



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CAFEINA
PARA LA REDUCCION DE APNEAS DEL PREMATURO MENOR
A 35 SEMANAS DE GESTACION CORREGIDAS, EN EL
HOSPITAL ANGELES LOMAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO A 5
AÑOS (2009-2014)”**

TITULACION OPORTUNA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. BERTHA ALICIA MENDOZA CÁRDENAS

DR. JORGE ARTURO CARDONA PÉREZ

PEDIATRA NEONATOLOGO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
HOSPITAL ANGELES LOMAS
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ GUADALUPE ARIZMENDI DORANTES

PEDIATRA NEONATOLOGO
ASESOR DE TESIS

DR. EUGENIO SALGADO RUÍZ

PEDIATRA NEONATOLOGO
ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2014



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO:

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CAFEINA PARA LA REDUCCION DE APNEAS DEL PREMATURO MENOR A 35 SEMANAS DE GESTACION CORREGIDAS, EN EL HOSPITAL ANGELES LOMAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO A 5 AÑOS (2009-2014)”

DR. MANUEL GARCÍA VELASCO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ARTURO CARDONA PÉREZ

PEDIATRA NEONATOLOGO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
HOSPITAL ANGELES LOMAS
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ GUADALUPE ARIZMENDI DORANTES

PEDIATRA NEONATOLOGO
ASESOR DE TESIS

DR. EUGENIO SALGADO RUÍZ

PEDIATRA NEONATOLOGO
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

1. Titulo.....	4
	5
	6
	18

2. Resumen.....	5
3. Introducción	6
4. Justificación.....	18
5. Objetivos.....	20
a) Pacientes, material y métodos.....	
b) Diseño.....	
c) Universo de trabajo.....	
d) Criterios de selección.....	
e) Criterios de exclusión	
f) Variables.....	
g) Métodos.....	
h) Análisis estadístico.....	
i) Consideraciones éticas	
6. Cronograma	26
7. Resultados.....	
8. Discusión.....	
9. Conclusiones.....	
10. Recomendaciones	
11. Referencias Bibliográficas.....	

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE
CAFEINA PARA LA REDUCCION DE APNEAS DEL
PREMATURO MENOR A 35 SEMANAS DE
GESTACION CORREGIDAS, EN EL HOSPITAL
ANGELES LOMAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO A 5
AÑOS (2009-2014)”**

Jorge Arturo Cardona Pérez [£], José Guadalupe Arizmendi Dorantes[¶]. Eugenio Salgado Ruíz [¶], Liborio Solano Fiesco[§]. Bertha Alicia Mendoza-Cárdenas.*

[£] Médico Neonatólogo Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Titular de la Especialidad en Neonatología. Hospital Ángeles Lomas.

Director del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”. Director de Tesis.

[¶] Médico Neonatólogo Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Ángeles Lomas.

[§] Médico Cardiólogo Pediatra Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Hospital Ángeles Lomas.

* Residente de Neonatología Hospital Ángeles Lomas.

Hospital Ángeles Lomas”

Vialidad de la Barranca Sin Número.

Huixquilucan. Estado de México.

Tel 52465232, Extensión 5232

Correspondencia: Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez

neonateac@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo central del estudio fue evaluar la eficacia del citrato de cafeína para la reducción de apneas del prematuro. Además, como objetivo secundario, se determinó la presencia de efectos secundarios atribuibles al tratamiento. Se estudiaron todos archivos de RN prematuros menores de 35 SDG corregidas que recibieron metilxantinas como tratamiento para apneas del prematuro, atendidos en el Hospital Ángeles Lomas en el período del 1o de enero del 2009 al 31 de marzo del 2014 y se excluyó todos aquellos expedientes incompletos, así como pacientes que recibieron otras metilxantinas como tratamiento para apnea o que recibieron citrato de cafeína para el tratamiento de apnea secundaria a otra patología como sepsis, hemorragia intraventricular, etc. Así como pacientes con malformación congénita mayor y defunciones. La recolección de datos se llevó a cabo en el formato anexo, donde se recabaron datos generales del paciente, eventos de apnea, comorbilidad, pautas de tratamiento y efectos adversos asociados al tratamiento. El análisis de datos se realizó en Excel para Windows y SPSS 17 para Windows. Se compararon variables cuantitativas mediante la prueba estadística *T de Student*, considerando valor estadístico significativo p menor a 0.05. Se concluyó que el citrato de cafeína sí redujo el número de apneas en los 7 días posteriores al inicio del tratamiento, sin embargo, el valor de $p = 2.46$ (CI 0.2-2.0), no representa significancia estadística.

INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas de fertilización, el estrés laboral al que se somete la mujer embarazada, cambios sociales y culturales en las últimas décadas, así como el avance tecnológico en el cuidado del recién nacido, han llevado al incremento en el número de prematuros de cada vez menor edad gestacional. El objetivo del tratamiento médico se re direcciona, no sólo es importante determinar qué medicamento es más efectivo para tratar la patología, sino ¿cuáles de nuestras intervenciones médicas son relevantes para disminuir discapacidad en la infancia temprana y adultez? Así como ¿cuáles de estas intervenciones son realmente seguras? Dentro de las medidas que han demostrado mejorar la supervivencia con reducción en la incidencia de discapacidad se encuentran: 1) Mejoría en la reanimación neonatal en la sala de partos 2) Uso de monitorización con oximetría de pulso 3) Hipotermia moderada para pacientes con asfixia perinatal moderada y 4) uso de citrato de cafeína para menores de 1250 gramos con diagnóstico de apnea del prematuro⁽¹⁾ Sin embargo, a pesar de que el tratamiento con cafeína para tratar la apnea del prematuro se ha establecido desde hace más de 40 años, no cuenta con aprobación formal en nuestro medio para su uso en el recién nacido. ⁽²⁾

La apnea del prematuro es una de las patologías más frecuentes en este grupo, es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacer, reportándose una frecuencia del 3-5% en mayores de 39 SDG; 70% entre 34- 35 SDG, 15% para RN de 32-33 y 54% en la semana 30-31. El 95% de los menores a 29 SDG y menores de 1000 gramos de peso al nacer presentan apnea del prematuro. ⁽³⁾ ⁽⁴⁾

Antecedentes históricos.

En 1964, el Dr. Mildred Stahlman en la Universidad de Vanderbilt, Estados Unidos, describe por primera vez la patología. A partir de entonces se han realizado modificaciones a la definición. En 1964, se consideraba apnea como el cese de la respiración por más de 60 segundos, y su presencia se asoció a alta mortalidad. ⁽⁵⁾

Otras definiciones más complejas la refieren como pausa respiratoria entre 15-20 segundos, o menor acompañada de desaturación de oxígeno ($SO_2 \leq 80\%$ por ≥ 4 s) y bradicardia (frecuencia cardíaca $< 2/3$ o $< 30\%$ de la basal en reposo por ≥ 4 s). ^{(3) (4)}

A partir de 1986, el Consenso Estatal del Instituto Nacional para la Salud definió apnea como el cese de la respiración por más de 20 segundos asociados a cianosis, palidez marcada y/o hipotonía y/o bradicardia. ^{(6) (7)}

Definición.

Desde el 2003 se define por la Academia Americana de Pediatría como aquella pausa respiratoria que dura más de 20 segundos o menor si se acompaña de cianosis o desaturación menor al 80% y/o bradicardia menor a 100 latidos por minuto. ^{(3) (8) (9)}

La apnea del prematuro se relaciona con el grado de inmadurez en el sistema nervioso central, usualmente se presenta después de los dos primeros días de vida y es un diagnóstico de exclusión. Dentro de las patologías que se pueden manifestar con apnea incluyen: 1) Inestabilidad térmica: Hipo e hipertermia. 2) Neurológicas: trauma obstétrico, drogas maternas, paso transplacentario de magnesio o anestésicos, hemorragia de matriz germinal, neurosepsis, crisis convulsivas, asfixia perinatal, miopatías congénitas, malformaciones congénitas del SNC. 3) Pulmonares: síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, neumonía, hemorragia pulmonar,

lesión obstructiva de la vía aérea (oclusión traqueal y flexión del cuello), neumotórax, hipoxemia, hipercarbia. 4) Cardíacas: cardiopatía congénita cianótica, hipo e hipertensión, falla cardíaca congestiva, ducto arterioso permeable, incremento del tono vagal. 5) Gastrointestinal: reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, enterocolitis necrosante. 6) Infecciosas: Sepsis, neumonía, neurosepsis, enterocolitis necrosante. 7) Metabólicas: acidosis, hipoglicemia, hipocalcemia, hipo e hipernatremia y 8) Errores innatos del metabolismo. ⁽¹⁰⁾

Acorde a su etiología se le puede clasificar como: **a) Central** (40%), caracterizada por el cese del esfuerzo respiratorio sin evidencia de obstrucción. **b) Obstructiva** (10%), que se caracteriza por la presencia de esfuerzo respiratorio (respiración paradójica), sin la evidencia de flujo de aire. **c) Mixta** (50%) donde inicialmente hay esfuerzo respiratorio sin paso de aire, seguida de una pausa central. ⁽¹⁰⁾

Fisiopatología.

1. El prematuro se encuentra en desventaja sobre el RN de término, ya que tanto el componente periférico como el central, encargados de modular la respuesta respiratoria se encuentran inmaduros, esto condiciona:

1a. *Respuesta respiratoria refleja exacerbada.* Los movimientos respiratorios se han descrito por ultrasonido desde la semana 11 de gestación, estos movimientos son casi continuos e irregulares, coordinados a nivel C1 espinal. Estos movimientos respiratorios, se coordinarán con los movimientos oculares durante el sueño, de tal manera que al final del tercer trimestre de gestación, hay disminución de movimientos respiratorios durante el sueño REM, incluso durante hipercapnia. Se

cree que este mecanismo produce el cierre de la vía aérea superior durante el sueño profundo con la finalidad de evitar el paso del alimento a la vía aérea.^{(11) (12)}

1b. *Respuesta exagerada a la estimulación laríngea*, secundaria a inmadurez de las vías aferentes en la vía aérea superior. De esta manera al presentar estimulación mecánica (aspirado de secreciones, colocación de sonda etc.), química (agua, instilación de solución salina, ácido clorhídrico, etc.) sobre estimulan las vías aferentes del nervio laríngeo superior, causando contracción del músculo tiroaritenosoideo y cierre de la glotis acompañado con movimientos de succión.⁽¹³⁾

1c. *Reflejo de Hering-Breuer*: Los reflejos pulmonares aferentes juegan un rol importante para predisponer al RN prematuro en padecer apneas. La estimulación del nervio vago a través de los receptores al estiramiento pulmonares, disminuye el tiempo inspiratorio y a su vez, prolonga el tiempo espiratorio. La finalidad fisiológica de este reflejo es prevenir la sobre distensión pulmonar, sin embargo, en el prematuro se encuentra exacerbado, ocasionando apnea.

2. *Quimiorreceptores arteriales*: El pobre desarrollo de la región mesotelencefálica se ve relacionada con disrupción en los patrones de sueño, despertar y respuesta quimiorreceptora a hipoxia e hipercarbía en los cuerpos carotídeos y receptores en los pulmones. Esto causa:

2a. *pobre respuesta a hipercarbía*: En lactantes y adultos, pequeños incrementos de CO₂ producen cambios en el pH del líquido cerebral, con incremento subsecuente de la ventilación minuto. Esto mediante la estimulación de quimiorreceptores centrales y periféricos, usualmente del cuerpo carotídeo (encargados del 40% de la respuesta a

hipercarbia). El resto de los receptores se encuentran en el núcleo retrotrapezoide, región del núcleo del tracto solitario y locus coeruleus, que se encuentran en el rafe ventrolateral de la médula oblongata.

2b. *pobre respuesta a hipoxia*: El recién nacido prematuro, exhibe una respuesta ventilatoria bifásica a la hipoxia, una primera fase que consiste en incrementar la ventilación durante uno a dos minutos, seguida de una segunda fase de depresión respiratoria. La cual es influenciada por neurotransmisores inhibitorios, dentro de los más importantes se encuentra la adenosina. Otros atribuyen esta segunda fase inhibitoria al lavado de CO₂ a nivel cerebral, con la consiguiente vasoconstricción y disminución de flujo sanguíneo, así como del metabolismo a este nivel, causando depresión ventilatoria central. ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

2. **Neurotransmisores y neuromoduladores.** Existe en el prematuro un desbalance entre las vías inhibitorias y excitatorias. Los neurotransmisores mediadores del control respiratorio incluyen adenosina, GABA, prostaglandinas, endorfinas y serotonina. El *ácido gama-aminobutírico* es el mayor inhibidor a nivel de SNC, consta de cinco subunidades de hetero-oligómeros, que en la vida fetal se encuentran en mayor densidad que en el adulto. Atenúa la respuesta ventilatoria a hipoxia e hipercapnia. Las *β-endorfinas* y *encefalinas*, se encuentran elevadas de manera fisiológica en el RN, éstas inhiben la respuesta a hipoxia. *In vitro*, la naloxona bloquea los receptores de las endorfinas endógenas, produciendo mejoría en la respuesta respiratoria. Se ha observado en pacientes con cardiopatía congénita dependiente de conducto que durante la infusión de *prostaglandina E*, se produce depresión respiratoria, por el contrario,

indometacina inhibidor de prostaglandinas, mejora la actividad del nervio frénico. La *serotonina* actúa sobre el nervio frénico incrementando su actividad en respuesta a la acidosis, incrementando así la ventilación minuto. Las neuronas serotoninérgicas incrementan a la par de los días postnatales. ⁽¹¹⁾

La relación entre *adenosina* y apnea es probablemente la más estudiada, ya que hasta el momento tiene mayor significancia clínica. La adenosina es producto del metabolismo del ATP, se encuentra en el líquido cefalorraquídeo y actúa como depresor de la función respiratoria, disminuyendo la respuesta a hipoxia e hipercarbia. Las metilxantinas tienen la habilidad de antagonizar a adenosina, lo que le confiere a estas sustancias la capacidad de inhibir los periodos de hipoxia intermitente y apnea.

Técnicas para la monitorización de apnea.

Sensores de flujo. ⁽¹⁵⁾ ⁽⁶⁾

1. **Neumotacógrafo de presión diferencial.** Es el estándar de oro para medir flujo de aire. Se coloca en una mascarilla o en el tubo endotraqueal, donde el gas fluye a través de un elemento que ofrece resistencia al flujo, esto produce una presión diferencial entre los puertos de entrada y de salida del sensor.
2. **Anemómetro de alambre caliente.** Dispositivo colocado a través de un cilindro que mide la cantidad de aire requerida para mantener una temperatura constante en el alambre caliente.

Sensores de motilidad en pared torácica.

- a) **Impedancia.** Se colocan dos electrodos a cada lado de la pared torácica, arriba de la inserción del diafragma, los sensores miden alteraciones en la impedancia eléctrica a través de la pared durante la respiración. Tomando en cuenta de que el aire presenta mayor impedancia que el tejido. Tiene poca correlación con la amplitud del volumen tidal. ⁽⁶⁾
- b) **Pletismografía.** Se colocan dos bandas elásticas con patrón sinusoidal; una banda sobre la caja torácica y otra sobre el abdomen. Durante cada ciclo respiratorio se producen cambios en la proporción de aire que fluye en el tórax, estos cambios los compartimos torácicos y abdominales, y generan cambios en la inductancia registrados en ambas bandas. ⁽¹⁵⁾

Oximetría de pulso. El sensor puede ser colocado en mano o pie del RN. Mide dos longitudes de onda separadas: una de 660 nm, luz roja (hemoglobina saturada de oxígeno) y otra de 940 nm, infrarroja (hemoglobina que no contiene oxígeno). El oxímetro compara el espectro de luz de la sangre que fluye con cada latido y lo compara con el valor de referencia conocido para variables contenidos de oxígeno. La interpretación aguda de la pulsoximetría se relaciona (no es lo mismo) con la tensión de oxígeno, sin embargo, ésta última depende de la curva de disociación de hemoglobina, o que determina que valores encima de 95 ya no se correlacionen con la saturación de hemoglobina medida en el oxímetro de pulso. ⁽¹⁶⁾

Monitorización del ritmo cardíaco. Se colocan tres electrodos; brazo derecho, brazo izquierdo y pierna izquierda o abdomen del RN. Se monitoriza de manera habitual con tecnología de impedancia, mediante el cálculo de algoritmos de la porción QRS del trazo EKG, obtiene promedios de valores para las ondas R. ⁽⁶⁾

Correlato clínico. Los hallazgos clínicos asociados a apnea son los ya mencionados en la definición: cese de la respiración por más de 20 segundos asociados a cianosis, palidez marcada y/o hipotonía y/o bradicardia. ⁽¹⁷⁾

Tratamiento.

Existen tratamientos variados para la apnea del prematuro, sin embargo, pocos son realmente útiles. Los más comúnmente usados son: 1. Metilxantinas 2. CPAP nasal. 3. Doxapram. 4. Estimulación olfatoria. 5. CO₂ Inhalado. 6. Estimulación cinestésica. 7. Manejo nutricional. ⁽¹⁸⁾

1. Metilxantinas. Son inhibidores de los receptores A₁ y A_{2A} de adenosina, al ser bloqueados en las neuronas GABAérgicas, regularizan el patrón respiratorio, mejoran la sensibilidad a CO₂, disminuyen la depresión por hipoxia, aumentan la ventilación minuto, disminuyen los eventos durante el sueño REM, incrementan el flujo renal, mejoran la contractilidad diafragmática y tienen efecto broncodilatador. Los efectos adversos más frecuentes incluyen taquicardia, hiperglicemia, incremento en la uresis, intolerancia alimentaria, temblores, irritabilidad, entre otros. Son menores con el uso de cafeína si se compara con teofilina y aminofilina. Representan hace casi cinco décadas, el tratamiento de elección para las apneas del prematuro. ^{(3) (19)}

Teofilina: Se describió su potencial beneficio en la reducción de los periodos de apnea desde 1973. Mejora la distensibilidad del sistema respiratorio, reduce la necesidad de oxígeno después de 7 días de uso. Puede administrarse vía oral o parenteral. Tiene una absorción gastrointestinal irregular y la absorción parenteral es excesivamente rápida. Dosis de impregnación 4-6 mg/kg y de mantenimiento 1.5-3 mg/kgdo. Su vida

media es de 20-30 horas. No hay correlación entre los niveles de toxicidad y la sintomatología, los efectos adversos más comunes son; fallo en la ganancia ponderal, irritabilidad, hiperglicemia, hiperreflexia, temblores, hipertensión y arritmia cardíaca, se pueden observar entre 14-16 mg/L en niveles séricos. ⁽³⁾

Citrato de cafeína: Es un metabolito de teofilina, presenta una vida media muy larga, 100-120 horas, el intervalo de dosis es cada 24 horas. Reduce los eventos de apnea incluso con niveles séricos entre 3-4 mg/L. Sin embargo, se prefiere mantener niveles séricos entre de 8-20 mg/L, aunque debido a que sus niveles plasmáticos son muy estables, no es necesaria la monitorización de niveles séricos. Los efectos secundarios son menores en comparación con teofilina.⁽³⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ No hay diferencia en alcanzar los niveles terapéuticos si se administra IV o VO, ya que su absorción en el tracto gastrointestinal es completa. ⁽²²⁾

2. CPAP nasal. Mejora la capacidad residual funcional, reduce el esfuerzo respiratorio, mejora la oxigenación y reduce la bradicardia. ⁽⁴⁾ Única terapia no farmacológica que ha demostrado reducción en los eventos de apneas [RR 2.89 (95% CI 1.12, 7.47); RD 0.42 (95% CI 0.11, 0.74)] y reducción en el uso de presión positiva intermitente IPPV [RR 3.09 (1.42, 6.70); RD 0.58 (95% CI 0.30, 0.86)].

No presenta grandes efectos adversos. Sin embargo, resulta menos efectivo si se compara con metilxantinas.^{(23) (24)}

3. Doxapram. Estimulante no específico del SNC y quimiorreceptores periféricos. En dosis pequeñas incrementa el volumen tidal y la ventilación minuto, su eficacia a corto plazo para disminuir las apneas del prematuro es similar a la de las

metilxantinas. Sin embargo, incrementa el consumo de oxígeno y disminuye el flujo sanguíneo a nivel cerebral; además se asocia a bloqueo atrioventricular, prolongación del intervalo QT, distensión abdominal, incremento en el residuo gástrico y emesis, hipertensión arterial, irritabilidad, temblores e hipokalemia severa; por lo que su uso en neonatos no se recomienda.^{(25)(26) (27)}

Otras terapias:⁽²⁴⁾

4. Estimulación olfatoria. Consiste en la introducción de olores placenteros (vainilla) en la incubadora. Su uso en conjunto con metilxantinas disminuye los eventos de bradicardia y desaturación, si se les compara con los que sólo fueron tratados con metilxantinas. Se desconocen los efectos a largo plazo.^{(28) (29)}
5. CO₂ inhalado: El CO₂ es estímulo fisiológico para iniciar la respiración, una de las explicaciones fisiológicas supone que la apnea aparece cuando los niveles de CO₂ disminuyen por debajo del CO₂ basal, teóricamente la elevación de 2 mmHg de CO₂ podría abolir el reflejo de apnea. Algunos estudios reportan que la inhalación de CO₂ al 0.8 %, regulariza la respiración, disminuye las respiraciones periódicas y los eventos de apnea, sin asociarse a disminución del flujo sanguíneo cerebral ni otros eventos adversos. Sin embargo, faltan estudios para autorizar su uso terapéutico.^{(4) (24)}
6. Estimulación cinestésica. La estimulación por parte del equipo de enfermería en la unidad de cuidados intensivos es muy común. Se especula que la respuesta a los estímulos mecánicos receptores en piel reducen la severidad y el número de episodios de apnea. Sin embargo, no hay cambio en la presencia de apnea entre los que recibieron y los que no, estimulación cinestésica y tampoco es mejor que cafeína para la prevención y/o tratamiento.^{(30) (31) (32)}

7. Manejo nutricional. La mielinización y desarrollo del tallo cerebral va de la mano con la coordinación entre la respiración y la succión. Al asegurar un aporte calórico adecuado y los suficientes ácidos grasos se obtiene una maduración óptima del SNC, así como de la musculatura pulmonar y de la caja torácica.

7^a. Carnitina. Amina cuaternaria, sintetizada a partir de la lisina, esencial en el transporte de los ácidos grasos en la membrana mitocondrial, a través de la beta oxidación, esto resulta en incremento en la producción de energía a nivel muscular. El prematuro cuenta con niveles séricos muy bajos de carnitina. Esta se ha usado tanto en la prevención como en el tratamiento para la apnea del prematuro, sin embargo, son pocos los estudios que muestran la reducción en los episodios de apnea, días de estancia hospitalaria y/o días de ventilación ^{(33) (34) (35)}

8. Posición prono. Mejora la sincronía toracoabdominal, se refiere a la extensión del cuello en 15° y posición horizontal del tórax y abdomen, esto reduce hasta en un 48.5 % los episodios de apneas y en un 12% los eventos de desaturación. ⁽⁴⁾

9. Técnica de madre canguro: El contacto piel a piel del prematuro con la madre puede disminuir la bradicardia y episodios de apnea de manera similar que la posición en prono. Se requieren más estudios al respecto. ⁽⁴⁾

10. Colocación de la sonda orogástrica para la alimentación. Existe un incremento en la resistencia de la vía aérea hasta en un 50%, si se coloca la sonda nasogástrica. Los estudios revelan que no hay relación directa entre la presencia de apneas y la posición oro o nasogástrica. Sin embargo, en aquellos pacientes con sospecha de reflujo gastroesofágico, se pudiesen beneficiar con la colocación de la sonda orogástrica transpilórica. ⁽⁴⁾

11. Termoregulación. El sobrecalentamiento del RN incrementa la inestabilidad respiratoria. Así mismo, temperaturas en la incubadora entre 30.4 – 32.5 °C, podrían disminuir su incidencia. ⁽⁴⁾ ⁽³⁸⁾

12. Transfusiones sanguíneas. El riesgo beneficio de transfundir a un prematuro no justifica su uso de rutina, ya que no disminuye la incidencia de apneas y su uso si se ha asociado a enterocolitis y displasia broncopulmonar. ⁽⁴⁾

JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que la apnea del prematuro es una patología bien definida, y a pesar de que el citrato de cafeína fue aprobado por la FDA y es reconocido como el estándar

de oro para el tratamiento de la apnea del prematuro, para muchas unidades de cuidados intensivos neonatales, apnea continúa siendo sinónimo de inicio de ventilación con presión positiva.

Estudios recientes demuestran que el uso del citrato de cafeína favorece a un mejor neurodesarrollo, capacidad de aprendizaje, aumento en el coeficiente intelectual (CI), menor porcentaje de alteraciones neurosensoriales, mejor desarrollo de habilidades motoras y de capacidad de relacionarse de manera afectiva con otros niños, si se les compara con aquellos recién nacidos que no recibieron citrato de cafeína, esto mediante la evaluación neuroconductual por Bayley a la edad corregida de 18 meses. ⁽¹⁴⁾ Por resonancia magnética se evidencia menor daño ocasionado por hipoxia, lo que se correlaciona con disminución en los eventos de hipoxia intermitente y displasia broncopulmonar (disminuye hasta en un 40%; OR 0.6, 95% CI 0.5 to 0.8), confiriéndole un efecto neuroprotector. ^{(36) (38) (39) (41) (43)}

Otros efectos indirectos atribuidos a la cafeína son; la disminución de ducto arterioso permeable sintomático de un 30-40% (OR 0.6-0.7, 95% CI 0.5 -0.8), así como menor incidencia en el uso de cierre quirúrgico para su tratamiento ⁽³⁾⁽¹⁹⁾⁽⁴⁰⁾ Así como reducción del 40% de riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro en estadio mayor a 3 (5% vs 8%; OR 0.6,95% CI 0.4 to 0.9). Más rápida recuperación del peso al nacer y ganancia ponderal por día de vida. ⁽⁴¹⁾

Sin embargo, reiterando, el más importante beneficio de su uso es la disminución de discapacidad hasta en un 23% (OR 0.77, 95% CI 0.64 to 0.93). Con disminución de parálisis cerebral infantil de un 7.3 % hasta un 4.4%. (RR 0.58, 95% CI 0.39- 0.87). ⁽⁴²⁾

El Hospital Ángeles Lomas, atiende un aproximado de 1200 RN por año, de estos un 5% son prematuros menores de 35 SDG. A partir del año 2009, se introdujo el uso de citrato de cafeína en este hospital, sin embargo, no existe información derivada de estudios en México sobre la efectividad del citrato de cafeína para reducir los episodios y la severidad de la apnea del prematuro, es por esta razón que se decidió realizar este estudio, con la finalidad de conocer el resultado con el uso de cafeína en este hospital en comparación con lo reportado en la literatura internacional, además de obtener de manera secundaria, la existencia en nuestra población los efectos adversos secundarios a la medicación y determinar similitudes o diferencias al reporte en la bibliografía.

Problema.

¿Cuál es la eficacia del citrato de cafeína para el tratamiento de apneas en los recién nacidos prematuros menores de 35 SDG corregidas?

Hipótesis nula.

El uso de citrato de cafeína no disminuye la frecuencia ni la severidad en los eventos de apnea en prematuros menores de 35 SDG corregidas.

Hipótesis alternativa.

El uso de citrato de cafeína reduce la frecuencia y severidad en los episodios de apnea en prematuros menores de 35 SDG corregidas.

Objetivo general:

Evaluar la eficacia del tratamiento con citrato de cafeína en el manejo de la apnea en los prematuros en el Hospital Ángeles Lomas.

Objetivos específicos.

Evaluar la eficacia del citrato de cafeína en la reducción de la frecuencia y severidad en los eventos de apnea de los prematuros menores de 35 SDG atendidos en el Hospital Ángeles Lomas, entre el periodo comprendido del 1° de enero del 2009 y al 31 de mayo del 2014.

- Describir los efectos adversos ocasionados por el uso de metilxantinas.
- Describir la frecuencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y ducto arterioso permeable en los pacientes que usaron metilxantinas.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio.

Estudio observacional retrospectivo.

Universo de trabajo.

Todos los expedientes de recién nacidos prematuros menores de 35 SDG atendidos en el Hospital Ángeles Lomas que recibieron tratamiento con metilxantinas para el tratamiento de apnea del prematuro en el periodo del 1° de enero del 2009 al 31 de mayo del 2014.

Criterios de selección.

Inclusión.

Todos los expedientes de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ángeles Lomas menores a 35 semanas de gestación corregidas, que recibieron metilxantinas para el tratamiento y prevención de apneas del prematuro, sin otra patología que la ocasione. En un período comprendido entre 1° de enero del 2009 al 31 de mayo del 2014.

Criterios de Exclusión.

Expedientes incompletos, fundamentalmente aquellos que no cuenten con los datos que se requieren para este estudio.

Expedientes de recién nacidos con sepsis, malformaciones congénitas mayores, hemorragia de matriz germinal grado 3-4 y pacientes que recibieron metilxantinas para el tratamiento de apnea secundaria a otra patología diferente a apnea del prematuro.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable dependiente.

<i>Variable</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Indicador</i>
<i>Tratamiento con citrato de cafeína</i>	Citrato de cafeína, C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₉ , PM: 386.31 Da. Frasco ampula de 60mg/3 mL (30 mg de cafeína base). De inicio en cualquier día de vida postnatal. Dosis de carga: 40 mg/kg de citrato de cafeína (20 mg/kg de cafeína base). Inicio de dosis de mantenimiento a las 24 horas de administrada la dosis de carga IV o VO. Dosis de mantenimiento: 20-10 mg/kg de citrato de cafeína (10-5 mg/kg de cafeína de base). Administrada cada 24 horas IV o VO.	nominal	Si No

Variables independientes.

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Apnea del prematuro	Pausa respiratoria que dura más de 20 segundos o menor si se acompaña de cianosis o desaturación menor a 80% y/o bradicardia menor a 100 latidos por minuto. Sin otra causa de apnea diagnosticada.	nominal	SI NO

Otras variables.

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
ECN	<p>Daño a la mucosa intestinal con acumulo de gas intramural, que puede progresar a necrosis y posteriormente a perforación intestinal.</p> <p>Clasificación de Bell modificada</p> <p>Ia. Sospecha. Residuo gástrico, distensión abdominal, sangre oculta en heces</p> <p>Ib. Sospecha. Sangre gruesa en heces</p> <p>2a. Leve. Distensión abdominal prominente, ausencia de peristalsis. Dilatación de asas intestinales con neumatosis focal (neumatosis coli o neumatosis intestinal)</p> <p>2b. Moderada. Edema de pared abdominal. Neumatosis extensa, ascitis temprana, gas en vena porta.</p> <p>3a. Severa. Eritema indurado. Ascitis prominente, asa centinela, sin aire libre.</p> <p>3b. Evidencia de perforación. Hemoperitoneo.</p>	Ordinal	<p>Ia</p> <p>Ib</p> <p>2a</p> <p>2b</p> <p>3a</p> <p>3b</p>
Intolerancia alimentaria	<p>Presencia de vómito o gasto por SOG biliar o con sangre.</p> <p>Distensión abdominal >2cm.</p>	Nominal	SI NO
Hiperglicemia	<p>Glicemia capilar 150 mg/dL.</p> <p>Glicemia central 180 mg/dL.</p>	Nominal	SI NO
Taquicardia	Frecuencia cardíaca mayor a 180 latidos por minuto sin asociarse a	nominal	SI

	otra causa.		NO
poliuria	Uresis horaria mayor a 3 mLkghora.	nominal	SI NO

Métodos.

Se recopilaron los datos de los expedientes en los que se encontró la indicación de metilxantinas en todos los RN menores de 35 SDG. Posteriormente se depuraron expedientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

Cabe mencionar que el uso de las metilxantinas se encuentra bajo el reconocimiento de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios) bajo el número de oficio 133300EL870004. En dicho anexo se encuentra especificado las características del producto (fórmula y aditivos).

La recolección de datos del expediente clínico se llevará a cabo en el **formato anexo**. En dicho formato se recabó registro de expediente, nombre de paciente, antecedentes perinatales, eventos de apnea, comorbilidad, pautas de tratamiento y efectos adversos asociados al medicamento.

Análisis de datos.

El procesamiento de los datos incluyó la revisión de expedientes, recopilación de datos en formato, captura de datos en tabla Excel. Análisis de variables mediante SPSS 17 para Windows. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística *T de Student*. Se consideró valor estadísticamente significativo $p < 0.05$.

Consideraciones éticas.

Previo a su realización, este estudio fue evaluado por el Comité Ética del Hospital Ángeles Lomas, y se llevó a cabo en apego a la Declaración de Helsinki respecto a la confidencialidad y privacidad de los datos, así como a lo que respecta a la inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados.

El presente estudio implicó riesgo nulo para la salud del recién nacido, ya que no precisa intervención sobre el paciente, es meramente observacional y consistió únicamente en llenado de formato anteriormente descrito.

En apego al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud en su fracción II.

Cronograma.

Elaboración del protocolo	Enero 2013-abril 2014			
Aprobación del protocolo		Abril –mayo 2013		
Recolección de datos		Junio 2013		
Análisis de datos			julio 014	
Entrega de tesis				agosto 2014

Resultados.

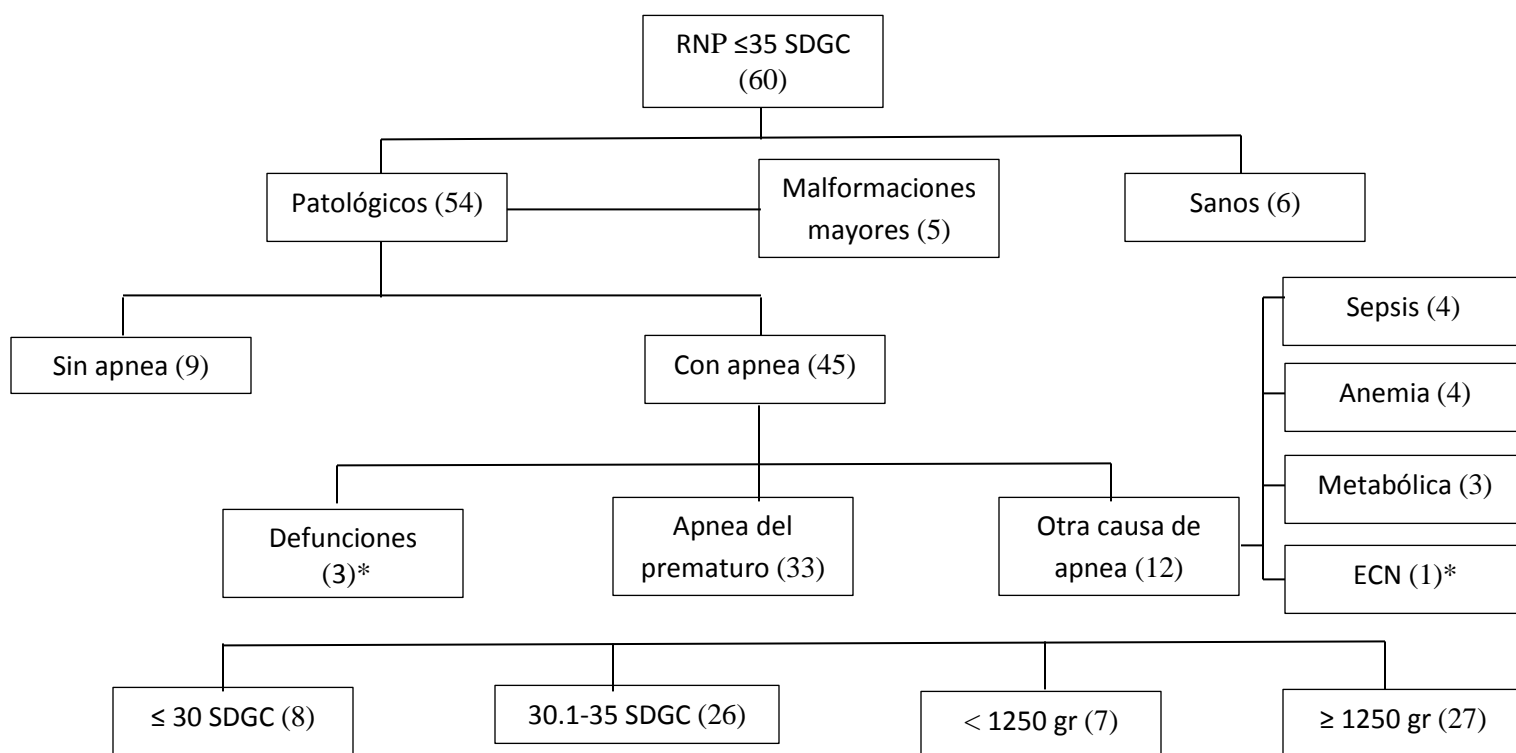


Figura 1. Esquema de selección de pacientes.

En total se analizaron 33 pacientes que recibieron alguna metilxantina como tratamiento y que cumplían con los criterios diagnósticos para apnea del prematuro, es decir, se excluyeron todos aquellos que tuvieran otra causa probable de apnea.

El promedio de las semanas de edad gestacional fue de 31.4 SDG, la menor reportada fue de 24.2 SDG y la mayor de 35 semanas.

De la totalidad de 33 pacientes, 24 fueron menores de 34 semanas de gestación, de ellos 15 prematuros recibieron inductores de madurez pulmonar, es decir solo el 62.5 % del total.

El peso promedio al nacer fue de 1525.9 gramos, el mayor fue de 2460 gramos y el menor 630 gramos.

Se observó que el citrato de cafeína si redujo el número de apneas en los 7 días posteriores al inicio del tratamiento, sin embargo, el valor de $p = 2.46$ (CI 0.2-2.0), por lo que no representa significancia estadística.

Discusión.

El citrato de cafeína es útil para el tratamiento de la apnea en el prematuro, sin embargo, aunque actualmente se encuentra estandarizado su uso, queda en el aire cuando esta indicado iniciarla y su dosificación de mantenimiento. No se conoce con exactitud si los extremadamente prematuros responden de la misma manera al tratamiento con cafeína, en relación a efectividad en la reducción del número de eventos de apneas y reducción en su severidad, así como en la presencia de eventos adversos, aun si se utilizan en las mismas dosis que en los niños de término.

En este estudio encontramos que la dosificación utilizada tanto para la cafeína como para aminofilina y teofilina se encuentra dentro de los estándares marcados por la literatura, con apego de todos los tratantes. La metilxantina más utilizada como tratamiento fue la cafeína, sin embargo, esto se modificó recientemente, a partir del 2010.

A pesar de que el objetivo principal fue evaluar la eficacia de citrato de cafeína, se introdujo también en la base de datos, los pacientes con otra metilxantinas diferente a cafeína como tratamiento, encontramos que a partir del año 2010 aproximadamente el 48.4% introdujo la cafeína como tratamiento profiláctico.

Se observó que el citrato de cafeína si redujo el número de apneas en los 7 días posteriores al inicio del tratamiento, sin embargo, el valor de $p = 2.46$, por lo que no representa significancia estadística.

Se comparó en el día 0 y 7 días después del inicio con cafeína, la existencia de efectos adversos relacionados más frecuentemente con las metilxantinas. Todos los

efectos adversos fueron tolerables y ninguno amerito la suspensión del medicamento. Entre los más frecuentemente reportados en la literatura se encontró

1. taquicardia; En este estudio no se encuentra significancia estadística entre el promedio de días con presencia de taquicardia previos al tratamiento y 7 días posteriores.
2. Intolerancia alimentaria. No hubo casos en los que se presentara distensión abdominal mayor a 2 cm, ni gasto biliar o sanguinolento, solo se reportaron casos en los que el paciente tuvo residuo y/o regurgitación, sin ser considerado como intolerancia alimentaria para fines de este estudio.
3. Enterocolitis necrosante. No hubo casos de enterocolitis en este grupo de pacientes estudiados, cabe mencionar que durante el período analizado hubo un solo caso de ECN que fue causa de defunción, motivo por el cual no se incluyó en el estudio, y como dato importante, no recibió tratamiento con citrato de cafeína.
4. Poliuria. Se encontró una uresis horaria promedio de 3.0 mLkg^h al inicio de la terapéutica, el 52 % de los pacientes tratados con cafeína presentaron poliuria, comparado con 30% que la presentaron uresis horaria mayor a 3.0 mLkg^d en los 7 días posteriores al inicio de la xantina. Lo que demuestra que el tratamiento con citrato de cafeína no incrementa la uresis horaria.
5. Hiperglicemia. El 34% de los pacientes que recibieron medicación con citrato de cafeína presentaron más de un evento de hiperglicemia durante el tratamiento.

Conclusión.

En conclusión, el régimen de dosis de cafeína 20 mg/kg/día como dosis de carga y 5-10 mg/kg/día como dosis de mantenimiento, redujo el promedio de apneas desde 3.3 en el día cero de tratamiento con cafeína hasta 1.6 eventos de apneas en los siguientes días de haberse instituido el tratamiento. Lo que sustenta la eficacia del tratamiento a pesar de no contar con valor estadísticamente significativo. Esto probablemente debido al tamaño de la muestra.

Además puede considerarse que citrato de cafeína es de uso seguros en el paciente neonato prematuro, encontrándose pocos efectos adversos atribuidos al uso del medicamento. En este estudio se analizaron muy pocos pacientes tratados con teofilina, por lo que no se puede asegurar que su uso no incremente los efectos adversos descritos en la literatura.

Recomendaciones.

La efectividad del tratamiento con metilxantinas en los recién nacidos prematuros extremos requiere de una evaluación más exhaustiva sobre su eficacia a dosis mayores del medicamento, ya que se han descrito en la literatura dosis de impregnación y mantenimiento mayores a las descritas en este estudio con mejor respuesta en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Poets CF. What are the main research findings during the last 5 years that have changed my approach to clinical practice? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F89–F92.
2. Dobson NR, Hunt CE, Caffeine Use in Neonat s: Indications, Pharmacokinetics, clinical Effects, Outcomes. Neoreviws Vol 14, No 11, 2013, 540-50
3. Spitzer AR. Evidence-Based Methylxanthine Use in the NICU. Clin Perinatol 39 2012, 137-48.)
4. Zhao J. González F. Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. Eur J Pediatr (2011) 170:1097-1105.
5. Miller HC, Behrle FC, Smull NW. Severe apnea and irregular respiratory rhythms among premature infants. pediatrics 1959;33:111-2.
6. Di Fiore J. Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques. Seminars in Neonatology (2004) 9, 195e203
7. Consensus Statement. National Institutes of Health consensus development conference on infantile anea and home monitoring, Set 29 to Oct 1, 1986. Pediatrics 1987; 79:292-9.
8. Reyes Torres R. Cordero González G. Alvarez Peña I. Apnea de la Prematurez. Perinatol Reprod Hum 2008; 22:279-89
9. Torres Martínez E. Gutierrez-Lasso A. Opciones terapéuticas actuales para la apnea de la prematuridad. Acta Pediatr Esp. 2009; 67 (5): 208-12
10. Satish M, Ramesh A, Jeevasankar M. Apnea in the Newborn. Indian Journal of Pediatrics. 2008; 75:57-61
11. Abu-Shaweesh J. Maturation of respiratory Reflex responses in the fetus and neonate Seminars in Neonatology (2004) 9, 169-180
12. Gauda E., McLemore G, Tolosa J, Marston-Nelson J, Kwak D. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. Seminars in Neonatology (2004) 9, 181e194
13. Miller M. Kiatchoosakun. Relationship between resiratory control and feeding in the developeing infant. Seminars in Neonatology (2004) 9,221-227.
14. Martin R. Abu-Shaweesh J. Baird T. Pathohsiologic Mecanism Underlying Apnea of Prematurity. Neoreviws Vol 3,4, 2002e59-65.
15. Sinha S., Donn S. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología, segunda edición, 2008. Pág 140.
16. Kattwinkel J. Aziz K. Colby C. Libro de Texto de Reanimación Neonatal. Sexta edición.2011.. Pág 53.
17. Baird T. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. Seminars in Neonatology (2004) 9, 205e211
18. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. Journal of Perinatology (2011) 31, 302–310.
19. Schmidt B, Doyle L, Barrington K, Solimano A. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N Engl J Med 2006;354:2112-21.
20. Concha Leon A. Michienzi K. Chang-Xing Ma. Serum Caffeine Concentrations in Preterm Neonates. AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2007: 39-47.
21. Gannong B. Theohylline or Caffeine: Which Is Best for Apnea of rematurity? Neonatal Network. (2000): 19: 33-36.
22. Charles B. Townsend S. Steer . Flenady V. Caffeine Citrate Treatment for Extremely Premature Infants with Apnea: Poulation Pharmacokinetics, Absolute Bioavailability, and Implications for Therapeutic Drug Monitoring. The Drug Monit. Volume 30, Num 6. 2008.
23. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants (Review). The Cochrane Library 2007, Issue 4.
24. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. Journal of Perinatology (2011) 31, 302–310.

25. Fischer, C.; Ferdynus, C.; Gouyon, J.B.; Semama, D.S. Doxapram and hypokalaemia in very preterm infants. Vol. 98 Nr. 5 Página: F416
26. Dani C, Bertini G. Pezzati M. Brain Hemodynamic Effects of Doxapram in Preterm Infants. *Biol Neonate* 2006;89:69–74.
27. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants (Review). *The Cochrane Library*. 2008, Issue 1.
28. Marlier L. Gaugler C. Messer J. Sensory stimulations for the treatment of idiopathic apneas of prematurity. *Arch Pediatr*. 2007 May;14(5):485-9. Epub 2007 Feb 22.
29. Edraki M1, Pourpulan H, Kargar M, Pishva N, Zare N, Montaseri H. Olfactory stimulation by vanillin prevents apnea in premature newborn infants. *Iran J Pediatr*. 2013 Jun;23(3):261-8.
30. Henderson-Smart DJ, Osborn DA. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm. *The Cochrane Library*. 2007, Issue 4.
31. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4.
32. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4.
33. O'Donnell, J.; Finer, N.N.; Rich, W.; Barshop, B.A.; Barrington, K.J.. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: A randomized, controlled trial, *Pediatrics*; 2002; Vol. 109 Nr. 4 Página: 622 - 626
34. Kumar M, Kabra NS, Paes B. Carnitine supplementation for preterm infants with recurrent apnea. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4.
35. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Library* 2007, Issue 4.
36. Maitre L. Stark A. Neuroprotection for Premature Infants? Another Perspective on Caffeine, *JAMA*, January 18, 2012—Vol 307, No. 3.
37. Tourneux . Cardot V, Museux N. Influence of Thermal drive on central sleep Apnea in preterm neonate. *Sleep* (2008) 31 (4): 549-556.
38. Lex W. Doyle, MD,1,2,3,7 Jeanie Cheong, MD,1,2 Rod W. Hunt, PhD. Caffeine and Brain Development in Very Preterm Infants. *ANN NEUROL* 2010;68:734–742.
39. Sihna S. Win T. Adjunctive Drug Therapies for Treatment of Respiratory Diseases in the Newborn. Based on Evidence or Habit?. *Ther Adv Resp Dis*. 2014;8 (2):53-62.
40. Golombek S. Consenso Clínico sobre ducto arterioso permeable. *An Pediatr*. 2008;69(5):454-81
41. Dobson N, Patel R. Smith B. Devon R. Clark J. Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and Timing of Therapy in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2014;164:992-8).
42. Schmidt B, Roberts R. Archimedes: does caffeine treatment for apnoea of prematurity improve neurodevelopmental outcome in later life? *Arch Dis Child* 2011 96: 784.
43. Sinha S. Tin W. Adjunctive drug therapies for treatment of respiratory diseases in the newborn: based on evidence or habit? *Ther Adv Respir Dis* 2014 8: 53