otro tratamiento.

Para evitar el sesgo de selección, se tomaron en cuenta la totalidad de las pacientes hospitalizados por esta patología a la Unidad de recién nacidos de la IPS en cuestión, no se presentaron pérdidas de pacientes ni rechazo para la participación en el estudio. Todos los individuos que conformaron la población bajo estudio fueron incluidos. El sesgo de información no aplica debido a que la información fue tomada de historias clínicas en tiempo real.

6.9 Plan de análisis

El análisis de los datos presentó dos fases. La primera se realizó una caracterización de la población en busca de diferencias estadísticas para comparar las poblaciones por medio de la prueba exacta de Fisher. Luego se realizó un análisis descriptivo y medición de las variables cualitativas y cuantitativas, en el programa MS Excel licencia personal. Se buscaron frecuencias absolutas y relativas según la naturaleza de la variable.

Posteriormente se crearon asociaciones bajo la realización de tablas de contingencia y evaluación de su significancia bajo el estadístico χ^2 de Pearson, aceptándose un valor de $p < 0.05$, mediante el programa SPSS® para Windows versión 15.0, licencia de la

Universidad del Rosario. Por último se realizó análisis multivariado de las variables de resultado principales.

6.10 Consideraciones éticas

Previo a su inicio, el presente estudio se presentó ante el comité de ética de la Clínica Orquídeas el cual fue aprobado. (Se anexa carta de aprobación). Todos los pacientes fueron informados sobre su inclusión en el estudio, y se obtuvo la aprobación verbal por parte de los familiares o acudientes.

Según la resolución 8430 de 1993 para la investigación en humanos se considera un estudio con riesgo mínimo (Artículo 11), debido a que aunque se realiza intervención, se propende por el beneficio del paciente según su patología y presencia de efectos secundarios. 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.

Todos los efectos secundarios descritos en literatura del tratamiento con metilxantinas son intolerancia a vía oral, taquicardia y poliuria. En caso de observar la presencia de efectos adversos, estos fueron tratados según la clínica y consignados en la base de datos.

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, con el fin de garantizar el bienestar, la salud, la dignidad, la integridad, la intimidad, la confidencialidad, la autodeterminación y la toma de decisiones informadas sobre los intereses de la ciencia.

7 Aspectos administrativos

7.1 Cronograma

Cafeína vs aminofilina para la apnea del prematuro en una unidad de recién nacidos											
		Fecha de ejecución de la actividad									
Actividad	Responsable	Enero - jun 2010	Junio - dic 2010	Enero - junio 2011	Enero - junio diciembre 2011	Julio - diciembre 2011	Enero - marzo 2012	Abril - junio 2012	Julio - Octubre 2012	Noviembre 2012	Diciembre 2012
1. ALISTAMIENTO PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO											
Revisión bibliografía y propuesta de investigación	Blanca Lucía Molano										
Anteproyecto	Blanca Lucía Molano										
Revisión de anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes.	Blanca Lucía Molano Mariana Villaveces										
2. EJECUCION PROYECTO											
Recolección de la información y ajustes del estudio	Blanca Lucía Molano										
Validación de base de datos	Martha Lucía Baez										
3. PROCESAMIENTO DE DATOS, ANALISIS Y RESULTADOS											
Análisis de la base de datos	Blanca Lucía Molano Martha Lucía Baez										
Cálculo de frecuencias y resultados	Blanca Lucía Molano Martha Lucía Baez										
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio	Blanca Lucía Molano										
4. DIVULGACION											
Redacción de trabajo de grado	Blanca Lucía Molano Mariana Villaveces										
Revisión de trabajo de grado	Universidad del Rosario										
Presentación de informe final	Blanca Lucía Molano										

Fuente : Molano, 2012

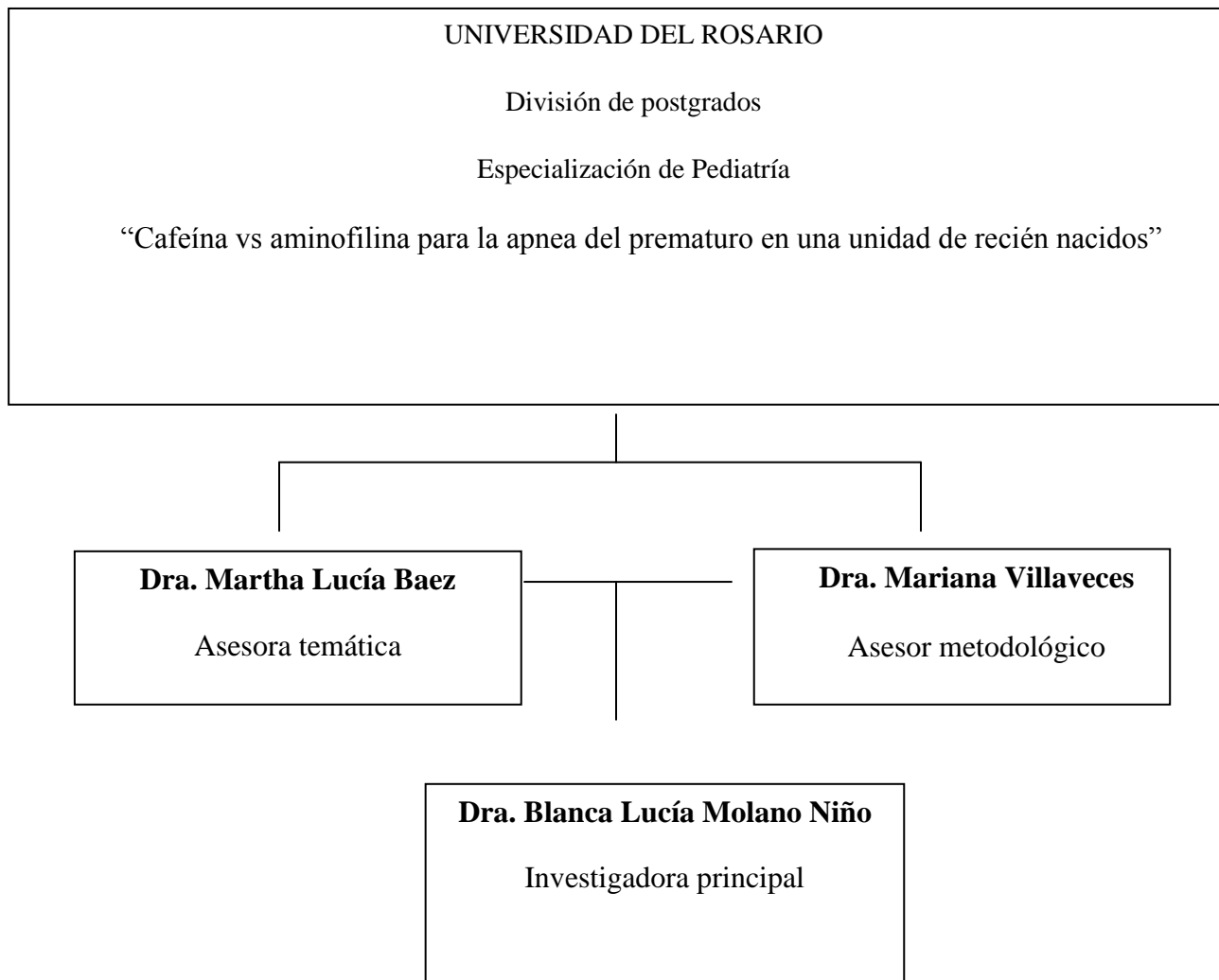
La totalidad de los recursos fueron por financiación propia, en moneda legal colombiana

RUBROS		Valor	SUBTOTAL
Personal		Recursos propios	
Materiales		\$ 150.000,00	\$ 150.000,00
Material bibliográfico		\$ 500.000,00	\$ 500.000,00
Servicios técnicos		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Mantenimiento		No financiable	
Software		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000,00
MATERIALES	JUSTIFICACION	Valor	SUBTOTAL
Papeleria	Informes	\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
Cds	Informe de proyectos	\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
BIBLIOGRAFIA		Valor	SUBTOTAL
Busqueda de base de datos		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
Total		\$ 300.000,00	\$300.000,00

TOTAL	2.400.000
--------------	------------------

Fuente: Molano, 2012

7.3 Organigrama



8 Resultados

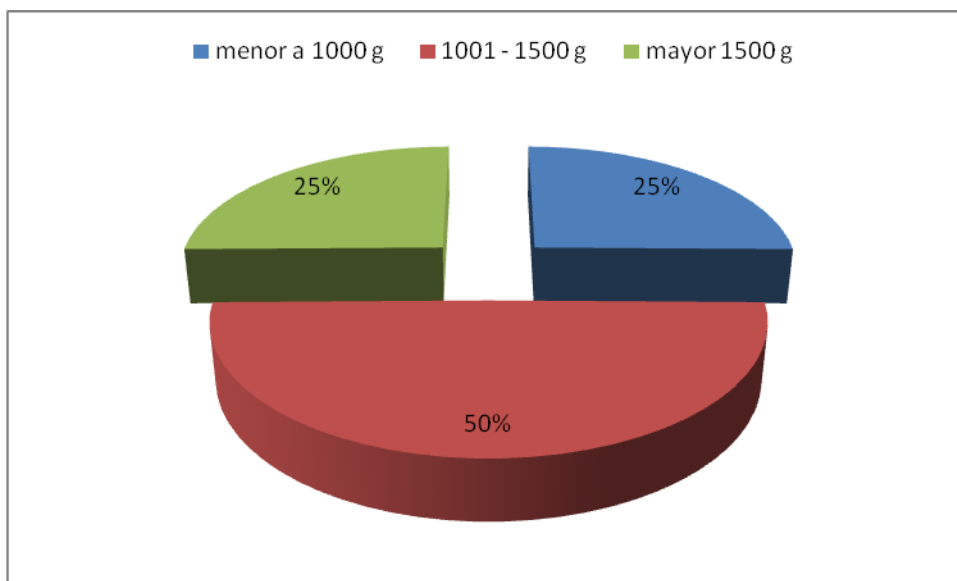
Los resultados del presente estudio se muestran según los objetivos específicos:

8.1 Evaluar las diferencias entre poblaciones para su comparación

Ingresaron al estudio 118 recién nacidos pretérminos menores de 35 semanas durante el período anotado, con igual distribución según sexo (59/59), de los cuales 22 (18,6%) fueron menores de 28 semanas, 94 (79,7%) entre 28,1 – 34 semanas, y dos (1,7%) mayores o iguales a 34,1 semanas. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,32$)

Con relación al peso corporal al nacer, 30 (25,4%) con peso menor o igual a 1000 gramos al nacer, 58 (49,2%) entre 1001 y 1500 gramos, 30(25,4%) mayor o igual a 1501. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento ($p=0,62$)

Figura 5. Relación de la población en estudio según peso corporal



Fuente: Molano 2012

8.2 Describir la dosis necesaria de citrato de cafeína vs aminofilina en pacientes para prevención y/o tratamiento de apneas

Se establecieron dos grupos de intervención:

La intervención A fue el citrato de cafeína; la dosis fue un bolo inicial de 30 mg/kg de peso, con dosis de mantenimiento a 3 mg/kg. En caso de persistencia de apneas se aplicó un bolo adicional de 10 mg/kg de peso hasta dos veces según necesidad.

La intervención B fue aminofilina; la dosis fue bolo inicial de 6 mg/kg de peso, con dosis de mantenimiento a 2 mg/kg. En caso de encontrar una respuesta pobre o estacionaria se aumentó la dosis hasta 8 mg/kg.

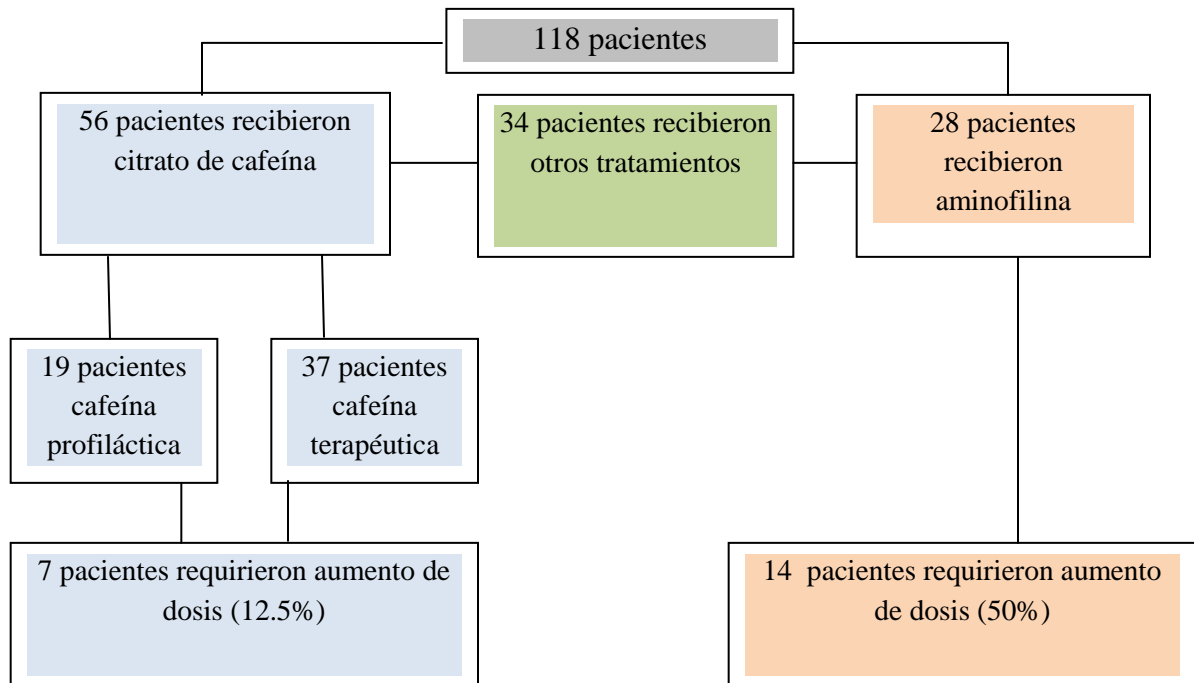
En algunos casos los pacientes recibieron otro tratamiento, no relacionado con aminofilina o citrato de cafeína para el tratamiento de apneas.

Del total de los pacientes con apnea del prematuro, 56 pacientes (47,5%) recibieron citrato de cafeína, 28 pacientes (23,7%) recibieron aminofilina y 34 (28,8%) no recibieron ninguno de los dos medicamentos.

Entre los pacientes que recibieron citrato de cafeína, 19 (33,9%) la recibieron profiláctica y 37 (66,1%) de forma terapéutica.

Luego de iniciado el tratamiento 7 pacientes (12,5%) de los 56 pacientes que recibieron citrato de cafeína presentaron apneas, y por tanto requirieron dosis adicional (a 10 mg por kilo) con lo que mejoraron; y 14 (50%) de los 28 pacientes que recibieron aminofilina presentaron apneas por lo que requirieron aumento de la dosis a 8 mg/kilo, con lo que mejoraron. Resultados estadísticamente significativos ($p= 0.01$).

Figura 5. Relación de los pacientes y su tratamiento recibido



8.3 Describir la presencia de efectos secundarios o necesidad de suspender el medicamento en pacientes con uno u otro tratamiento

Los efectos secundarios más comunes fueron la intolerancia a vía oral, taquicardia y poliuria. Ningún paciente presentó hemorragia intraventricular posterior a la aplicación del medicamento.

Del grupo que recibió citrato de cafeína, 3 pacientes presentaron intolerancia a la vía oral, igual que el grupo que recibió aminofilina con 3 pacientes.

En el grupo que recibió citrato de cafeína, solo un paciente presentó taquicardia, comparado con cinco casos presentados en el grupo que recibió aminofilina.

Ningún paciente presentó poliuria en el grupo del citrato de cafeína, mientras que 4 pacientes presentaron poliuria en el grupo que recibió aminofilina.

La comparación entre ambos tratamientos con relación a la presencia de efectos secundarios fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$)

Tabla 4. Relación de presencia de efectos secundarios con tratamiento para apnea

	Citrato de cafeína n:56	Aminofilina n:28	<i>p</i>
Intolerancia oral	3(5,4%)	3 (10,7%)	0.01
Taquicardia	1 (1,8%)	5 (17,9%)	0.01
Poliuria	0	4 (14,3%)	0.01

8.4 Valorar la necesidad de ventilación mecánica (invasiva – no invasiva) y la ganancia de peso

Teniendo en cuenta el tipo de ventilación mecánica recibida, en ninguno de los dos grupos de estudio se usó la ventilación mecánica no invasiva como único tipo de ventilación mecánica; el grupo de citrato de cafeína requirió de ventilación mecánica invasiva en 20 casos (33%), mientras que el grupo de aminofilina requirió ventilación mecánica en 19 casos (67%); en cuanto al uso de ambas técnicas, en el grupo de citrato de cafeína 3 casos requirieron ambas técnicas (5%), y en el grupo de aminofilina 12 casos requirieron de ambas técnicas (42%). Hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con $p < 0,01$

Tabla 5. Relación de la necesidad del tipo de ventilación mecánica según el grupo de tratamiento.

Tipo de ventilación mecánica	Citrato de cafeína n:56	Aminofilina n:28	<i>p</i>
No invasiva	0	0	0.01
Invasiva	20 (33%)	19(67%)	0.01
Ambas técnicas	3 (5%)	12 (42%)	0.01

Fuente: Molano 2012

8.5 *Evaluar la presencia de enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y al requerimiento de ligadura de ductus arterial persistente.*

Enfermedad de Membrana Hialina

98 (81,1%) pacientes presentaron enfermedad de membrana hialina, al nacer, para lo cual recibieron como tratamiento surfactante.

Ductus arterial persistente

80 pacientes (67,8%) presentaron ductus arterioso persistente, entre ellos 42 pacientes (35,6%) recibieron ibuprofeno, dos (1,7%) indometacina y 14 pacientes requirieron cierre quirúrgico.

Displasia broncopulmonar

De los que recibieron Citrato de Cafeína, presentaron displasia broncopulmonar 21 (37,1%) de los que recibieron aminofilina 20 (71,4%) y de los pacientes sin tratamiento 14 (41,2%) ($p < 0,01$).

Existe una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de presentación de la displasia broncopulmonar en los 3 grupos, los que recibieron citrato de cafeína, aminofilina o los que no recibieron tratamiento, con $p < 0,01$.

Retinopatía del prematuro

No se encontró ningún caso de retinopatía del prematuro en el grupo de pacientes que recibieron citrato de cafeína, mientras que se registraron 2 pacientes en el grupo que recibió aminofilina.

8.6 *Comparar los resultados de ambos tratamientos teniendo en cuenta la presencia de apneas*

La diferencia entre el tratamiento con cafeína vs aminofilina respecto a la presencia de apneas, presentó un resultado estadísticamente significativo a favor de la cafeína ($p < 0,01$).

Los resultados del análisis multivariado ajustando los datos según peso corporal, edad gestacional, no se confirmó la influencia de ninguna variable pues se comportaron de igual forma en ambos grupos ($p < 0,01$)

9 Discusión

El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró ser útil para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, y con menos efectos secundarios, como intolerancia a la vía oral, y menos presencia de taquicardia y de poliuria, en forma estadísticamente significativa. Además se presentó menor necesidad de suspensión del tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron aminofilina, lo cual es una ventaja importante para el tratamiento de esta patología frecuente en las unidades de recién nacidos. Los pacientes que recibieron citrato de cafeína desarrollaron con menor frecuencia, de forma estadísticamente significativa displasia broncopulmonar lo que concuerda con lo descrito en otros estudios y permiten sugerir que el citrato de cafeína se puede administrar con seguridad para el tratamiento y prevención de la apnea del prematuro en forma profiláctica o terapéutica con menos efectos secundarios, menor posibilidad de requerir suspensión del tratamiento y menor frecuencia de displasia broncopulmonar y de retinopatía del prematuro

El tratamiento de la apnea del prematuro con los derivados de las xantinas (aminofilina, cafeína), antagonistas de la adenosina en el Sistema Nervioso Central, estimulan la contracción del músculo diafragma e incrementan la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂ estimulando el trabajo respiratorio central y disminuyen la depresión respiratoria con la hipoxia⁽¹⁾ Cuando hay pobre respuesta a estos medicamentos o cuando hay incapacidad para mantenerse un patrón respiratorio adecuado está indicado el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) que disminuye el riesgo de obstrucción de la vía aérea y aumenta la capacidad residual funcional y la respuesta a la hipoxemia.⁽¹⁾

Las ventajas del citrato de cafeína sobre la aminofilina son su amplio rango terapéutico: 5-25 mcg/ml (comparado con 8-12 mcg/ml de teofilina), su vida media de 3-4 días (comparado con 5 horas en adultos) y su absorción del 99% cuando se administra por vía oral, la toxicidad usualmente se presenta con concentraciones mayores a 40-50 mcg/ml⁽¹²⁾

Los pacientes tratados con citrato de cafeína muestran menos displasia broncopulmonar^(5,7)

La toxicidad de la Xantinas incluye agitación, vómito, irritabilidad, taquicardia e hipertensión arterial, aumento del consumo de oxígeno, pobre ganancia de peso y aumento de la diuresis. ^(1,3)

En nuestro estudio, el citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró ser útil para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro y con menos efectos secundarios, como intolerancia a la vía oral, y menos presencia de taquicardia y de poliuria, en forma estadísticamente significativa, con menor necesidad de suspender el tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron aminofilina, lo cual representa una ventaja importante para el tratamiento de esta patología, frecuente en las unidades de recién nacidos. Los pacientes que recibieron citrato de cafeína desarrollaron con menor frecuencia displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, lo que concuerda con los reportes de estudios previos y lo que permite sugerir que el citrato de cafeína se puede administrar con seguridad para el tratamiento de la apnea del prematuro en forma profiláctica o terapéutica con menos efectos secundarios, y menor posibilidad de requerir suspensión del tratamiento debido a efectos secundarios. Los datos de este estudio mostraron menor frecuencia de displasia broncopulmonar. En la literatura se han descrito menores secuelas neurológicas, en evaluaciones a largo plazo de estos pacientes lo cual se evaluará posteriormente.

Dentro de las fortalezas del presente estudio es la recolección de datos estadísticamente significativos que muestran un resultado a favor del citrato de cafeína. Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con lo descrito en otros estudios y permiten sugerir que el citrato de cafeína se puede administrar con seguridad para el tratamiento y prevención de la apnea del prematuro en forma profiláctica o terapéutica con menos efectos secundarios, menor posibilidad de requerir suspensión del tratamiento y menor frecuencia de displasia broncopulmonar y de retinopatía del prematuro comparado con la aminofilina. Dentro de las limitaciones del presente estudio están las características de la población, la cual fue tomada en una sola institución y dentro de la Unidad de Recién Nacidos sin variabilidad en sus condiciones.

Se requieren estudios más amplios y con seguimiento que permitan la toma de decisiones dentro de los protocolos de la institución.

10 Conclusiones y recomendaciones

El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró resultados superiores, de manera estadísticamente significativa, en comparación con aminofilina y con los controles sin tratamiento, para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, presentando, además, menores efectos secundarios. Se requerirán estudios posteriores para evaluar las consecuencias a largo plazo, sobre la incidencia de hemorragia intraventricular, retinopatías y desarrollo neurológico.

El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró ser útil para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, y con menos efectos secundarios, como intolerancia a la vía oral, y menos presencia de taquicardia y de poliuria, en forma estadísticamente significativa, con menor necesidad de suspender el tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron aminofilina, lo cual es una ventaja importante para el tratamiento de esta patología frecuente en las unidades de recién nacidos.

Los pacientes que recibieron citrato de cafeína desarrollaron con menor frecuencia, de forma estadísticamente significativa, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, lo que concuerda con lo descrito en otros estudios y permiten sugerir que el citrato de cafeína se puede administrar con seguridad para el tratamiento y prevención de la apnea del prematuro en forma profiláctica o terapéutica con menos efectos secundarios, menor posibilidad de requerir suspensión del tratamiento y menor frecuencia de displasia broncopulmonar y de retinopatía del prematuro

Se recomienda el uso de citrato de cafeína para el tratamiento de apnea del prematuro en todas las edades, ya que presenta resultados favorables y estadísticamente significativos a favor de este medicamento.

11 Bibliografía

1. Jing Zhao & Fernando Gonzalez & Dezhi Mu, Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr* (2011) 170:1097–1105
2. Robert A. Darnall, The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010 October 31; 173(3): 201–212. doi:10.1016/j.resp.2010.04.009.
3. Baird TM (2004) Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol* 9(3):205–21
4. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatr Neurol.* 2009;40:189–196.
5. A primer on Apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care* 5(3):155–170
6. Poets CF (2010) Apnea of prematurity: what can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med* 11(7):701–707.
7. OP Mathew, Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies *Journal of Perinatology* (2011) 31, 302–310
8. J Midwifery Womens Health 52(3):262–272 52. Mesner O, Miller MJ, Iben SC et al (2008)
9. Vento M, Asensi M, Sastre J et al (2003) Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *J Pediatr* 142(3):240–246
10. Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC (2006) The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol* 33(4):883–914
11. Gauda EB, McLemore GL, Tolosa J et al (2004) Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. *Semin Neonatol* 9(3):181–194
12. Cardot V, Chardon K, Tourneux P et al (2007) Ventilatory response to a hyperoxic test is related to the frequency of short apneic episodes in late preterm neonates. *Pediatr Res* 62(5):591– 596
13. Khan A, Qurashi M, Kwiatkowski K et al (2005) Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea. *J Appl Physiol* 98(4):1171–1176

14. Darnall RA (2010) The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol* 173(3):201–212
15. Carlo WA, Martin RJ, Difiore JM (1988) Differences in CO₂ threshold of respiratory muscles in preterm infants. *J Appl Physiol* 65(6):2434–2439
16. Praud JP (2010) Upper airway reflexes in response to gastric reflux. *Paediatr Respir Rev* 11(4):208–212
17. Kelly BN, Huckabee ML, Jones RD, Frampton CM (2006) Nutritive and non-nutritive swallowing apnea duration in term infants: implications for neural control mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 154(3):372–378
18. Martin RJ, Abu Shaweesh JM, Baird TM (2004) Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 5(Suppl 1):S377–S382
19. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P et al (2010) Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics* 126 (4):779–787
20. Lehtonen L, Martin RJ (2004) Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol* 9 (3):229–238
21. Kamaluddeen M, Lodha A, Akierman A (2009) Non-Rotavirus infection causing apnea in a neonate. *Indian J Pediatr* 76 (10):1051–1052
22. Tourneux P, Cardot V, Museux N et al (2008) Influence of thermal drive on central sleep apnea in the preterm neonate. *Sleep* 31 (4):549–556
23. Stokowski LA (2005) A primer on Apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care* 5(3):155–170
24. Naik-Mathuria B, Chang S, Fitch ME et al (2008) Patent ductus arteriosus ligation in neonates: preoperative predictors of poor postoperative outcomes. *J Pediatr Surg* 43(6):1100–1105
25. Tipnis NA, Tipnis SM (2009) Controversies in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 36(1):153–164
26. Vialet R, Nau A (2009) Effect of head posture on pediatric oropharyngeal structures: implications for airway management in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 22(3):396–399
27. Thompson AM, Bizzarro MJ (2008) Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 68 (9):1227–1238

28. Aranda JV, Beharry K, Valencia GB et al (2010) Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(Suppl 3):20–23
29. Mueni E, Opiyo N, English M (2009) Caffeine for the management of apnea in preterm infants. *Int Health* 1(2):190–195.
30. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 354(20):2112–2121
31. Roberts RJ. Methylxanthine therapy: caffeine and theophylline. In: *Drug Therapy in Infants: Pharmacological Principles and Clinical Experience*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1984:119–137
32. Adén U (2011) Methylxanthines during pregnancy and early postnatal life. *Handb Exp Pharmacol* 200:373–389
33. Al-Saif S, Alvaro R, Manfreda J et al (2008) A randomized controlled trial of theophylline versus CO₂ inhalation for treating apnea of prematurity. *J Pediatr* 153(4):513–518
34. Bauschatz AS, Kaufmann CM, Haensse D et al (2008) A preliminary report of nursing in the three-stair-position to prevent apnoea of prematurity. *Acta Paediatr* 97(12):1743–1745
35. Steer P, Flenady V, Shearman A et al (2004) High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89(6):499–503
36. Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal, Apnea del prematuro. *Arch. Pediatr. Urug.* vol.78 no.1 Montevideo mar. 2007
37. Bhatt – Mehta V, Schumacher RE. Treatment of apnea of prematurity (Review), *Pediatr Drugs*. 2003; 5 (3): 195 – 210
38. Alan R. Spitzer, Evidence-Based Methylxanthine Use in the NICU, *Journal of Perinatology* (2011) 31, 302–310 2011 Nature America, Inc. All rights reserved. 0743-8346/11

13. Anexos

13.1 Carta comité de ética



Bogotá, Junio 7 de 2010

Dra.:
LUCÍA MOLANO N.
Estudiante Postgrado de Pediatría
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Bogotá, D.C

ASUNTO: Concepto Comité de Ética e Investigación – Clínica Colsubsidio Orquideas

Cordial saludo:

La presente es para informarle que después de su presentación y análisis de su propuesta de investigación y, teniendo en cuenta los aspectos éticos y metodológicos pertinentes, se tomó la decisión de **aprobar** su proyecto de investigación titulado: **"Cafeína vs. aminofilina para apnea del prematuro en una unidad de recién nacidos"**

Le rogamos que, por favor, presente los resultados obtenidos a este comité.

Atentamente,



HUMBERTO BLANCO G., MD
Director Clínica
Pediatra



MARTHA L. BAEZ C., MD
Coordinadora UCIN
Neonatóloga - Pediatra

