

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***CITRATO DE CAFEINA Y EVOLUCIÓN RESPIRATORIA EN RECIÉN
NACIDOS PREMATUROS.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA***

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGIA

Presenta:

DR. IVAN PERALTA VALDEZ

Hermosillo, Sonora a 18 de Febrero del 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***CITRATO DE CAFEINA Y EVOLUCION RESPIRATORIA EN RECIEN
NACIDOS PREMATUROS.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA***

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGIA

Presenta:
DR. IVAN PERALTA VALDEZ

DR. Luis Antonio González Ramos
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN. HIES

DR. Víctor Manuel Cervantes Velázquez
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

DR. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez
PROFESOR TITULAR CURSO
UNIVERSITARIO

ASESOR:

DR. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez
JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

Hermosillo, Sonora a 18 de Febrero del 2010

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos

Por el apoyo incondicional y el afecto brindado en cada uno de mis pasos, por todo lo que me han dado y por permitirme luchar por las metas trazadas.

Un especial agradecimiento a Aide y mi hijo Ivan.

Que me ha acompañado durante este tiempo brindándome su amor, apoyo y comprensión.

A mis asesores

Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez por la enseñanza y el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis.

A mis compañeros

Por su amistad por la complicidad de luchar por una misma meta y por brindarme su apoyo y compañía.

A mis pacientes

Por que en ellos esta la enseñanza que fueron parte fundamental de mi formación como médico especialista.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACION.....	20
HIPOTESIS.....	21
OBJETIVO.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

INTRODUCCIÓN

La apnea es una de las patologías más comunes que se presentan en el recién nacido prematuro y se asocia a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad en nuestro medio, con una incidencia que alcanza hasta el 100% en los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer y es una de las principales causas de inicio de tratamiento en las unidades de cuidados neonatales (UCIN)¹.

Las metilxantinas (Aminofilina, Teofilina y Cafeína) son medicamentos que se han utilizado por aproximadamente 30 años para la terapia de la apnea del prematuro como estimulante del sistema respiratorio².

En los últimos años se ha estudiado los efectos de las metilxantinas a corto plazo en los cuales se ha observado que la cafeína es la de menores efectos secundarios³. En una revisión en la base de datos de Chocrane donde se evaluó el uso de metilxantinas de forma profiláctica para la extubación en recién nacidos prematuros se observó una disminución absoluta del 27% en el fracaso de extubación⁴, sin embargo, en algunas revisiones no hubo diferencia significativas en la incidencia en el fracaso de la extubación³. También se ha señalado en otras revisiones una disminución en el uso de ventilación mecánica a corto plazo⁵. En Canadá se realizó un estudio multicéntrico internacional para evaluar los efectos a corto y largo plazo sobre los efectos de la cafeína, en el cual se observó una disminución significativa en la tasa de displasia broncopulmonar en el 13%, y como efecto a largo plazo una

disminución en la morbilidad en el neurodesarrollo, entre otros posibles beneficios a largo plazo^{2,6}.

En nuestro medio se tiene poca experiencia con el uso de cafeína, además no hay estudios publicados en México sobre su uso ni sobre sus posibles efectos a corto y largo plazo, por lo que se decidió realizar un estudio para valorar el uso de la cafeína y su evolución respiratoria a corto plazo.

RESUMEN

La apnea del prematuro es una patología común que alcanza una incidencia de hasta el 100% en los prematuros con peso extremadamente bajo, actualmente se cuenta con las metilxantinas como única medida de prevención, y tiene posibles efectos benéficos para el prematuro sobre su evolución respiratoria, por lo que se realizó esta revisión sobre administración de citrato de cafeína en nuestra población. Se realizó un estudio prospectivo y observacional donde se incluyeron a todos los recién nacidos con peso de \leq 1,750grs con edad gestacional de menos de 34 semanas de gestación que se ingresaron en el servicio de neonatología de nuestro hospital dividido en grupos, el grupo 1 fue previo al inicio de citrato de cafeína en nuestro hospital y el grupo 2 tratados con citrato de cafeína dándosele seguimiento durante su estancia hospitalaria para determinar si existe diferencias en cuanto a uso de ventilación asistida en cualquiera modalidad, así como días de uso de oxígeno suplementario, estancia intrahospitalaria, existencia de daño pulmonar crónico. Se ingresaron un total de 235 recién nacidos, de los cuales a 108 para el grupo 1 y 99 para el grupo 2 fue posible el seguimiento, encontrando como hallazgo una disminución en la mortalidad en el prematuro de menos de 1000grs del 30%, sin encontrar diferencias en los días de asistencia ventilatoria o en los días de uso de oxígeno suplementario, ni diferencia en el desarrollo de displasia broncopulmonar, por lo que se debe continuar con nuevos protocolos de estudio donde se incluyan un seguimiento a largo plazo, y nuevas estrategias en la prevención de apneas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si la apnea del prematuro es frecuente en el recién nacido prematuro y puede tener como consecuencia tanto a corto como largo plazo, sobre todo en los recién nacidos con apnea de repetición que puede prolongar la exposición al oxígeno, así como, fracaso en la extubación, y prolongar el uso de ventilación mecánica, además de lesión en el sistema nervioso central por presencia de hipoxemia durante los episodios de apnea, lo que puede incrementar la estancia hospitalaria en los recién nacidos prematuros. Por lo que el tratamiento profiláctico sería una terapia que ayuda a disminuir los episodios de apnea que además disminuirá la necesidad de requerimientos de oxígeno prolongado y por consiguiente el daño por exposición prolongada, señalado en algunas revisiones.

De las terapias disponibles actualmente se ha utilizado en algunas revisiones con buenos resultados el citrato de Cafeína, la cual en México se tiene poca experiencia y hasta el momento no se ha realizado ningún estudio para evaluar la utilidad clínica y cuál es su impacto terapéutico en nuestro medio.

Por lo anterior, este proyecto examina el uso de citrato de Cafeína y cuál es la evolución respiratoria en pacientes prematuros, hipotetizamos que disminuyendo los episodios de apneas en los recién nacidos pretérmino podremos disminuir la exposición a oxígeno a corto plazo y por lo tanto

disminuir la incidencia de daño pulmonar crónico, lo que puede disminuir la estancia intrahospitalaria de nuestros pacientes.

ANTECEDENTES

La apnea del prematuro se define como el cese de la respiración de más de 15 segundos de duración, acompañada de desaturación y bradicardia, es un trastorno común que requiere de terapia específica e incluso de cuidados intensivos para evitar los riesgos de morbilidad y mortalidad relacionados^{1,7}; potencialmente puede causar daño cerebral hipóxico-isquémico en prematuros susceptibles. También periodos cortos de cese de la respiración (respiraciones periódicas) pueden ser acompañados de bradicardia o hipoxemia y pueden requerir tratamiento. Episodios recurrentes o severos de apnea requiere de investigación de causas secundarias de apnea las cuales a largo plazo pueden asociarse con pobre desarrollo intelectual, aunque es difícil de establecer esta relación debido a la problemática de otras patologías en el recién nacido prematuro.

La incidencia de la apnea del prematuro es inversamente proporcional a la edad gestacional y puede ocurrir en el 85% de los menores de 34 semanas de gestación⁷, y en el prematuro extremo con peso menor de 1000gr puede alcanzar hasta 100% de los casos^{1,8}. La apnea clásicamente se clasifica en tres categorías basada en la presencia o ausencia de obstrucción de las vías aéreas superiores^{1,6,9}: central, obstructiva y mixta. La apnea central se caracteriza por el cese de los movimientos respiratorios sin evidencia de obstrucción de las vías respiratorias superiores, en la apnea obstructiva se observa al neonato que intenta respirar contra una vía aérea superior obstruida resultando con movimientos de la pared torácica sin un flujo de aire nasal, la

apnea mixta es una combinación de ambas, ocurriendo esta con mayor frecuencia reportándose en mas del 50% de los casos seguida por orden de frecuencia por la apnea central y obstructiva. El sitio de obstrucción de las vías aéreas superiores en su mayor parte ocurre en la faringe, sin embargo, también puede ocurrir en la laringe, y posiblemente en ambos sitios. Una apnea obstructiva pura en ausencia de un problema de posición es probablemente poco común^{1,6,9}.

Aunque la apnea es el resultado de la inmadurez del sistema de control del centro respiratorio, también puede ser el signo de presentación de otras enfermedades que con frecuencia afecta el estado fisiológico de los prematuros. Un examen minucioso de las posibles causas es siempre necesario, especialmente cuando hay un inesperado incremento en la frecuencia de los episodios de las apneas o bradicardias. Los problemas del sistema nervioso central, en particular la hemorragia intracraneal puede precipitar la apnea en los recién nacidos prematuros. La asfixia perinatal incluyendo depresión por fármacos y malformaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) son causa de apneas. Otras causas de apnea son las infecciosas (sepsis, enterocolitis necrozante o meningitis), anemia ya sea iatrogénica o secundaria a sangrado, se ha descrito como causante de apnea aunque no se ha comprobado, algunas otras enfermedades precipitantes de apnea incluyen los desordenes metabólicos (hipoglucemia o desequilibrio electrolítico), inestabilidad térmica y acidosis metabólica, medicamentos que producen sedación (opiáceos y los que deprimen la función muscular). También se incluye el reflujo gastroesofágico aunque no hay pruebas claras de

que el tratamiento para el reflujo afectara la frecuencia de la apnea en la mayoría de los prematuros^{1,9}. La apnea secundaria ha procesos patológicos son producidas por la falta de estabilidad del centro respiratorio y el aumento de la susceptibilidad a los mecanismos inhibitorios.

La apnea primaria es debida a una inmadurez del tronco cerebral que regula la respiración, sin embargo, también se manifiesta por inmadurez en las respuestas a la hipoxemia e hipercapnia, y a una respuesta inhibitoria exagerada a la estimulación de los receptores de las vías aéreas⁷. Esta inmadurez del centro respiratorio es debida a una disminución en el numero de conexiones sinápticas, arborizaciones dentriticas y pobre mielinización que conduce a un retraso en el tiempo de conducción en el tronco cerebral, además hay múltiples neurotransmisores inhibitorios y neuromoduladores implicados en la patogénesis de las respuestas alteradas de la respiración (GABA, dopamina, adenosina, endorfinas y prostaglandinas), tanto quimiorreceptores periféricos como centrales que pueden alterar la regulación de las respuestas.

La respuesta a la hipercapnia en el prematuro no es igual que la del recién nacido de termino o del adulto, la respuesta al aumento del CO₂ es un aumento tanto en el volumen como en la frecuencia respiratoria, sin embargo, en el prematuro no se incrementan y se asocia con prolongación en la duración de la espiración mediado por el tronco encefálico^{1,2,6,7,9}. Pueden estar implicados algunos neurotransmisores inhibidores (GABA, adenosina y opioides) que predisponen a la inhibición de la respiración, manifestada como una respuesta alterada al aumento del CO₂. Además los músculos de la vía

aérea superior (geniogloso, cricoaritenoides y ala nasal) que son estimulados antes de la actividad física del diafragma que sirven para garantizar una permeabilidad en las vías aéreas superiores, en hipercapnia inicia la actividad diafragmática sin activación de la respuesta muscular de la vía aérea superior lo que causa un colapso de la faringe o laringe y conduce a una obstrucción inspiratoria que caracteriza a la apnea mixta.

La respuesta a la hipoxemia esta dada por una disminución en la pO_2 y en la saturación de oxígeno que es directamente proporcional a la duración de la apnea y el nivel inicial de pO_2 , con estimulación de quimiorreceptores en el cuerpo carotídeo provocando bradicardia, esto también asociado a una disminución en la velocidad del flujo y volumen cerebral¹, se ha demostrado por medio del uso de técnica doppler y espectroscopia infrarroja que durante la apnea ocurren cambios importantes en el flujo cerebral¹⁰, que agrava la apnea y resulta una recuperación tardía. En prematuros que tengan inadecuada autorregulación cerebral, la perfusión cerebral puede disminuir a niveles muy bajos en apnea prolongada y potencialmente puede exacerbar el daño hipóxico-isquémico cerebral en preterminos susceptibles. La exposición del prematuro a la hipoxemia provoca una respiración bifásica que es un incremento inicial de la ventilación durante 1 o 2 minutos, seguido por una disminución en la respiración provocando una depresión respiratoria, este incremento inicial se cree que es secundario a la estimulación del cuerpo carotídeo. Aun no se esta bien entendido como ocurre la depresión respiratoria pero se acepta que es secundario a la hiperventilación con disminución de la pCO_2 con disminución del flujo cerebral y en el metabolismo con depresión del

centro ventilatorio. Además se han implicado múltiples neurotransmisores en la depresión ventilatoria. Si bien estas respuestas no son bien entendidas, una vez que se produce la hipoxia agrava la apnea y en consecuencia la recuperación del niño¹.

También se han descrito que un reflejo inhibitorio exagerado del nervio aferente de la vía aérea superior que induce apnea por el reflejo del nervio laríngeo superior, se ha demostrado su asociación con la contracción del músculo Tiroaritenideo provocando el cierre de la glotis y el movimiento de la deglución, y puede producir una apnea prolongada al ser estimulado ^{1,6}.

Las consecuencias de apnea en prematuros son múltiples y se han descrito el aumento de incidencia de hemorragia intraventricular, hidrocefalia, así como el uso prolongado de ventilación mecánica asistida, y desarrollo neurológico anormal después del primer año de vida. Además, aumenta la estancia hospitalaria del paciente⁹. Los efectos a largo plazo de apnea del prematuro son difíciles de demostrar, ya que el recién nacido prematuro con frecuencia experimenta múltiples problemas durante el tiempo que se encuentra en las unidades de cuidados intensivos, y muchas de estas, en particular la Leucomalacia periventricular y Hemorragia Intraventricular pueden contribuir a un mal resultado en el Neurodesarrollo. Sin embargo, existen dos estudios en los que el resultado de los prematuros con apnea fue un pobre desarrollo Neurológico y motor⁶.

La universidad de Washington publicó indicaciones para los diferentes tipos de tratamiento basados en la gravedad de la apnea y clasificándolos de acuerdo a la gravedad, utilizando los términos apnea espontánea, leve, moderada y severa, una apnea espontánea podría ser definida como la apnea con mínimos cambios fisiológicos; de corta duración asociada a una autorecuperación, o un evento que se produce una o dos veces en 24 horas. La apnea leve o moderada son eventos de bradicardia o desaturación de magnitud intermedia, y requieren de intervenciones terapéuticas como estimulación táctil. Un caso grave implica una apnea prolongada con bradicardia persistente, así como, desaturación (cianosis central), requiere de estimulación vigorosa, oxígeno suplementario, o asistencia ventilatoria ya sea con bolsa y máscara o ventilación mecánica. El enfoque terapéutico utilizado en la mayoría de las unidades hospitalarias implica una progresión de la estimulación táctil a terapia con Metilxantinas y posteriormente algún tipo de asistencia respiratoria (por ejemplo, presión positiva continua en la vía aérea o ventilación mecánica)⁹.

El tratamiento de la apnea incluye estrategias no farmacológicas y farmacológicas y esto depende de la frecuencia, gravedad de la apnea, así como de presencia de bradicardia y desaturación, dentro de las estrategias no farmacológicas que se han utilizado ampliamente en las unidades de cuidados intensivos tal como la estimulación táctil, el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), y en última instancia intubación endotraqueal en casos graves o refractarios al tratamiento^{1,6,9}, dentro de las estrategias

farmacológicas para el tratamiento de la apnea se han utilizado ampliamente las metilxantinas (teofilina, aminofilina y más recientemente la cafeína) las cuales se han empleado por más de 30 años y se consideran uno de los medicamentos más utilizados en las unidades de las terapias intensivas¹¹, aunque también existen otros fármacos como el Doxapram, sin embargo, se excluye como terapia para la apnea del prematuro ya que se asocia con una reducción del flujo sanguíneo cerebral¹².

Las metilxantinas pueden ayudar a reducir la incidencia de los acontecimientos de apneas en un recién nacido, aunque en el 15-20% no responderá⁹. La terapia con xantinas aumenta la ventilación minuto, mejora la sensibilidad al CO₂, disminuye la depresión hipóxica respiratoria, aumenta la actividad diafragmática, y disminuye la respiración periódica^{1,6,7,9}. Un probable mecanismo de acción principal es mediante el antagonismo de los receptores de adenosina³. Ya que la adenosina actúa como un inhibidor en la neuroregulación del sistema nervioso central y se libera durante la hipoxia. En el neonato prematuro al presentar depresión respiratoria hipóxica, la capacidad de las metilxantinas para bloquear esta respuesta puede contribuir a su efecto sobre la apnea⁶.

Los efectos adversos por el uso de metilxantinas se incluyen taquicardia, arritmias cardíacas, intolerancia oral, en menor frecuencia crisis convulsivas. Además, tiene interacciones farmacológicas en particular con lo que afectan la función hepática y aquellos cuya aclaración dependen del citocromo p-450. También provocan aumento del consumo de oxígeno en aproximadamente 20%, esto sugiere que puede incrementar la demanda de calorías lo que refleja

una disminución en el incremento de peso de los neonatos pretérmino. Sin embargo, con el uso de cafeína estos efectos tóxicos son mucho menores y mayor índice terapéutico, también tiene un mayor margen terapéutico por lo que una sobredosis es menos probable. Además, tiene una vida media prolongada y no es necesario un seguimiento de los niveles séricos, aunque puede llegar a ser necesario^{1,6}.

La Teofilina y Aminofilina se han utilizado ampliamente como tratamiento para la apnea del prematuro sin embargo estos por su mayor incidencia de toxicidad, y en la última década se ha descubierto que el uso de Aminofilina puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral¹³ y se tiene informes en la literatura sobre el papel que pueden desempeñar en la incidencia o gravedad de enterocolitis necrotizante¹⁴, por lo que ha ido cayendo en desuso. Sin embargo, el riesgo es bajo y depende mucho de la tasa de infusión, y tiene otras utilidades terapéuticas como es el caso de sus propiedades como broncodilatador⁹.

Como ya se mencionó el citrato de Cafeína es el medicamento preferido para el tratamiento de la apnea del prematuro por su menor riesgo de toxicidad y mejor respuesta terapéutica. También se ha utilizado ampliamente como profiláctico para la apnea^{15,16}, para facilitar la extubación en el neonato pretérmino y reduce el fracaso a la extubación^{3,5}, y puede reducir la tasa de displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer^{2,6}.

El citrato de Cafeína se inicia con una dosis de impregnación de 20mg/kg, seguido de dosis de mantenimiento de 5-8mg/kg/día, aunque en una revisión que se realizó para la evaluación de la dosis de citrato de cafeína se pueden usar dosis mas altas con seguridad ya que el indice de toxicidad es muy bajo y por la tolerancia de los recién nacidos prematuros a la cafeína con concentraciones séricas de hasta 70mg/L (concentraciones séricas terapéuticas de 40 mg/L)¹⁷, llegándose a describir niveles séricos de toxicidad de hasta 160mg/L, por lo que el seguimiento de las concentraciones séricas solo se pueden indicar en casos de falla terapéutica o sospecha clínica de toxicidad³. En caso de falla de tratamiento clínico con persistencia de apneas pueden aumentar las dosis de acuerdo a lo publicado por la Dra. Barbara Schmid con dosis de 10 mg/kg¹¹, por lo que el seguimiento de estos pacientes puede ser de forma clínica sin necesidad de realización de niveles séricos seriados.

Los efectos de la Cafeína incluyen mejora en la oxigenación y ventilación, y disminución de los episodios de hipoxia. Además, disminuye el uso de ventilación mecánica, así como, reduce el fracaso de la extubación. También disminuye la tasa de displasia broncopulmonar, este posible efecto se ha atribuido a la diuresis, estimulante respiratorio, y efecto antiinflamatorio de la Cafeína. Otros posibles efectos son la disminución de la persistencia del conducto arterioso, aumento de diuresis sin alteración sobre los electrolitos séricos, y en el sistema nervioso central es la disminución del flujo sanguíneo cerebral sin disminución del gasto cardíaco, y los efectos adversos se incluyen disminución de la ganancia de peso, y disminución de flujo sanguíneo

mesentérico³, sin embargo, en un estudio se observó que no hay diferencia comparado con un placebo en cuanto a la incidencia de enterocolitis necrozante¹¹.

OBJETIVOS

GENERAL.

Evaluar la evolución respiratoria de recién nacidos prematuros tras la administración de citrato de Cafeína.

ESPECÍFICOS.

Demostrar si el citrato de Cafeína disminuye la incidencia de apnea del prematuro.

Evaluar si el citrato de Cafeína disminuye el tiempo de ventilación mecánica asistida, así como el retiro temprano de la necesidad de oxígeno en cualquiera de sus modalidades.

Evaluar el efecto profiláctico de citrato de Cafeína en la disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar.

Evaluar el efecto que se tiene sobre la estancia intrahospitalaria.

HIPOTESIS

La administración temprana de Cafeína tiene un efecto benéfico sobre la evolución respiratoria en el recién nacido pretérmino. Cómo disminuyendo la estancia intrahospitalaria?, reduciendo el apoyo ventilatorio mecánico?, disminuyendo el requerimiento prolongado de oxígeno suplementario?, disminuyendo el daño pulmonar crónico?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio puede contribuir al mejor entendimiento sobre el uso de citrato de Cafeína en los pacientes recién nacidos pretérmino, pues permitirá identificar cuál es el verdadero beneficio sobre la evolución respiratoria y el potencial efecto sobre la disminución de la estancia intrahospitalaria de los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología en el HIES. Los hallazgos del estudio pueden responder a algunos interrogantes clínicas, por ejemplo, si el uso citrato de Cafeína logra disminuir la exposición temprana de oxígeno en los pacientes pretérmino, así como la tasa de displasia broncopulmonar. Los resultados que se obtengan pueden ser de utilidad para el diseño de protocolos de tratamiento y de seguimiento en el servicio de neonatología.

MATERIAL Y METODOS

Descripción general.

Se realizó un estudio prospectivo y observacional sobre el uso de citrato de Cafeína en los recién nacidos prematuros con peso $\leq 1,750$ grs, con edad gestacional menor de 34 semanas de gestación, hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, y que hayan requerido algún tipo de asistencia ventilatoria (ventilación mecánica asistida "VMA", presión positiva continua en la vía aérea "CPAP", oxígeno suplementario) durante su estancia hospitalaria, en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2008 al 31 de Julio del 2009.

El estudio abarcó dos periodos, en el primero se revisaron todos los expedientes de los recién nacidos que contaran con los criterios de inclusión y que ingresaron en el servicio de neonatología entre el 1 Enero y el 30 de Octubre del 2008, para evaluar los resultados del comportamiento respiratorio sin el uso de citrato de cafeína (designado como GRUPO 1), en nuestro hospital no se contaba con citrato de Cafeína. En el segundo periodo se ingresaron todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión hospitalizados entre el 1 de Noviembre del 2008 hasta el 31 de Julio del 2009, y se evaluaron los resultados del comportamiento respiratorio con el uso de citrato de Cafeína (designado como GRUPO 2).

En ambos grupos se evaluó si durante su estancia hospitalaria si fue utilizado algún tipo de asistencia ventilatoria (VMA, CPAP, oxígeno

suplementario), así como el tiempo que fue requerida la asistencia ventilatoria y la necesidad de reintubación. Además, durante el seguimiento se determinó la presencia de apneas, así como, su causa, y el desarrollo de displasia broncopulmonar, utilizando los criterios de la Nueva Displasia Broncopulmonar¹⁸. También se examinó la diferencia en cuanto a la tasa de mortalidad y morbilidad entre ambos grupos. Entre otros resultados se evaluó la estancia hospitalaria entre los grupos y se determinó si hubo diferencias significativas.

A los pacientes del grupo 2 se les administro citrato de cafeína para la prevención o tratamiento de apneas o para una extubación temprana, independientemente del tipo de apoyo ventilatorio que se estuviera utilizando. La dosis de impregnación fue de 20 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día, si presentaban nuevos eventos de apneas la dosis se podía aumentar hasta 10 mg/kg/día sin necesidad de realizar niveles séricos de cafeína, descritos previamente por la Dra. Barbara Schmidt¹¹, además los datos clínicos de toxicidad eran evaluados en todos los pacientes. Que incluye efectos cardiacos como taquicardia y arritmias; sistema nervioso central como inquietud, irritabilidad, agitación e hiperactividad; metabólicas (hipoglucemias o hiperglucemias); gastrointestinales que incluye nauseas, vomito, irritación gástrica, hemorragia gastrointestinal, y enterocolitis necrozante; esqueléticas como temblores y espasmos musculares. Los datos de toxicidad fueron monitorizados por el medico tratante durante el tiempo que fue administrada el citrato de cafeína.

El citrato de Cafeína se inicio dentro de los primero 10 días de vida a todos los pacientes del grupo 2, una vez que el paciente se encontrara en condiciones clínicas adecuadas y que no hubiera contraindicaciones para el uso del medicamento. El retiro del citrato de Cafeína fue entre las 35 y 37 semanas de gestación corregidas.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron a todos los recién nacidos prematuros con peso \leq 1,750grs y menos de 34 semanas de gestación que fueron ingresados al servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del Primero de Enero del 2008 al 31 de Julio del 2009, para el grupo 1 que se les pudiera dar seguimiento que su estancia intrahospitalaria y que hallan recibido algún tipo de asistencia ventilatoria sin tratamiento con citrato de Cafeína. En el grupo 2 se incluyeron todos los recién nacidos que eran candidatos para el uso de citrato de Cafeína dentro de los primeros 10 días de vida independientemente del apoyo ventilatorio que era requerido, y que se les pudo dar su seguimiento durante su estancia intrahospitalaria. A los familiares se les pidió su consentimiento informado que es utilizado en el servicio de neonatología al ingreso de los pacientes.

Criterio de exclusión.

Se excluyó a los pacientes que no era posible darles un seguimiento en su evolución respiratoria por alguna patología que comprometiera la evolución a largo plazo:

- 1) Malformación congénitas mayores (cardiopatías congénitas, malformaciones del SNC, trisomías, etc).
- 2) Hemorragia Intraventricular antes del inicio de citrato de Cafeína.
- 3) Complicaciones respiratorias (por ejemplo: neumotórax) antes del inicio de citrato de cafeína.

Variables de estudio.

- 1) Edad materna.
- 2) Lugar de procedencia.
- 3) Nivel socioeconómico familiar.
- 4) Patología durante la gestación.
- 5) Numero de embarazos.
- 6) Control prenatal.
- 7) Embarazo único o múltiple.
- 8) Uso de esteroide antenatal.
- 9) Vía de nacimiento.
- 10) Edad gestacional (FUM, capurro o Ballard)
- 11) Peso al nacer.
- 12) Sexo.
- 13) Asfixia perinatal.

- 14) Silverman-Anderson a los 10 minutos del nacimiento.
- 15) Uso de ventilación mecánica asistida.
- 16) Uso de CPAP nasal.
- 17) Uso de oxígeno suplementario
- 18) Uso de surfactante y número de dosis utilizadas.
- 19) Inicio de citrato de cafeína.
- 20) Días de uso de citrato de cafeína.
- 21) Presencia de apnea.
- 22) Causa de apnea.
- 23) Presencia de enterocolitis necrotizante.
- 24) Presencia de Hemorragia Intraventricular.
- 25) Presencia de displasia broncopulmonar.
- 26) Otros diagnósticos.
- 27) Reintubación.
- 28) Defunción o egreso.
- 29) Días de estancia hospitalaria.

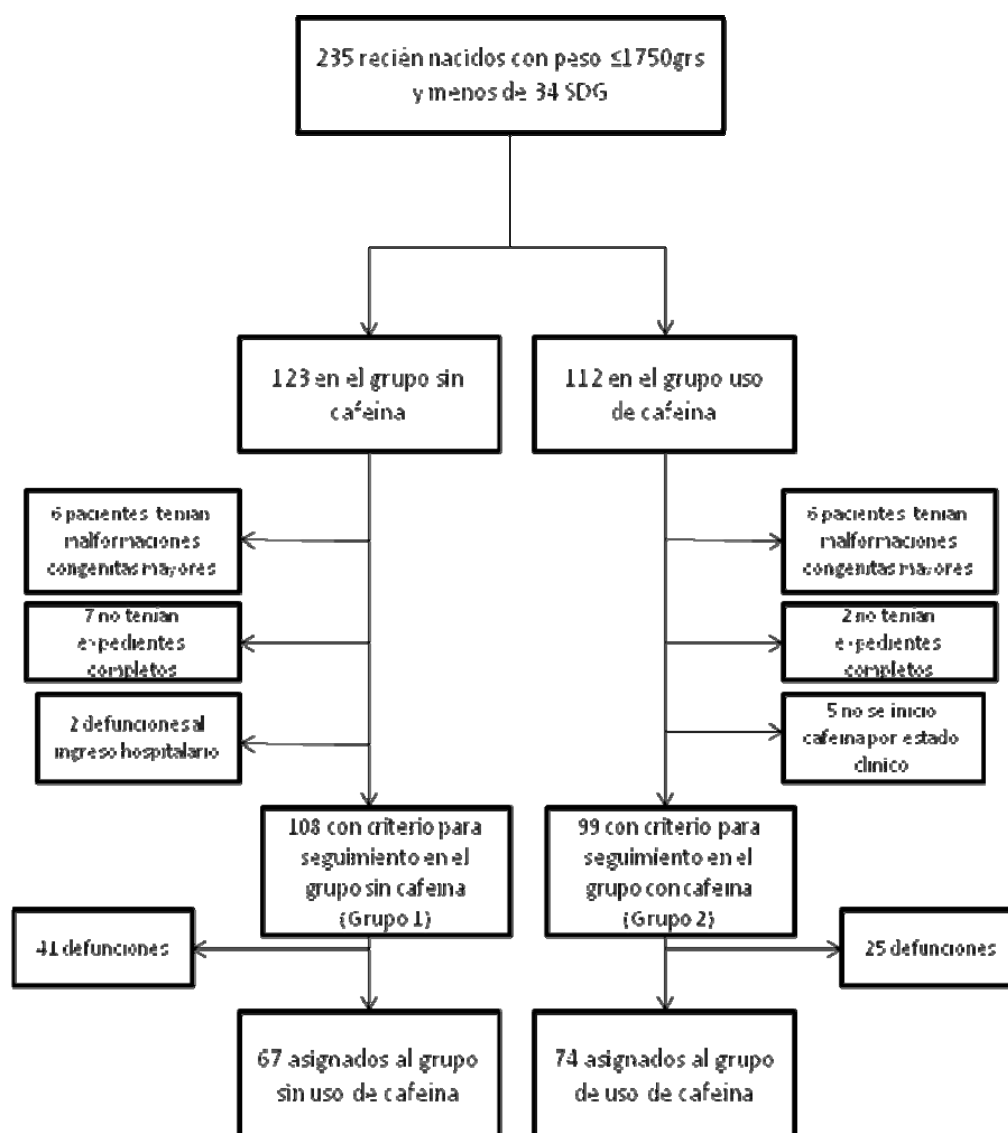
Plan de análisis.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y presentada convenientemente en tablas de frecuencia simple y medidas de dispersión. La significancia estadística de los mismos fue evaluada mediante prueba de χ^2 para igualdad de proporciones y T de Student para diferencia de medias. Valores de $p < .05$ fueron considerados significativos. El análisis se llevó a cabo mediante el paquete JMP 7.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se ingresaron al servicio de neonatología de nuestra institución un total de 235 recién nacidos (RN) con edad gestacional menor a 34 SDG con peso al nacer $\leq 1,750$ grs, durante el primer periodo se ingresaron 123 RN que abarco del 1 de Enero al 30 de Octubre del 2008, en el segundo periodo de estudio hubo 112 ingresos del 1 de Noviembre del 2008 al 31 de Julio del 2009. Se excluyeron 15 pacientes del grupo 1 y 13 pacientes del grupo 2, las causas de exclusión, como el total de pacientes que se les dio seguimiento durante su estancia intrahospitalaria se muestra en la figura 1.

Figura 1. Numero de casos ingresados para el estudio.



El seguimiento inicial de los pacientes se realizó en 108 recién nacidos en el grupo 1 y 99 para el grupo 2. Las características maternas entre ambos grupos son muy similares y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los únicos hallazgos fueron en el número de gestaciones y embarazo múltiple para el grupo 1 con 54.6% primigestas ($p = <0.0001$) y 24.2% cursaron con embarazo gemelar en el grupo 2 ($p = 0.016$), todas las características maternas se muestran en la tabla 1. Las características de los recién nacidos al nacimiento la edad gestacional promedio fue de 30.6 semanas de gestación para ambos grupos sin significancia estadística, al igual que para el peso al nacer; para el grupo 1 fue de 1274.03 (rango 500-1750grs) y para el grupo 2 fue de 1220.42 (rango 500-1750grs). En cuanto a la distribución de género en ambos grupos fue muy similar, así como la incidencia de asfixia perinatal y dificultad respiratoria (Silverman-Anderson al nacimiento) que se presenta al nacimiento como se observa en la tabla 2.

Tabla 1. Características Maternas.			
Característica Maternas	Grupo 1 (sin Cafeína)	Grupo 2 (con Cafeína)	Valor de P
	N= 108	N= 99	
Edad *	22.6	24	
Nivel socioeconómico			0.185
Bajo	91	88	
Medio	17	11	
Estado civil			0.627
Soltera	23	27	
Unión Libre	62	56	
Casada	23	16	
Escolaridad			0.714
Analfabeta	1	0	
Primaria	20	14	
Secundaria	49	48	
Preparatoria	32	29	

Estudios Superior	6	8	
Patología materna previa al embarazo			0.134
Hipertensión Arterial	2	4	
Enfermedad Tiroidea	5	2	
Uso de alcohol, Tabaco o drogas	7	19	
Otros	9	3	
Patología durante la gestación			0.116
Infecciosas (IVU, Cervicovaginitis, Coriamnionitis)	28	38	
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo	23	19	
Ruptura Prematura de Membranas	22	12	
Trabajo de Parto Espontaneo	28	21	
Otros	7	9	
Control prenatal adecuado **	73.1% (79)	68.6% (68)	0.15
Primera gestación **	54.6% (59)	23.2% (23)	<0.0001
Embarazo múltiple **	12.9% (14)	24.2% (24)	0.016
Esteroides antenatal **	27.7% (30)	34.3% (34)	0.328
Vía de nacimiento			0.386
Cesárea	68	68	
Vaginal	40	31	
Nacimientos Foráneos **	27.7% (30)	26.2% (26)	0.923
* Promedios; ** Porcentajes.			

Tabla 2. Características de los recién nacidos			
	Grupo 1 (sin Cafeína)	Grupo 2 (con Cafeína)	Valor de P
Edad Gestacional *	30.6	30.6	0.906
Peso al Nacimiento *	1274.03grs (500-1750)	1220.42grs (500-1750)	0.259
Sexo			
Masculino**	47.2% (51)	48.4% (48)	0.913
Apgar bajo (< 7)**	37% (40)	28.2% (28)	0.133
Silverman-Anderson *	3.5	3.6	
* Promedios; ** Porcentajes.			

La morbilidad entre ambos grupos fue muy similar observando con mayor frecuencia el síndrome de dificultad respiratoria como principal causa de

ingreso hospitalario, en el grupo 1 fueron 104 pacientes y 99 para el grupo 2, encontrándose la enfermedad de membrana hialina la de mayor frecuencia presentándose en 76 y 70 casos respectivamente, seguido de Sepsis neonatal temprana y otros diagnósticos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los diagnósticos de ingreso (tabla 3). La mortalidad observada entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticas con valor de $p=0.0612$, sin embargo, para el grupo 1 alcanzo un 37.9% (41 casos) contra 25.2% (25 casos) en el grupo 2, dando una diferencia porcentual de 12.7% con respecto al grupo 2, la mortalidad en menores de 1000grs alcanza un 100% en los paciente que no fueron tratados con cafeína, en comparación con los pacientes a los que fue administrada la cafeína que fue de 70.8%. La principal causa de defunción para ambos grupos fue el síndrome de dificultad respiratoria seguido de Sepsis y complicaciones respiratorias (neumotórax, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar), encontrándose otras causas de morbilidad asociados a la mortalidad los cuales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de Morbilidad y Mortalidad de los recién nacidos			
Diagnósticos de ingreso			
	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
Morbilidad	N= 108	N= 99	0.162
SDR	104	99	
Grado I	14	21	
Grado II	18	23	
Grado III	29	17	
Grado IV	15	9	
TTRN	28	29	
Sepsis	27	23	
Otros	4	4	
Mortalidad	37.9% (41)	25.2% (25)	0.0612
Causa			

SDR	12	9	
Neumotórax	11	7	
Sepsis	9	4	
Hemorragia pulmonar	5	4	
Hipertensión pulmonar	4	1	
Otros diagnósticos			
Hiperbilirrubinemia	12	4	
Sospecha ultrasonográfica de HIV	10	12	
Sepsis	10	4	
PCA	5	2	
IRA	5	3	
<p>TTRN= Taquipnea Transitoria del Recién Nacido. SDR= Síndrome de dificultad respiratoria. HIV= Hemorragia Intraventricular. PCA= Persistencia del Conducto Arterioso. IRA= Insuficiencia Renal Aguda.</p>			

El seguimiento hasta el egreso hospitalario se realizó en 67 recién nacidos en el grupo 1 y 74 en el grupo 2, de los cuales el 58.2% y el 60.8% respectivamente presentaron enfermedad de membrana hialina los cuales fueron tratados con surfactante sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 4). Dentro del tratamiento inicial se utilizó la asistencia ventilatoria en cualquiera de sus fases, utilizándose ventilación mecánica asistida (VMA) en 41 casos para ambos grupos con estancia promedio de 12.2 y 12.3 días para los grupos 1 y 2 respectivamente sin encontrar diferencias significativas, al ingreso 34 paciente fueron tratados VMA en el grupo 1 y en el grupo 2 fue en 29 casos, en los demás casos manejados la intubación se realizó por incremento en la dificultad respiratoria o presencia de apnea. La utilización de presión continua de la vía aérea nasal (CPAPn, siglas en inglés) y días de oxígeno suplementario se comentan en la tabla 4. En cuanto al total de días de exposición al oxígeno no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Entre otras causas de morbilidad para los pacientes que se les dio seguimiento hasta su egreso hospitalario se encontraron enterocolitis

necrozante presentándose en 22 casos para el grupo 1 y en 20 casos para el grupo 2, en el caso de hemorragia Intraventricular la cual fue diagnosticada por medio de ultrasonido transfontanelar (realizado por el residente de neonatología) se encontró en 10 y 8 casos respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas. La presencia de displasia broncopulmonar fue en 22.3% para el grupo 1 y 18.9% para el grupo 2 con valor de $p= 0.906$. Otras causas de morbilidad encontrada en los recién nacidos durante su seguimiento fue la hiperbilirrubinemia, Sepsis, atelectasia, persistencia del conducto arterioso, insuficiencia renal aguda, y síndrome de escape aéreo entre otros los cuales se comentan en la tabla 4. Los días de estancia intrahospitalaria observada fueron de 38.4 para el grupo 1 y de 40.2 para el grupo 2 sin encontrar diferencias estadísticas significativas.

Tabla 4. Morbilidad de los casos durante el seguimiento			
Morbilidad	Grupo 1 N= 67	Grupo 2 N= 74	Valor de P
SDR	39 (58.2%)	45 (60.8%)	0.162
Surfactante	26	18	0.063
Una dosis	22 (84.6%)	15 (83.3%)	
ECN	22	20	0.314
Estadio I	14	17	
Estadio II	7	2	
Estadio III	1	1	
HIV	10	8	0.100
Grado I	1	5	
Grado II	6	1	
Grado III	2	1	
Grado IV	0	1	
DBP	15	14	0.906
Otros Diagnósticos			0.443
Hiperbilirrubinemia	48	60	

Sepsis	37	44	
Atelectasia	16	10	
PCA	4	3	
IRA	2	4	
Escape aéreo	4	7	
Otros	2	7	
Tipo de Ventilación asistida y días de Uso			
VMA	41	41	
Días	12.2	12.3	0.954
CPAP	37	40	
Días	4.6	3.2	0.124
Oxígeno suplementario	67	74	
Días	13.7	15	0.530
Total de días con oxígeno	23.8	23	0.967
Estancia Hospitalaria	38.4	40.2	0.629
SDR= Síndrome de Dificultad respiratoria. ECN= Enterocolitis Necrozante. HIV= Hemorragia Intraventricular. DBP= Displasia Broncopulmonar. PCA= Persistencia del conducto arterioso. IRA= Insuficiencia Renal Aguda. VMA= Ventilación Mecánica Asistida. CPAP= Presión continua de la vía aérea.			

El inicio de citrato de cafeína se inicio en los recién nacidos del grupo 2 para el tratamiento o prevención de apneas una vez cuando las condiciones generales de los pacientes eran estable, se inicio en promedio a los 2.3 días, y fue suspendido una vez cumplida una edad gestacional corregida promedio de 35 semanas de gestación (rangos de 34-37), el tiempo de tratamiento fue de 25.1 días (rangos de 7-65). La presencia de apneas fue en 34 casos para ambos grupos, el número de apneas presentada por paciente y las causas de apnea se presentan en la tabla 5. En cuanto a las causas de apneas para el grupo 1 la principal causa fue la apnea de tipo central mientras que para el grupo 2 no se encontraron diferencia entre las causas de apnea. Las principales causas de apneas secundarias que se observaron fueron la Sepsis, Hemorragia Intraventricular, Meningitis, Anemia.

Tabla 5. Evolución de los pacientes con citrato de Cafeína, comportamiento respiratorio y características de apnea			
	Grupo 1 N= 67	Grupo 2 N= 74	Valor de P
Inicio de citrato de Cafeína	-	2.3 (1-10)	
Días de uso de citrato de cafeína	-	25.1 (7-65)	
Edad corregida al termino de citrato de cafeína	-	35 (34-37)	
Características de Apnea			
Presencia de Apneas	34 (50.7%)	34(45.9%)	0.32
1	13	19	
2	11	10	
3	5	2	
> 4	5	3	
Causa de apnea	77	61	0.01
Central	44	20	
Obstructiva	13	21	
secundaria	20	20	
Uso de asistencia ventilatoria por apneas	62	50	0.0043
Intubación	40	44	
CPAP	22	6	
CPAP= Presión continua de la vía aérea.			

La utilización de otros tratamientos para la apnea se utilizo asistencia ventilatoria tanto por intubación como instalación de CPAP nasal, como se observa en la tabla 5, encontrándose que existe mayor riesgo de reintubación y manejo de CPAP en los paciente a los cuales no se administro citrato de cafeína con $p= 0.0043$, se manejo con intubación y ventilación mecánica en 62 veces en el grupo 1 y en el grupo 2 50 veces, y el manejo con CPAP se utilizo en 22 veces en el grupo 1 y en 6 veces en el grupo 2.

DISCUSIÓN

Se diseñó este estudio con la finalidad de mejorar nuestro entendimiento sobre el comportamiento que tiene el prematuro en su evolución respiratoria y determinar si es posible disminuir las complicaciones a corto plazo como la lesión pulmonar crónica por exposición al oxígeno, y evaluar si se logra disminuir la estancia intrahospitalaria utilizando citrato de Cafeína. Nuestros hallazgos deben de ser interpretados con cautela ya que ha mejorado nuestra sobre vida en los últimos años esto debido al aumento de personal médico especialista que elabora en nuestra institución, así como, las mejoras en el cuidado y monitoreo de los recién nacidos prematuros, además en los últimos años a mejorado nuestro entendimiento sobre el manejo del recién nacido pretérmino como es el uso de nuestras estrategias de tratamiento para disminuir el riesgo de SDR en el prematuro como es la utilización de esteroides antenatales aunque no se encontraron diferencias en nuestro estudio, así como, la utilización de surfactante y las nuevas estrategias ventilación que existen por el desarrollo de nuevas tecnologías. El principal hallazgo de esta revisión fue un aumento en la sobrevivencia del recién nacido con peso al nacimiento de menos de 1000grs, ya que nuestro hospital la mortalidad alcanzaba hasta un 100% esto hasta el 2008, posterior al inicio de citrato de cafeína se observa una reducción de la mortalidad de aproximadamente 30% en el prematuro de muy bajo peso nacer, aunque no fue el principal objetivo de este estudio, este hallazgo es de importancia ya que en revisiones previas sobre el uso de citrato de cafeína no se ha encontrado diferencias sobre la mortalidad¹¹. Pueden existir otros factores que pueden estar influyendo en nuestros resultados pero no fueron evaluados. Además no se incluye a toda la

población de recién nacidos prematuros para nuestro estudio solo aquellos que cumplieron con nuestros criterio de ingreso, y como se puede observar la mortalidad total solo se disminuyo en 12.7%. Por lo que se deben diseñar nuevos protocolos de estudio en un futuro donde se incluyan una población más amplia y se tomen en cuenta todas las posibles variantes que puedan influir en nuestra mortalidad.

Uno de los principales objetivos del estudio fue evaluar el comportamiento respiratorio de los prematuros al utilizar citrato de Cafeína, los resultados obtenidos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los días de uso de ventilación mecánica ni en días de exposición al oxígeno, como se han reportado en otras revisiones^{5,19} donde se ha utilizado el citrato de cafeína para una extubación temprana y disminuir los días de ventilación mecánica, así como, el fracaso de la extubación, en nuestros resultados se encontró que el citrato de cafeína puede disminuir el riesgo de usar asistencia ventilatoria en pacientes con presencia de apneas.

Actualmente no existe un tratamiento que ayude a desaparecer en su totalidad la presencia de apnea del prematuro, se cuenta con las metilxantinas que disminuye su incidencia, el único tratamiento hasta el día de hoy es asegurar la vía aérea para disminuir la lesión neurológica por hipoxemia, de las metilxantinas que existen el citrato de cafeína ha mostrado tener mejores resultados en las diferentes revisiones debido a mejor tolerancia del prematuro por disminuir el riesgo de efectos secundarios y menores efectos tóxicos, sin embargo, se ha reportado un riesgo de no responder al tratamiento con citrato

de cafeína de 15-20%⁹. Aunque la incidencia de apneas fue muy similar entre nuestros grupos de estudio, las causas son diferentes encontrando una disminución de apnea de origen central para los pacientes tratados con citrato de cafeína, no así para las causas de origen obstructivas y secundarias que finalmente requiere de vigilancia y aumenta el riesgo de otras medidas de tratamiento como el uso de ventilación asistida, la cual fue menor en los paciente tratados con el citrato de cafeína.

De las posibles complicaciones relacionadas con el uso de metilxantinas se ha documentado riesgo de disminución del riego mesentérico con posibilidad de desarrollar enterocolitis necrozante, así como riesgo de hemorragia Intraventricular por cambios en las presiones del flujo cerebral^{13,14}, nosotros no encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de complicaciones entre ambos grupos del estudio, por lo que es seguro el uso de citrato de cafeína para la prevención de apneas, sin riesgo de desarrollar complicaciones durante su administración. Además durante el seguimiento realizado a los pacientes no se encontraron datos de toxicidad por uso de cafeína, en un futuro se podría realizar nuevos protocolos de estudios que compare el costo beneficio de utilizar las diferentes metilxantinas , por ejemplo, comparar aminofilina y citrato de cafeína si existe mayor riesgo de complicaciones o diferencias en incidencia de apneas entre los diferentes tratamiento, ya que los diferentes estudios no pueden ser comparados con nuestra población.

El desarrollo de displasia broncopulmonar puede alcanzar una incidencia de hasta 50% en el recién nacido con peso menor de 1000grs²⁰, y en la actualidad solo existen algunas medidas para la prevención de su desarrollo como mantener una nutrición adecuada, el uso de citrato de cafeína y administración de esteroides²¹, como lo demuestra un estudio al administrar citrato de cafeína disminuye el riesgo de daño pulmonar crónico (displasia broncopulmonar) en aproximadamente 10%¹¹ esto debido a la disminución en la presencia de apneas y disminución de exposición prolongada al oxígeno, sin embargo, durante nuestro seguimiento no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio, esto posiblemente por que no se encontraron diferencia en cuanto a la incidencia de apneas ni en exposición prologada de oxígeno.

La estancia intrahospitalaria observada entre los grupos del estudio fue muy similar, esto puede ser debido a que el citrato de cafeína puede disminuir la ganancia de peso^{2,3} que puede prolongar la estancia hospitalaria, sin embargo, en nuestro estudio no se evaluó este comportamiento. Otra posible variante seria que previo a uso de cafeína en nuestro hospital existía una mortalidad de hasta 100% en los recién nacidos prematuros con peso menor de 1000grs que puede incrementar la estancia intrahospitalaria.

En base a nuestros resultados aunque no se tiene un verdadero impacto en nuestra población al administrar citrato de cafeína para el tratamiento o prevención de apneas en el prematuro sobre la disminución de uso de ventilación mecánica, ni sobre el desarrollo de lesión pulmonar crónica

o en la estancia intrahospitalaria, se continua utilizando citrato de Cafeína ya que a demostrado tener mayor índice terapéutico y menor grado de toxicidad, ya que aun no existe ninguna terapia que elimine la presencia de apneas en el prematuro solo las medidas de soporte como es la utilización de asistencia ventilatoria para disminuir la posible lesión por hipoxemia que puede desarrollar, sin embargo se demuestra que puede disminuir la apnea de origen central que se ha documentado en las múltiples revisiones como la principal causas de apnea del prematuro. Además es importante destacar una disminución de la mortalidad en el prematuro extremo aunque pueden estar implicados otros factores como se hace referencia anteriormente. Por lo que mientras no existan otros tratamientos que ayuden a disminuir la incidencia de apneas y que tengan un mayor impacto sobre nuestra población con menor riesgo de efectos secundarios es segura la utilización de citrato de cafeína para el tratamiento y prevención de la apnea del prematuro. En un protocolo de estudio publicado se documento la disminución de lesión neurológica¹¹ aunque en nuestro estudio no fue evaluado, por lo que sugiere diseñar nuevos protocolos de seguimiento a largo plazo en nuestra institución.

CONCLUSIONES

- Los resultados de esta revisión justifican la realización de nuevos proyectos de investigación acerca del uso de citrato de cafeína en el recién nacido prematuro. Donde se incluya a una mayor población de estudio o diseñar protocolos multicéntricos en nuestro medio para evaluar cual es el verdadero impacto sobre la utilización de asistencia ventilatoria, así como la incidencia de apnea en el prematuro y sobre la lesión pulmonar crónica, ya que no se encontraron diferencias en nuestro estudio como se ha reportado en otras revisiones.
- Aunque nuestros resultados no son concluyentes en la prevención de displasia broncopulmonar, así como en la disminución de la incidencia de apnea utilizando citrato de cafeína, existen revisiones que continúan apoyando su administración como medida profiláctica en el desarrollo de lesión pulmonar crónica y como tratamiento farmacológico de apnea, y de las metilxantinas que existen la de mayor seguridad.
- La administración de citrato de cafeína no comprueba ser una medida que disminuya la estancia intrahospitalaria en nuestra población.
- Se deben de diseñar protocolos de seguimiento a largo plazo en el recién nacido prematuro en nuestro hospital donde se incluya valoración neurológica, donde se evalúe el neurodesarrollo de los pacientes tratados con citrato de cafeína y ampliar nuestro conocimiento sobre otros posibles beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Richard J. Martin°, Jalal M. Abu-Shaweesh, Terry M. Baird, Apnoea of prematurity, Paediatric respiratory reviews (2004) 5(Suppl A), S377–S382.
- 2.- Barbara Schmidt, M.D., Robin S. Roberts, M.Sc., Peter Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Keith J. Barrington, M.D., Arne Ohlsson, M.D., Alfonso Solimano, M.D., and Win Tin, M.D., Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, N Engl J Med 357;19
- 3.- Girija Natarajan, Mirjana Lulic-Botica and J.V. Aranda, Pharmacology Review: Clinical Pharmacology of Caffeine in the Newborn, NeoReviews 2007;8;214-221
- 4.- Steer PA, Henderson-Smart DJ, Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants, The Cochrane Library, issue1; 2003, Oxford: Update software.
- 5.- Henderson-Smart DJ , Steer P, Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos Prematuros, Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Número 4
- 6.- Terry M. Baird, Richard J. Martin and Jalal M. Abu-Shaweesh, Clinical Associations, Treatment, and Outcome of Apnea of Prematurity, NeoReviews 2002;3;66
- 7.- Richard J. Martin, Jalal M. Abu-Shaweesh and Terry M. Baird, Pathophysiologic Mechanisms Underlying Apnea of Prematurity, NeoReviews 2002;3;59.
- 8.- Drs. Maria Isabel Palmero, Francisco Pérez, Ricardo González, Raiza Rojas, Germán García, Citrato de cafeína en la apnea del prematuro, Rev Obstet Ginecol Venez 2005; 65 (4): 175 – 178.

9.- Dharmendra J Nimavat, MD, et al, Apnea of Prematurity, emedicine Sep 4, 2007, <http://emedicine.medscape.com/article/974971-overview>.

10.- Christina Payer, Berndt Urlsberger*, Martin Pauger, Wilhelm Müller, Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volumen, Brain & Development 25 (2003) 25–31.

11.- Barbara Schmidt, M.D., Robin S. Roberts, M.Sc., Peter Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Keith J. Barrington, M.D., Arne Ohlsson, M.D., Alfonso Solimano, M.D., and Win Tin, M.D., Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, N Engl J Med 354;20.

12.- Roll C, Horsch S. Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants. Neuropediatrics. Apr 2004;35(2):126-9.

13.- Chang J, Gray PH. Aminophylline therapy and cerebral blood flow velocity in preterm infants. J Paediatr Child Health. Apr 1994;30(2):123-5.

14.- Hufnagel-Miller CA, Blackmon L, Baumgart S, Pereira GR. Enteral theophylline and necrotizing enterocolitis in the low-birthweight infant. Clin Pediatr (Phila). Nov 1993;32(11):647-53

15.- Bucher HU, Duc G. Does caffeine prevent hypoxaemic episodes in premature infants? A randomized controlled trial. Eur J Pediatr.

16.- Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2

17.- Lee, Toong Chow; Charles, Bruce PhD; Steer, Peter ; Flenady, Vicki RM; Shearman, Andrew BTC, Population pharmacokinetics of intravenous caffeine in neonates with apnea of prematurity, Clinical Pharm and Therap Volume 61(6), June 1997, pp 628-640

18.- Alan H. Jobe, The New BPD, NeoReviews 2006;7:e531-e545

19.- Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;1:CD000139

20.- Ignacio Sánchez D, Displasia broncopulmonar. Complicaciones y tratamiento durante los primeros años de vida, Rev. chil. pediatr. v.73 n.5 sep. 2002.

21.- Aldo Bancalari M, Estrategias de Prevención y Tratamiento en Displasia Broncopulmonar, Rev Chil Pediatr 2009; 80 (4): 309-322