

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CAFEÍNA EN NEONATOS
PRETÉRMINO PARA EL DESTETE TEMPRANO DE VENTILACIÓN**

MECÁNICA

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala

Katherin Lisseth López Colop

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que la estudiante:

1. KATHERIN LISSETH LÓPEZ COLOP 201500695 3003177510101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CAFEÍNA EN NEONATOS
PRETÉRMINO PARA EL DESTETE TEMPRANO DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

Trabajo asesorado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara y revisado por el Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el doce de agosto del dos mil veintiuno



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD.
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. KATHERIN LISSETH LÓPEZ COLOP 201500695 3003177510101

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CAFEÍNA EN NEONATOS
PRETÉRMINO PARA EL DESTETE TEMPRANO DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el doce de agosto del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Magda Francisca Velásquez Tohom
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG

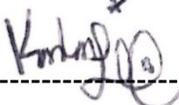
Guatemala, 12 de agosto del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dra. Velásquez:

Le informo que yo:

1. KATHERIN LISSETH LÓPEZ COLOP



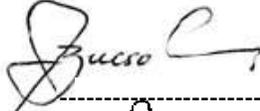
Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CAFEÍNA EN NEONATOS PRETÉRMINO
PARA EL DESTETE TEMPRANO DE VENTILACIÓN MECÁNICA**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

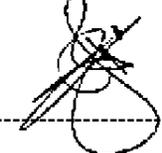
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Jaime Alberto Bueso Lara



Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

Revisor: Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández



Oliver Adrián Valiente Hernández MD. MSc.
Ginecología y Obstetricia
Colegiado No. 5,516

Reg. de personal 17,294

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIA

A todas las personas que han contribuido a mi formación personal y académica.
Gracias por estar y por su apoyo continuo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi familia.

A mi asesor, revisor y profesionales de la salud que
dedicaron su tiempo y conocimiento para contribuir a
la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE

Introducción	i
Planteamiento del problema.....	iv
Objetivos	v
Métodos y técnicas.....	vi
Contenido temático	
Capítulo 1. Cafeína.....	1
Capítulo 2. Uso de cafeína para la extubación de ventilación mecánica	14
Capítulo 3. Efectos adversos de la terapia con cafeína.....	32
Capítulo 4. Experiencia de la implementación de terapia con cafeína en Guatemala.....	36
Capítulo 5. Análisis	39
Conclusiones	42
Recomendaciones	44
Referencias bibliográficas.....	45
Anexos.....	56

PRÓLOGO

Según UNICEF, cerca de un tercio de la mortalidad en menores de cinco años se debe a causas perinatales, siendo la prematurez y el bajo peso al nacer parte de ella. Luego de las infecciones, los problemas respiratorios, que muchas veces requieren ventilación mecánica, aumentan el riesgo de muerte en este grupo etario.

La autora de esta monografía realizó una exhaustiva revisión bibliográfica, resaltando aspectos históricos del uso de las metilxantinas en neonatos, detallando la utilización terapéutica y preventiva de las mismas. Históricamente en nuestro medio hospitalario la aminofilina fue la primera en utilizarse en la apnea del prematuro, batallando con sus efectos adversos.

El propósito de este trabajo es presentar las ventajas y desventajas del uso de la cafeína en la extubación temprana de prematuros ventilados, con lo cual se reduce el tiempo de ese procedimiento invasivo y el uso de altas concentraciones de oxígeno.

Considero relevante la recomendación para el uso de cafeína endovenosa, ya que, en nuestro medio, por costos y disponibilidad, se privilegia su presentación oral, evidenciado por los comentarios del personal médico entrevistado.

Igualmente, este trabajo sirve de base para futuras investigaciones sobre el tema dada su alta morbilidad y mortalidad.

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

INTRODUCCIÓN

Las metilxantinas son drogas que se utilizan ampliamente y desde hace 20 años en neonatología. La cafeína es una metilxantina, que actúa sobre los receptores de adenosina, los cuales son producidos por las neuronas.^{10,11,13} y es el tratamiento farmacológico de elección para las apneas, por sus menores efectos adversos, menos taquicardia e intolerancia digestiva. Se realizaron en 1977 las primeras investigaciones en las cuales se observó su efectividad en dicha patología, especialmente en menores de 28 semanas.^{2,5,11} Su efecto radica en la estimulación del sistema respiratorio en el centro medular a través de aumentar la sensibilidad al dióxido de carbono y a una mejor contractilidad diafragmática.¹² La apnea de la prematuridad se define como la ausencia de respiración por un periodo de 15 a 20 segundos o más y se acompaña por una saturación de oxígeno menor o igual a 80% por más de 4 segundos y disminución de frecuencia cardiaca. Esto es más frecuente en los prematuros debido a un retraso en la mielinización.^{2,5 14} Actualmente, la cafeína es uno de los pocos fármacos aprobados por la FDA para neonatos, con una fuerte y sólida evidencia de eficacia y seguridad.¹⁴

Se ha visto que su uso también se asocia a una menor incidencia de broncodisplasia pulmonar, efectos favorables en la retinopatía del prematuro y en la persistencia del conducto arterioso.² El ensayo controlado multicéntrico, multinacional, aleatorio de Cafeína para la Apnea de la Prematuridad (CAP trial) realizado en 2006 en neonatos pretérmino, se aplicó a un grupo cafeína y a otro placebo. Demostró los beneficios en las patologías anteriormente mencionadas.⁵ Éste es uno de los múltiples ensayos clínicos que respaldan su uso en neonatos pretérmino, pero el más significativo, por ser el pionero. En este mismo ensayo se observó que la cafeína ayudaba a reducir los días de uso de oxígeno, la ventilación con presión positiva y endotraqueal. Aunque no se ha determinado qué mecanismo utiliza la cafeína para facilitar la extubación, se considera que podría relacionarse a su efecto de mejorar la fuerza respiratoria muscular.¹³ Ello es importante debido a que, ni la extubación ni el destete de ventilación mecánica en neonatos es sencilla, ya que algunos permanecen por largo tiempo intubados.¹⁴

En los neonatos en estado crítico y prematuros, la ventilación mecánica es una herramienta fundamental; el 75% de los pacientes admitidos a terapia intensiva neonatal tiene insuficiencia respiratoria. La asistencia ventilatoria ha permitido la sobrevivencia de estos pacientes.¹⁷ En los prematuros y en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la inmadurez de sus órganos y sistemas constituyen un indicador de soporte ventilatorio.¹⁶ La flexibilidad aumentada de la pared torácica de los neonatos por las costillas blandas y no calcificadas, aumenta el trabajo

respiratorio; el diafragma tiene menos fibras musculares tipo I, por lo que el mecanismo de contracción es menos eficiente y se fatiga más rápidamente. Lo anterior los hace más propensos al fallo de extubación, y se ha demostrado que la edad gestacional es el mejor predictor.²⁸ Estas son razones por las cuales, es importante encontrar algún método o fármaco que facilite este proceso y mejore la sobrevida de los pacientes.

A pesar de que la terapia con cafeína es prometedora para el destete de ventilación mecánica aún no existe un consenso establecido para las estrategias, dosis y tiempo de terapia. Sin embargo, si se ha determinado que la forma más segura en neonatos es el citrato de cafeína.³⁰ La presente investigación documental tiene como objetivo describir la eficacia y seguridad del uso de cafeína en recién nacidos prematuros a través de describir si existe disminución clínica de los episodios de apnea y tiempo de requerimiento ventilatorio, establecer la dosis y tiempo terapéutico eficaces y seguros y finalmente, enumerar los efectos adversos más frecuentes derivados del uso de dicha terapia. En Guatemala no se cuentan con datos que reafirmen estas aseveraciones planteadas en otros estudios internacionales, por lo que se requiere más evidencia científica para establecer un protocolo que guíe el manejo de la cafeína en los hospitales nacionales. Por consiguiente, es importante realizar estudios que apoyen esta causa. Estos datos obtenidos pueden servir de base para la realización de futuras investigaciones que logren establecer una asociación estadísticamente significativa entre la edad gestacional de nacimiento y la mejor respuesta al tratamiento con cafeína. A largo plazo contribuiría a la reducción de estancia hospitalaria de los neonatos, reduciendo los costos que conlleva y optimizando el espacio que se maneja en los intensivos neonatales.

La metodología del estudio se realizó mediante una revisión documental, empleando un enfoque cuantitativo, ya que su finalidad fue explicar y describir de una forma deductiva y objetiva. Es una monografía de compilación, de diseño descriptivo. Se recopiló información de literatura científica a nivel mundial de los últimos 15 años. Además, debido a que en Guatemala no existe evidencia escrita sobre este tema, se entrevistó a dos neonatólogos quienes orientaron acerca de cómo usan ellos la cafeína en el destete de neonatos en Guatemala. Se utilizaron descriptores en ciencias de salud (DesC) y encabezados de temas médicos (MeSH) también conceptos claves como: apnea, cafeína, terapia, recién nacido prematuro, respiración artificial, así como datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en las diferentes fuentes de información acerca del uso de cafeína con el propósito de destete temprano de ventilación mecánica. La síntesis de información se realizó mediante la toma de notas electrónicas registrando de manera clara, breve y con carácter interpretativo. Esta investigación se divide en capítulos para facilitar la comprensión del lector los cuales abarcan la cafeína su farmacocinética, farmacodinamia e

indicaciones de uso en neonatos; su uso para la extubación de ventilación mecánica; los efectos adversos de la terapia con cafeína y la experiencia de la implementación de terapia con cafeína en Guatemala. En la medida en que la medicina se mantenga a la vanguardia, a través de investigaciones o estudios, será de mayor provecho para los pacientes; la finalidad del campo médico es contribuir a preservar la salud brindando información y herramientas que la mantengan o ayuden a recuperarla sin dar margen o evitando al máximo las complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de apnea en el prematuro varía según su edad gestacional, desde 7% en los nacidos entre las 34 y 35 semanas hasta 100% en los nacidos antes de las 29 semanas.¹ Las metilxantinas han sido el pilar en el tratamiento de la apnea, sin embargo, la cafeína tiene ventajas al tener una vida media más prolongada y no requerir monitoreo de niveles plasmáticos,¹ además previene la displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, reducción de la falla de extubación y neuroprotección.² Los prematuros tratados con cafeína son retirados una semana antes de la ventilación mecánica, CPAP u oxígeno en comparación con los no tratados.^{5,6} Existe incertidumbre del efecto a largo plazo de su uso por el daño que tiene sobre el tejido nervioso, el aumento en el consumo de oxígeno y posiblemente retardo del crecimiento.³

El éxito de la extubación programada aumenta con la administración de cafeína en las 24 horas previas en neonatos <30 semanas de gestación y en la mayoría de 30 a 32 semanas; el tratamiento debe continuarse 6 días tras la retirada del tubo.⁴ Igualmente se ha observado que previene dicha falla cuando se administra en las primeras 6 horas posteriores a una extubación no programada.² El efecto de la cafeína es mayor a dosis altas; su administración a 20 mg/kg produjo 15% de falla en la extubación, comparada con 29% con dosis de 5 mg/kg. Este aumento no incrementa los efectos secundarios. Los neonatos más beneficiados son los <28 semanas, observándose además una disminución de los días de ventilación.²

En Guatemala se requieren estudios que apoyen dicha terapia y desarrollar protocolos para el uso de cafeína que permitan el destete temprano de ventilación mecánica, requiriendo inicialmente revisiones bibliográficas que sirvan de base para la realización de esos estudios. La presente monografía contribuye en este sentido, pues buscó responder la siguiente pregunta general de investigación, ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cafeína en recién nacidos prematuros para prevenir y tratar la apnea con el propósito del destete temprano de ventilación mecánica?

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la eficacia y seguridad del uso de cafeína en recién nacidos prematuros para tratar la apnea con el propósito del destete temprano de ventilación mecánica.

Objetivos específicos

1. Describir la farmacocinética y farmacodinamia de la cafeína.
2. Describir si existe disminución clínica de los episodios de apnea y tiempo de requerimiento ventilatorio con el uso de cafeína.
3. Establecer la dosis y tiempo terapéutico eficaces y seguros para disminuir el tiempo de ventilación mecánica y prevenir la reintubación.
4. Enumerar los efectos adversos inmediatos más frecuentes derivados del uso del tratamiento de acuerdo a su clasificación.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Es una monografía de compilación y de diseño descriptivo, ya que se obtuvo información a través de una investigación documental. Además, se recopiló literatura científica de los últimos 15 años para establecer la eficacia y seguridad del uso de cafeína en recién nacidos prematuros para el destete de ventilación mecánica. Para lograr este fin, se describió la farmacocinética y farmacodinamia de la cafeína, así como la dosis y tiempo terapéutico eficaces y seguros necesarios para disminuir el tiempo de soporte ventilatorio en neonatos y finalmente, los efectos adversos derivados de esta terapia.

Se utilizaron diferentes Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH) y conectores lógicos, (ver anexo 1) para poder realizar la búsqueda de literatura científica. Así como información de artículos médicos y estudios como ensayos de asignación aleatoria, estudios de cohorte, casos y controles, también reporte de casos, descriptivos, de correlación, revisiones sistemáticas, libros y documentos. (Ver Anexo 2) Con respecto a las fuentes de información se revisaron artículos científicos publicados en Scielo, NEJM, Elsevier; así como en revistas científicas de neonatología y neumología pediátrica en formato electrónico. Así mismo se utilizaron libros de consulta tesis y libros de consulta que contenían los datos relacionados el uso de la cafeína en neonatos pretérmino. Se utilizaron los buscadores PUBmed, Hinari, Google Scholar, Bireme, Scielo. Se incluyeron referencias en español e inglés limitándose a publicaciones de 15 años atrás.

Dicha información obtenida en las diferentes bibliografías fue evaluada exhaustivamente, se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y que aportaban información pertinente. Por tanto, se empleó un enfoque cuantitativo mediante la exploración, estructuración, descripción, compresión y vínculo de todos los resultados obtenidos en las bibliografías consultadas, eligiendo aquella información específica y de contenido valioso que permitió la generación de la respuesta a la interrogante principal. Además, se realizaron entrevistas a dos neonatólogos, para indicar y orientar sobre el uso que se le da a la cafeína para el propósito del destete temprano de ventilación mecánica en Guatemala, a nivel de unidades neonatales en hospitales del país. Lo cual, enriqueció la información obtenida y permitirá el desarrollo de más investigaciones sobre este tema en el país.

CAPÍTULO 1. CAFEÍNA

- **Farmacocinética**
- **Farmacodinamia**
- **Indicaciones de uso en neonatos**

En el presente capítulo se realiza una descripción de la farmacocinética y farmacodinamia de la cafeína, así como de las indicaciones de su uso en neonatos. La principal indicación terapéutica de la cafeína es en el tratamiento de los episodios de apnea en los recién nacidos prematuros.² Actualmente, se estudia su uso para otros fines, tales como el destete temprano de ventilación mecánica debido a que es un estimulante potente de la actividad del centro respiratorio y mejora la contractilidad diafragmática.

1.1 Farmacodinamia

La cafeína es una metilxantina, grupo de alcaloides estimulantes del sistema nervioso central, que fue descubierta en 1820 y proviene de plantas de amplia distribución en el mundo, como son el cacao, café y el té, por mencionar algunas; aunque también puede producirse artificialmente.^{10,11} Su estructura química de xantina, dioxipurina, fue descrita en la última década del siglo XIX.^{10,13} Al pertenecer a la familia de metilxantinas su solubilidad en agua es baja y aumenta al formar complejos, tal el caso del benzoato de sodio para crear fármacos inyectables solubles, los cuales al ingresar al cuerpo humano se disocian y permiten obtener las sustancias puras.¹¹

Los efectos de la cafeína sobre los receptores de adenosina, la cual es producida por las neuronas para inhibir el sistema nervioso central en eventos de hipoxia, fueron reconocidos hasta 1981.^{10,13} Actúa en los receptores A1 y A2 que se encuentran distribuidos en el cerebro, corazón, vasos sanguíneos, riñones, sistema respiratorio y sistema gastrointestinal.² En la apnea, su efecto farmacológico radica en la estimulación del sistema respiratorio en el centro medular, lo cual logra a través de aumentar la sensibilidad al dióxido de carbono y a una mejor contractilidad diafragmática.¹²

A nivel renal aumenta la diuresis, aumenta la secreción de catecolaminas, aumenta la tasa metabólica, estimula el músculo cardíaco y relaja el músculo liso. Esto causa que la frecuencia y el gasto cardíaco aumentan mientras la resistencia vascular periférica disminuye.^{11,12,13} El efecto biológico de la cafeína no solo es resultado de su acción sobre los

receptores de adenosina sino sobre las fosfodiesterasas, canales de calcio receptores GABA y otras moléculas.^{3,10} El primer efecto bioquímico descrito fue la inhibición de la fosfodiesterasa, una enzima que cataliza la degradación de adenosina 3,5 fosfato cíclica.²

En cuanto a los receptores de adenosina, fue hasta en 1978 que se postuló la existencia de dos clases de estos: A1, que son inhibitorios de adenilciclase; y A2, estimulantes de adenilciclase. Éstos últimos se pueden dividir en A2a, en la que los agonistas poseen una alta afinidad, y A2b, donde los agonistas poseen una afinidad baja.^{10,13} Sin embargo en 1992 se descubrió una tercera clase, A3, el cual es inhibitorio de adenilciclase y también estimula la fosfolipasa C, lo cual estimula la señal de calcio por medio del origen de inositol trifosfato.^{2,10} La cafeína actúa inhibiendo los receptores A1, A2a y A2b, pero tiene baja afinidad por los receptores A3; su efecto antinociceptivo, acción de bloquear la detección de un estímulo dañino por las neuronas sensoriales, se debe a la inhibición de los receptores A2a y A2b.^{10,13}

Todas las metilxantinas inhiben competitivamente a la fosfodiesterasa, en forma débil. La cafeína, por lo tanto, al pertenecer a este grupo, inhibe la fosfodiesterasa con el aumento del efecto y de la duración de la acción del AMPc intracelular; consecuentemente, aumenta la liberación de catecolaminas.¹⁰ La cafeína activa los canales de calcio sensibles a rianodina que se encuentran en el retículo endoplásmico y sarcoplásmico, lo cual causa la liberación de calcio intracelular. Sin embargo, in vivo no se da esto, ya que se requieren de concentraciones mayores a las terapéuticas para que se produzca este efecto.¹⁰ La cafeína actúa bloqueando los receptores GABA, sin embargo, las concentraciones de cafeína necesarias para causar este efecto son mucho mayores a las terapéuticas y a las de la dieta habitual.¹⁰

Las metilxantinas son sustancias que se utilizan en neonatología desde hace más de 20 años, la cafeína es la droga de elección para el tratamiento farmacológico de las apneas.¹¹ Lo anterior debido a que, en neonatos, se ha visto que estimula el centro respiratorio, aumenta, tanto la ventilación por minuto, como la respuesta del paciente a la hipercapnia, además produce incremento del tono del músculo esquelético, descenso de la fatiga del diafragma y elevación del consumo de oxígeno.⁸ Por lo último, se ha propuesto que pudiera tener una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora.

Existen efectos en los diferentes sistemas del cuerpo, como se mencionaron anteriormente, sin embargo, existen efectos específicos en los neonatos que se describen a continuación:

- Renales:

Posee un efecto diurético debido a su efecto antagónico en los receptores de adenosina A1 y A2a, aunque no altera las concentraciones de sodio, potasio, calcio y fósforo en sangre. Por lo cual ha sido utilizada para tratar la Insuficiencia cardiaca congestiva.^{10,11} En el neonato se observa un aumento en la eliminación de calcio y disminución de la creatinina, aunque a dosis adecuadas el efecto es mínimo.¹¹

- Respiratorios:

Es ampliamente utilizada para tratar la apnea que ocurre en los recién nacidos prematuros.¹¹ Mejora la oxigenación disminuyendo los episodios de hipoxia.¹⁰

- Cardiovasculares:

Es inotrópica y cronotrópica por lo cual produce taquicardia; en los neonatos se observa variabilidad de la frecuencia cardiaca y aún más en aquellos con comorbilidades. También produce cierta disminución en la resistencia vascular periférica, pero al ser impredecible su absorción y distribución se documentaron casos de toxicidad cardiaca y en el sistema nervioso central, por lo que ya no se utiliza como agente inotrópico.¹¹

- Sistema nervioso central:

Se ha documentado que disminuye la velocidad del flujo cerebral, por lo que se ha estudiado su implicación en hemorragia cerebral y en la leucomalacia periventricular. Se han realizado estudios para determinar la disminución de la velocidad en el flujo de la carótida interna y en la arteria cerebral anterior, pero no se evidenció disminución luego de aplicar cafeína pura a 25mg/kg vía oral, ni a dosis más bajas.¹¹

- Gastrointestinales:

Actúa sobre el esfínter gastroesofágico disminuyendo su presión por lo que se ha visto un aumento en la duración del reflujo gastroesofágico en neonatos, sin embargo, éste mejora luego de suspender el medicamento. A pesar de que se asocia a disminución del flujo mesentérico, se descarta su asociación con enterocolitis necrotizante. Por otro lado, aumenta la secreción gástrica.¹¹

- Músculo liso:

Relajan el músculo liso, específicamente los bronquios. Sin embargo, de las metilxantinas la más efectiva para esto es la teofilina.¹¹

- Conducto arterioso:

En el estudio Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) se encontró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia del conductor arterioso y en la ligadura quirúrgica del mismo en el grupo que utilizó cafeína. Lo cual podría explicarse por su efecto diurético y vasoconstrictor. A pesar de esto, hacen falta más estudios para dar una recomendación segura.¹¹

- Sobre el crecimiento y metabolismo:

Los recién nacidos prematuros con edades gestacionales entre 28 a 33 semanas tratados con cafeína, presentan un mayor consumo de oxígeno y energía, lo cual causa pobre ganancia de peso.^{2,13} Se documentó que esto sucede durante las primeras 3 semanas de tratamiento con cafeína, a mayor dosis, mayor el tiempo que se requiere para recuperar el peso al nacer.^{2,13}

Se demostró que la pérdida de peso es solo temporal, ya que, al dar seguimiento a los pacientes tratados con el fármaco, su peso era normal a los 18 y 21 meses.¹³ La administración de cafeína disminuye la sensibilidad a la insulina y deteriora la tolerancia a la glucosa, lo cual puede ser resultado de la elevación de la adrenalina en el plasma.²

- Sobre la inflamación:

Debido a que los receptores de adenosina se encuentran en las células que intervienen en los procesos inflamatorios y en las células del sistema inmunitario, el bloqueo de estos receptores puede generar un efecto proinflamatorio o un efecto antiinflamatorio, lo cual depende del subtipo de receptor que se estimule.²

A una dosis terapéutica de 10 a 20mg/kg/día, la cafeína tiene un efecto antiinflamatorio a través de la reducción de citocinas como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el incremento de interleucina 10.¹³ Sin embargo a dosis terapéuticas más elevadas de 20mg/kg/día produce un efecto proinflamatorio.^{2,13}

En adultos además se observó un efecto antidepresivo, ansiolítico, neuroprotector y un fármaco que mejora la función cognitiva. Se estudia si el bloqueo de los receptores A2a puede ser de valor en la prevención de la cirrosis hepática.¹⁰

1.2 Farmacocinética

En adultos después de la administración por vía oral, la concentración plasmática máxima se da entre 30 minutos a 2 horas, tiempo que puede ser prolongado por la ingesta de alimentos. Es absorbida por el tracto gastrointestinal, lo que le da una biodisponibilidad del 100%.¹¹ Su afinidad con la albumina es de 10 a 35% y su volumen de distribución es de 0.6 a 0.7 litros por kilogramo. Atraviesa las membranas celulares, la barrera hematoencefálica y placentaria, lo cual le permite alcanzar grandes concentraciones en todo en el cuerpo incluso en el cerebro.

Se ha observado que las variaciones en el metabolismo como polimorfismo genético, inducción e inhibición metabólica del citocromo P450, el peso y talla, y la existencia de hepatopatía, influyen en las diferentes concentraciones plasmáticas de cafeína que se han documentado.¹⁰ La subfamilia CYP1A2 de la isoenzima citocromo P450, el 95% de la cafeína se metaboliza por desmetilación, transformándola en paraxantina en un 85%, teobromina en un 10% y teofilina en un 5%. Solamente el 1% o 2% de la dosis ingerida se expulsa sin alteración en la orina. En adultos la vida media de eliminación es de 3 a 5 horas y sus metabolitos son expulsados por la orina, aunque en los fumadores y en los que no toman café la vida media es dos veces mayor. La cafeína se secreta en la leche materna, saliva, bilis y semen.¹⁰

En los neonatos la farmacodinamia varía respecto de la de los adultos y se puede dividir en los siguientes pasos:

1.2.1 Absorción:

Se absorbe por vía gastrointestinal, alcanzando su máxima concentración a las 2 horas de su administración. Al igual que en el adulto la cinética plasmática puede ser influenciada por la dosis y la presencia de alimentos. La fracción ligada a proteínas es entre 10% al 30%. Luego de su administración llega rápidamente a la circulación cerebral.^{2,11} Debido a que la cafeína está disponible como citrato de cafeína, su componente activo es solo el 50% de la dosis total, lo cual es importante para tomar en cuenta en la dosificación.¹²

1.2.2 Metabolismo:

El citocromo P450 es el encargado de la biotransformación de la cafeína.¹² Este sistema madura progresivamente con la edad gestacional, por lo que los recién nacidos tienen un metabolismo lento debido al déficit madurativo de la biotransformación hepática.^{2,11} La vida media plasmática y el índice de eliminación alcanzan los valores adultos entre los 3 y 4.5 meses de vida.^{3,11}

1.2.3 Eliminación:

Es lentamente eliminada por la orina, muchas horas después de haber sido administrada.^{2,11} Si existe falla hepática, colestasis o falla renal, se incrementa la eliminación de la cafeína. Se ha demostrado que no existe acumulación de sus metabolitos o del fármaco en el organismo. La excreción fecal es una ruta de eliminación menor en la cual solo se recupera del 2 al 5% de la dosis administrada.² Se han realizado varias investigaciones, las cuales establecieron que la edad postconcepcional y la nutrición parenteral influyen en la depuración de la cafeína, por lo cual se debe vigilar estrictamente las concentraciones en los recién nacidos con edades gestacionales menores.¹¹

1.2.4 Vida media:

En los neonatos prematuros se reporta que la vida media plasmática es de 65 hasta 100 horas comparados con la vida media de 3 a 6 horas en adultos. Esto se modifica según la edad gestacional posnatal.^{2,11}

Otros estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros establecen que la vida media de la cafeína se prolonga a 102.9 ± 17.9 horas y permanece prolongada hasta las 38 semanas de gestación, lo cual confirma el déficit de maduración de biotransformación hepática.¹⁰ Debido a su vida media larga, la administración del fármaco se puede hacer solamente una vez al día, lo cual representa una ventaja respecto de otras metilxantinas.^{2,5,11}

1.2.5 Interacciones farmacológicas:

La cafeína dentro del organismo se transforma en teofilina y viceversa; es por esto, que no deben administrarse en forma simultánea. Algunos fármacos que disminuyen su eliminación son la cimetidina, ketoconazol y los que incrementan su eliminación son el fenobarbital y la fenitoína. Además, al asociar la administración con antagonistas de H₂ o inhibidores de la bomba de protones, se aumenta el riesgo de enterocolitis necrotizante al facilitar el sobrecrecimiento bacteriano⁽⁷⁾ Las quinolonas especialmente ciprofloxacina y ofloxacino, los inhibidores de la CYP1A2 como el ketoconazol y fluvoxamina potencian el efecto tóxico de la cafeína.¹¹ La cafeína puede reducir los efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepinas y barbitúricos, también aumenta la absorción y biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetilsalicílico y ergotamina.¹¹

1.2.6 Monitorización de niveles plasmáticos de cafeína:

Se vigilan las concentraciones plasmáticas de cafeína en:

- Prematuros menores de 28 semanas de gestación o con un peso menor de 1,000 gramos que reciben nutrición parenteral.
- Prematuros con insuficiencia hepática o renal
- Prematuros con trastornos convulsivos.
- Prematuros con cardiopatía conocida.
- Prematuros con medicación que afecte al metabolismo de la cafeína.
- Prematuros con madres que consuman una gran cantidad de cafeína previo al parto.
- Prematuros que hayan recibido tratamiento previo con teofilina.

Para vigilar la concentración se extrae una muestra antes de la administración y 2 a 4 horas después de la misma. Las concentraciones deben mantenerse entre 5-30mg/l, se consideran seguros niveles inferiores a 40mg/l. Los niveles tóxicos son los superiores a 40-50mg/l. Estas dosis se han visto asociadas a disminución de flujo renal o intestinal. La monitorización debe durar todo el tratamiento; las dosis deben ajustarse en los pacientes con alteración de la función renal o hepática.⁷

1.2.7 Manifestaciones tóxicas de la cafeína en neonatos:

Taquicardia sinusal, hipertensión, sudoración, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y trastornos metabólicos.⁷

1.2.8 Cuidados de los pacientes que reciben cafeína:

- Realizar monitorización continua de la frecuencia cardíaca, si se mantiene por encima de 180 latidos por minuto se debe suspender transitoriamente la administración.
- Controlar la glicemia, ya que la cafeína puede aumentar las concentraciones de glucosa en sangre por el aumento en la glucogenólisis.
- Controlar la función renal, ya que aumenta el flujo sanguíneo, la filtración glomerular y el ritmo diurético.

- Controlar el peso y curva de crecimiento, ya que tiene efectos sobre la termorregulación y consumo de oxígeno.
- Vigilar por reflujo y colocar en posición antirreflujo.⁷

1.3 Indicaciones de uso en neonatos

La cafeína es uno de los fármacos de mayor uso en neonatología. Se utiliza desde 1977 principalmente en prematuros con apnea, año en el cual se publicaron los resultados de las primeras investigaciones donde se vio su efectividad en esta patología, en especial en menores de 28 semanas.^{2,5} También se recomienda en las formas leves de enfermedad crónica pulmonar y su uso se ha asociado a una menor incidencia de broncodisplasia pulmonar. En comparación con otras metilxantinas como la teofilina, representa una ventaja al dar menos taquicardia e intolerancia digestiva.⁸ Al ser un estimulante potente de la actividad del centro respiratorio, se ha demostrado que tiene implicaciones en la prevención del fallo de extubación.⁹

Además de esto, se ha identificado efectos favorables en la retinopatía del prematuro, y en la persistencia del conducto arterioso.² Un estudio realizado en 2007 en Nueva York demostró que la cafeína disminuye el riesgo de apnea de la prematuridad en un 25%, también previene la falla de extubación en un 27% y la incidencia de broncodisplasia pulmonar en 10%.² Se discute si puede tener efectos en el neurodesarrollo y neuroprotección, ya que algunos estudios se contradicen en los resultados.^{2,13}

Las indicaciones terapéuticas de su uso en neonatología son:

1.3.1 Apnea de la prematuridad

La principal indicación terapéutica de la cafeína es en el tratamiento de los episodios de apnea en los recién nacidos prematuros.² Esta patología se define como la ausencia de respiración por un periodo de 15 a 20 segundos o más, acompañado de disminución de la saturación de oxígeno, menor o igual a 80% por más de 4 segundos. Puede estar acompañado de la disminución de frecuencia cardíaca, la cual disminuye dos tercios del ritmo basal por más de 4 segundos, la cual parece estar relacionada a la inmadurez del sistema nervioso central de los recién nacidos prematuros, más específicamente a un retraso en la mielinización.^{2,8}

Existen tres tipos de apnea:

- Centrales: representan 10-25% de los casos, se manifiestan con ausencia de flujo en la vía aérea y de movimientos respiratorios. En recién nacidos pretérmino hay una

escasa respuesta del centro respiratorio al dióxido de carbono, y respuesta paradójica a la hipoxia que produce apnea en lugar de hiperventilación.^{2,8,11}

- Obstructiva: que corresponden del 10-25% de los casos, se produce por una obstrucción de los tejidos blandos hipofaríngeos, flexión del cuello, oclusión nasal o cierre laríngeo, con contracción de los músculos respiratorios. Su origen se explica como consecuencia de una exageración del reflejo protector de la vía aérea.^{2,8,11}
- Mixta: representa del 50-75% de los casos. En este tipo se presenta una fase central y una fase obstructiva en un mismo episodio de apnea.^{2,11} Cesa la respiración, por lo general al final de la espiración, sin alcanzar el intercambio respiratorio, lo cual indica obstrucción en la vía aérea. También hay un colapso de los tejidos blandos de la faringe, más cuando el cuello está en flexión.⁸

La frecuencia de la apnea aumenta durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos), paradójicamente el movimiento del tórax es común durante el sueño activo y puede causar la caída de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) porque la respiración y la inhibición del tono muscular faríngeo durante el sueño activo puede contribuir al colapso de la vía aérea y a la apnea obstructiva.⁸ El neonato a término y el prematuro duermen el 80% del día y el sueño REM del prematuro es mayor del 50%.

La apnea se relaciona de forma inversamente proporcional con la edad gestacional de nacimiento: en los recién nacidos con edad gestacional de 34-35 semanas, ocurre en el 7%; en los de 32-33 semanas 15%; 54% en los nacidos entre 30-31 semanas y casi en la totalidad nacidos con menos de 29 semanas de gestación o un peso menor de 1000g.² Son factores de riesgo: temperatura ambiental elevada, mantener al neonato en decúbito supino con el cuello flexionado, antecedente de asfixia e incoordinación faríngea, secreción en las vías aéreas y estar bajo ventilación mecánica.⁸

1.3.1.1 Tratamiento farmacológico:

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de metilxantinas, la cafeína constituye el tratamiento de elección.¹¹ Debido a que es un fármaco seguro, de mayor facilidad de administración, produce niveles más estables y se tolera mejor que la teofilina, ya que produce menos taquicardia e intolerancia digestiva e hiperactividad. Se ha demostrado que reduce con mayor prontitud la necesidad de oxígeno suplementario, mejora la distensibilidad del sistema respiratorio y la actividad del reflejo de Hering Breuer, un reflejo mediado por una adaptación de los receptores de estiramiento de inspiración.⁸

El mecanismo por el cual se produce liberación de adenosina, es secundario al aumento de la degradación de ATP, secundario al incremento del metabolismo celular; lo cual, produce aumento de la respuesta de los quimiorreceptores de dióxido de carbono, aumento de la contractilidad de los músculos respiratorios, disminución de la fatiga del diafragma.¹¹

Publicaciones en la Biblioteca de Cochrane señalan que el empleo de metilxantinas es efectivo en disminuir la frecuencia de episodios de apnea.² A pesar de los beneficios, puede producirse un aumento de la tasa metabólica y esto causar disminución en el peso. Algunos estudios publicados en el New England Journal of Medicine, muestran que el tratamiento de la apnea del prematuro tendría un efecto protector del neurodesarrollo y la conservación del desarrollo cognitivo del recién nacido pretérmino.¹¹

El ensayo controlado multicéntrico, multinacional, aleatorio de Cafeína para la Apnea de la Prematuridad (CAP trial) realizado en 2006, en neonatos pretérmino a quien se les aplicó cafeína o placebo, mostró beneficios significativos de este fármaco en los neonatos. En la actualidad, el citrato de cafeína es uno de los pocos fármacos aprobados por la FDA para neonatos, con una fuerte y sólida evidencia de eficacia y seguridad.¹⁴ También se ha encontrado de utilidad en otras causas de apnea como la apnea posquirúrgica, apnea relacionada a la anestesia general, apneas por infecciones virales y apneas asociadas a eventos peligrosos para la vida.¹³

1.3.1.2 Pronóstico:

Si la apnea inicia después de la segunda semana de vida de un prematuro, sin antecedentes de enfermedad o en un neonato a término de cualquier edad, se considera un evento crítico, sin embargo, casi la mayoría de prematuros deja de realizar pausas de apnea cuando llegan a una edad equivalente a las 37 semanas de gestación. El pronóstico es bueno a menos de presentar apnea severa, recurrente, refractaria al tratamiento y concomitante a hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad.⁸

1.3.2 Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (BDP) es la secuela crónica más común en los neonatos de bajo peso al nacer ventilados mecánicamente.¹⁴ Es definida como la necesidad de oxígeno suplementario a una edad postgestacional de 36 semanas o 28 días postnatales.^{6,15} Tiene una incidencia del 20% al 40% en recién nacidos con un peso menor a 1500 gramos y en menores de 1000g es del 40 al 60%.¹⁵

1.3.2.1 Patogénesis

Tiene un origen multifactorial, pero la prematurez es un factor de riesgo decisivo. Según un estudio de Bhering y otros autores encontraron que una edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta 4 veces más, la ventilación mecánica por más de dos días es un factor determinante; ya que si se evita se reduce el riesgo de DBP en un 95%. Por otro lado, la persistencia del conducto arterioso en la primera semana de vida aumenta 3.9 veces el riesgo y la pérdida de más del 15% del peso corporal a los siete días de vida aumenta el riesgo casi tres veces.¹⁵

1.3.2.2 Patología:

La lesión que se veía en los niños antes del uso de surfactante conocida como BDP clásica hay inflamación de la vía aérea, hipertrofia del músculo liso y fibrosis del parénquima. En la lesión nueva se observa menos fibrosis e hipertrofia del músculo liso, pero hay metaplasia epitelial y reducción del lecho vascular pulmonar.¹⁵

1.3.2.3 Tratamiento con cafeína:

La cafeína ha mostrado reducir la incidencia de displasia broncopulmonar en neonatos pretérmino. Aparte de la vitamina A, la cafeína es el único fármaco con una gran evidencia que la recomienda como tratamiento preventivo en la displasia broncopulmonar en los prematuros.⁶ El efecto protector de la cafeína sobre la DBP se basa en el bloqueo de los receptores de adenosina A₂, los cuales modulan la permeabilidad capilar, la inflamación y remodelación pulmonar y también mejorar la función pulmonar a través de incrementar la función de los centros respiratorios y la actividad diafragmática.² El ensayo CAP también demostró que las tasas de BDP fueron significativamente más bajas en el grupo tratado con cafeína (36.3%) en comparación con el grupo control o placebo (43.2%).¹⁴

Por otro lado, un estudio realizado en 2006 a 2007, por Schmidt y colaboradores, con 2006 neonatos con pesos entre 500 a 1250 gramos, en los cuales se utilizó durante los primeros 10 días cafeína o placebo, según el grupo perteneciente, determinó que la cafeína reducía la incidencia de displasia broncopulmonar en aquellos con peso extremadamente bajo al nacer. El grupo que utilizó el fármaco tenía una incidencia del 36.3% comparado con el 47% de los que utilizaron placebo. ^{2,6} Se recomendó iniciar el tratamiento en los primeros días de vida para evidenciar más los beneficios. A pesar de esto, la dosis exacta, tiempo y el tiempo de inicio de la terapia con cafeína no ha sido definida, pero se espera mayor evidencia científica en el futuro.¹³

1.2.3 Persistencia del conducto arterioso

Se asocia con diferentes morbilidades neonatales como displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, enterocolitis y entre otras. Estadísticamente, más del 60% de los neonatos prematuros con peso menor de 1000 gramos tienen persistencia del conducto arterioso.^{2,14} Las metilxantinas aumentan la frecuencia cardiaca, disminuyen los episodios de variabilidad en el retomo cardiaco, aumentan el volumen de latido y la presión arterial. Su efecto sobre el cierre del conducto arterioso se debe al antagonismo en la actividad de las prostaglandinas y en su efecto diurético.^{2,11}

En el ensayo CAP, se demostró que el grupo que utilizó cafeína tenía una menor necesidad de cierre farmacológico del conducto arterioso en comparación con el grupo placebo, 29% respecto del 38%, con un valor $p < 0.001$. También una menor necesidad del cierre quirúrgico, comparado 4.5% respecto del 12.6% del grupo placebo.^{2,13,14} Otros estudios mostraron que el uso de cafeína temprano estaba asociado a menores intervenciones para el cierre del conducto arterioso comparado con el uso de cafeína tardío.¹³

1.2.4 Retinopatía del prematuro

Más del 50% de los prematuros con un peso menor a 1250 gramos, presentará algún grado de retinopatía del prematuro, una vitreorretinopatía proliferativa periférica, que causa vascularización de forma centrífuga desde la papila hacia la periferia de la retina. Aproximadamente un 10% de estos pacientes tendrán retinopatía grave.^{2,14} Se ha asociado la hipoxia intermitente como causante de la patología, ya que estimula los factores angiogénicos.

En el estudio CAP se encontró que el grupo en el que se utilizó cafeína, se redujo la incidencia de retinopatía de la prematuridad severa comparada con el placebo, 5.1% en comparación con 7.9% de incidencia.¹³ El mayor efecto que se encontró en aquellos con retinopatía severa fue la disminución de la incidencia de ceguera bilateral, lo cual se considera secundario a la menor exposición a oxigenoterapia y a menor días en CPAP, gracias al tratamiento con cafeína.²

1.2.5 Falla en la extubación

La extubación y el destete de ventilación mecánica en neonatos no es fácil, especialmente en aquellos que han permanecido por largo tiempo intubados.¹⁴ No se conoce el mecanismo exacto por el cual la cafeína facilita la extubación, pero se podría relacionar a que su efecto mejora la fuerza respiratoria muscular.¹³

Se ha comprobado que la cafeína, 80mg/kg/día dosis de inicio y 2mg/kg/día como dosis de mantenimiento, previene la falla en la extubación cuando se administra por lo menos 24 horas antes de la extubación, si es que esta se llevará a cabo de forma programada, si o es así, dentro de las primeras 6 horas posteriores a la extubación no programada.^{2,4,14} Sin embargo a pesar de que los neonatos son bastante tolerantes a las dosis altas de cafeína en comparación con los adultos, los efectos adversos a largo plazo por el uso de esta dosis alta, requiere de más estudios, ya que al ser la cafeína un poderoso estimulante del sistema nervioso central, se requiere determinar sus efectos sobre el desarrollo neuronal.¹⁴

La revisión sistemática de la profilaxis con metilxantinas para el destete y facilitar la extubación en ventilación mecánica en infantes pretérmino concluyó que hay una, reducción significativa del fallo de extubación en 1 semana (RR 0.48, 95% CI 0.32e0.71).¹³ Por otro lado el ensayo CAP, determinó que la cafeína ayudó a reducir los días de uso de oxígeno, la ventilación con presión positiva y endotraqueal, sin embargo, no corrobora la tasa de extubación directamente.¹³

En el caso de disminuir el número de fallas en la extubación, se ha visto mayor beneficio en los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación al nacimiento. El estudio de la librería Cochrane del año 2009 determinó que el empleo de un esquema terapéutico con metilxantinas durante la primera semana de vida, disminuyó la probabilidad de falla de extubación, especialmente en los recién nacidos prematuros extremos.² Es importante mencionar que otros estudios aconsejan usar CPAP tras la extubación en conjunto con la cafeína para prevenir aún más el fallo de la extubación y la necesidad de re-intubación.⁴

CAPÍTULO 2. USO DE CAFEÍNA PARA LA EXTUBACIÓN DE VENTILACIÓN MECÁNICA

- **Ventilación mecánica neonatal**
- **Acción terapéutica de la cafeína en la extubación precoz**

En este capítulo se expondrán los conceptos básicos de la ventilación mecánica neonatal, indicaciones de su implementación, cuidados del recién nacido bajo soporte ventilatorio, indicaciones de extubación y complicaciones. Así como la dosis y días de terapia utilizados en la terapia de cafeína con el propósito de destete de ventilación mecánica, los parámetros de la eficacia: disminución de los episodios de apnea, disminución del tiempo de soporte ventilatorio y prevención de la reintubación y los efectos adversos reportados.

2.1 Ventilación mecánica neonatal

2.1.1 Conceptos básicos

La ventilación mecánica es una herramienta fundamental para la atención de los neonatos en estado crítico y prematuros.¹⁶ Por el hecho que 75% de los pacientes admitidos a terapia intensiva neonatal tiene insuficiencia respiratoria, la asistencia ventilatoria ha permitido la sobrevida de muchos de ellos.¹⁷

En los últimos 50 años el cuidado intensivo neonatal ha evolucionado; lo que inició de manera conservadora en los años 60 se ha visto enriquecido con la introducción de ventilación asistida y nutrición parenteral en los años 70.¹⁸ En 1968 se redescubre la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y comenzó a utilizarse con éxito en los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. En los últimos años las técnicas de asistencia ventilatoria neonatal han cambiado, sobre todo los dispositivos, se ha introducido la compresión positiva y alta frecuencia, la oxigenación de membrana extracorpórea, ventilación líquida y otros.¹⁶

A pesar de que los avances científicos han permitido mejorar los dispositivos para la asistencia respiratoria, disminuyendo la mortalidad neonatal, no se han logrado erradicar las complicaciones secundarias a su uso.^{18,19} La ventilación mecánica convencional es una técnica de soporte vital, altamente especializada a través de la cual se realiza el intercambio de gas hacia y desde los pulmones, el cual es impulsado por un gradiente de presión creado por medio de un

equipo externo conectado al paciente. El objetivo de esto es mantener el intercambio gaseoso pulmonar, en lo que se soluciona la patología que causó el fallo respiratorio en el paciente.¹⁸

Algunos conceptos básicos que están implicados en el manejo de ventilación mecánica son:

- Ciclo respiratorio:

Constituido por la inspiración y espiración. Se reconocen cuatro fases: disparo o inicio de la inspiración, mantenimiento de la inspiración, ciclado o cambio de la fase inspiratoria a espiratorio y espiración.²⁰

- Volumen:

- Volumen corriente o volumen tidal (VC): es la cantidad de aire que el respirador aporta al paciente en cada inspiración.²⁰
- Volumen minuto: se obtiene multiplicando la frecuencia respiratoria al minuto y el volumen corriente de cada inspiración.²⁰

- Presión:

Es la fuerza por unidad de superficie necesaria para desplazar el volumen corriente. Depende de dos variables: distensibilidad y resistencia del sistema.²⁰

- Presión pico: valor en centímetros de H₂O obtenido al final de la inspiración, la cual está relacionada con la resistencia del sistema contra el flujo aéreo en las vías anatómicas artificiales con la elasticidad del pulmón y la caja torácica.²⁰
- Presión inspiratoria máxima: es la presión máxima generada durante la fase inspiratoria de la ventilación mecánica que permite vencer la resistencia de la vía aérea al paso del flujo aéreo.²¹
- Presión plateau: presión de inflación estática, cuyo valor se acerca a la presión que se alcanza en los alveolos distales.²¹
- Presión alveolar media (PVAm): es el promedio de todos los valores de presión que distienden los pulmones y el tórax durante un ciclo respiratorio, siempre y cuando no existan resistencias inspiratorias ni espiratorias.²⁰
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP): esta debe ser cero, sin embargo, de forma terapéutica o según el caso del paciente puede hacerse positiva, lo cual permite la reapertura alveolar y el reclutamiento de vías aéreas colapsadas.²⁰

- Flujo:

Es el volumen que corre por un conducto en una unidad de tiempo, debido a la existencia de un gradiente de presión entre dos puntos del conducto. También, es la velocidad con la que el aire ingresa, lo cual depende del volumen corriente y del tiempo inspiratorio.²⁰

- Oxigenación:

Es el intercambio de gas a nivel alveolar, que permite mantener un nivel adecuado de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial y que depende la presión media de la vía aérea. Esta última depende del volumen corriente (VC), la presión inspiratoria máxima (PIM), el tiempo inspiratorio (Ti) y la presión positiva de fin de espiración (PEEP).²¹

- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂): es la proporción de oxígeno que el paciente recibe, el valor va de 0 a 1 según la clínica del paciente.²⁰

- Ventilación:

Es el movimiento de gas fuera y dentro del pulmón, debe sobrepasar las fuerzas de resistencia de vía aérea y “compliance” pulmonar. Lo cual modifica y optimiza la ventilación alveolar, donde se produce el equilibrio y remoción de dióxido de carbono.²¹

- Compliance:

Es el cambio de volumen con relación al cambio de presión de vía aérea, es determinada por las fuerzas elásticas dentro del pulmón y por la tensión superficial generada por la interfase del aire en el alveolo. Se puede dividir en estática y dinámica.²¹

- Resistencia de la vía aérea:

Es la diferencia de presión entre la boca y el alveolo, que se necesita para mover aire a través de la vía aérea a un flujo constante. Es influenciada por la tasa de flujo, la extensión de la vía aérea, las propiedades del gas inhalado y el radio de la vía aérea, que es el más importante.²¹

- Constante de tiempo:

Es la medida de que tan rápido una unidad alveolar alcanza el equilibrio de presión con la vía aérea proximal en el llenado y vaciado.²¹ El tiempo que dura el ciclo respiratorio es el tiempo total (Tt).

- Tiempo inspiratorio (Ti): tiempo que dura la inspiración.²⁰
- Tiempo espiratorio (Te): tiempo que dura la espiración.²⁰

- Frecuencia respiratoria (FR): número de ciclos respiratorios por minuto.²⁰
- Relación inspiración/expiración (R I: E): fracción de tiempo de cada ciclo dedicada a la inspiración y expiración.²⁰
- Pausa inspiratoria: intervalo de tiempo que se aplica al final de la inspiración, en la cual cesa el flujo aéreo y se cierra la válvula espiratoria, permitiendo distribuir el aire en el pulmón.²⁰
- Sensibilidad o Trigger:

Es el esfuerzo que el paciente realiza para abrir la válvula inspiratoria. Se programa en las modalidades asistidas o espontáneas.²⁰

Es importante tomar en cuenta que la respiración y ventilación del recién nacido es diferente a la de lactantes y niños, ya que presentan peculiaridades fisiopatológicas.^{21,22,23} Presentan una menor capacidad para aumentar el volumen inspiratorio que, aunado a volúmenes residuales bajos, favorecen el colapso alveolar. El recién nacido tiene, además, una vía aérea más corta, menos ramificada y más fácil de distender y colapsar, lo que le da una distensibilidad mayor de la pared torácica, pero menor distensibilidad pulmonar, debido a la inmadurez del sistema surfactante pulmonar.^{22,23} El calibre de las vías aéreas intratorácicas es muy pequeño y tienen mayor facilidad para obstruirse y, por lo tanto, aumentar las resistencias intrabronquiales. Posee un tiempo inspiratorio más corto, lo que determina una mayor frecuencia respiratoria. Pueden presentar hipertensión pulmonar por la persistencia de circulación fetal.²³

Los objetivos que se pretenden alcanzar con la ventilación mecánica se pueden dividir en dos:

- Gasométricos:

Aún no hay un consenso para los valores normales a los que se debe mantener la oxigenación en los recién nacidos; sin embargo, se manejan rangos de PaO₂ de 50-60mmHg o de pulsioximetría del 88-92% en recién nacido pretérmino; PaO₂ de 50-70 mmHg o saturación de oxígeno de hemoglobina del 90-95% en el recién nacido a término. El valor de la PaCO₂, se aceptan valores entre 45-55mmHg, considerando la hipercapnia permisiva, es decir una PaCO₂ más elevada, pero con un pH mayor de 7.25.^{21,22} Sin embargo una revisión de Cochrane que analiza ensayos controlados, en la cual se evaluaron a 269 recién nacidos prematuros con un peso menor de 1000 gramos, en su mayoría, no se pudo concluir si la hipercapnia permisiva tenía un beneficio global para los pacientes.²⁴

- Clínicos:

Mantener un buen reclutamiento pulmonar, lo cual se puede evidenciar a través de una radiografía de tórax en la cual se vean 8 espacios intercostales. Evitar el volutrauma, para disminuir el riesgo de lesión pulmonar.^{22,23}

Existen muchas clasificaciones de ventilación mecánica desde que se descubrió la ventilación con presión positiva. La clasificación actual no considera al ventilador, sino más bien al tipo de soporte ventilatorio y si es aplicado durante la inspiración, la espiración o todo el ciclo respiratorio. La nomenclatura se centra en la fase inspiratoria, ya que es donde ocurre la mayor parte del trabajo respiratorio, lo cual determina si la variable física participa en la iniciación, la limitación y el ciclaje de la fase inspiratoria. De esta forma siguiendo las variables físicas del flujo de gases, las cuales son: volumen, flujo, presión y tiempo, se determinó que existe: ventilación controlada por volumen (VCV), ventilación controlada por presión (VCP), la presión de soporte (PS o presión asistida). También se puede dar asistencia en la fase espiratoria, de la cual se deriva: la presión positiva al final de la espiración (PEEP).²⁰

Existen modalidades de ventilación mecánica utilizadas en recién nacidos las cuales son:

- Ventilación con presión positiva:

Crean una presión externa, lo cual dirige el aire al pulmón: Existen dos tipos, la controlada, que es cuando se sustituye totalmente la función ventilatoria del paciente independientemente del esfuerzo del paciente y la asistida, en la cual el paciente realiza un esfuerzo inspiratorio que provoca el disparo del ventilador y el inicio de la inspiración.²⁰

- Ventilación controlada por volumen:

En esta modalidad, se alcanza un volumen corriente o tiempo inspiratorio determinado cuando se cierra la válvula inspiratoria y se abre la espiratoria.²⁰

- Ventilación mandataria intermitente (IMV):

Se suministran ciclos inspiratorios mecánicos a una frecuencia y características establecidas, lo cual permite que el paciente haga respiraciones espontáneas. En ella se programan: FiO₂, volumen tidal, FR, R I: E, flujo respiratorio y trigger. El resto son parámetros que se deben vigilar.²⁰

- Ventilación mandataria intermitente sincronizada (SIMV):

Se modula el periodo del disparo de la inspiración mecánica programada para que inicie con el esfuerzo inspiratorio del paciente, si no ocurre esto, el respirador iniciará un ciclo respiratorio.²⁰

- Ventilación con presión de soporte (PSV):

Es un modo ventilatorio parcial, lo inicia el paciente y es limitado por la presión y ciclado por flujo. La inspiración se interrumpe cuando la presión sube y alcanza el valor predeterminado.²⁰

- Ventilación con presión control (PCV):

Es limitado por la presión y ciclado por el tiempo. Entre el alveolo y la vía aérea abierta se genera un gradiente de presión constante, se produce movimiento de gas determinado por la resistencia al flujo, la compliance pulmonar, el tiempo inspiratorio programado y el potencial del esfuerzo muscular.²⁰

2.1.2 Indicaciones de implementación

En el recién nacido su uso está condicionado por la patología de base, es importante no esperar a que se presenten signos de insuficiencia respiratoria por gasometría o clínicamente.¹⁶ La indicación más común es el mantener el intercambio de gases en un paciente con falla respiratoria que no logra una adecuada oxigenación arterial ($PaO_2 < 70$ con $FiO_2 > 60$) o una ventilación alveolar adecuada ($PaCO_2 > 55-60$). También son indicaciones apneas, cianosis o bradicardias que no mejoran con el CPAP nasal o puntuación de Silverman-Anderson mayor a 6.²³

Se debe considerar en las situaciones que necesiten una disminución o remplazo del trabajo respiratorio porque el trabajo espontáneo es ineficaz, porque hay una falla muscular o esquelética que no lo permita o en caso de procedimientos postoperatorios complejos.²¹ La prematuridad y aún más en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, constituyen un indicador de soporte ventilatorio, lo cual se debe a la inmadurez de sus órganos y sistemas.¹⁶

Las patologías más comunes causante de insuficiencia respiratoria son la enfermedad de membrana hialina, síndrome de aspiración meconial, neumonías, apnea con bradicardia, ausencia del esfuerzo respiratorio eficaz, síndrome de dificultad respiratoria secundaria a defectos congénitos, choque y asfixia.²⁰

Sin embargo, se deben considerar situaciones en las que no está indicado el inicio de ventilación mecánica, sobre todo en recién nacidos prematuros como aquellos prematuros extremos de menos de 23 semanas de edad gestacional o con un peso menor de 400 gramos; en pacientes prematuros extremos mayores o con 25 semanas de edad gestacional que presenten infección, hipoxia o isquemia o en pacientes entre 23 y 25 semanas de edad gestacional con pronóstico incierto, siempre evaluando cada caso particular.²⁴ En los recién nacidos a término no se debería iniciar ventilación mecánica en el anencefálico o aquel con anomalías cromosómicas confirmadas, incompatibles con la vida, y en aquel que, tras haber realizado una reanimación continua y adecuada por diez minutos, no presente signos vitales.²⁴

Un estudio observacional, descriptivo, longitudinal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Abel Santamaría Cuadrado, Cuba, en 2011 y 2012, determinó que las primeras causas de ventilación fueron: asfixia perinatal (27.9%), la enfermedad de la membrana hialina (24,4%) y la bronconeumonía congénita (12,2%).¹⁶ Otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en México, en 2006 concluyó que las causas de intubación y ventilación mecánica fueron síndrome de dificultad respiratoria (21.43%), apnea (16.67%), deficiencia de surfactante (14.29%), paro cardiorrespiratorio (11.90%) y en 7.14% síndrome de aspiración de meconio, acidosis respiratoria y cianosis.¹⁷

Finalmente, un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales de Santa Clara, Cuba, realizado entre 2005-2014, informó que las causas que iniciaron la ventilación mecánica fueron: depresión neonatal (17.94%), sepsis temprana (17.5%) y enfermedad de membrana hialina (16.8%).¹⁸ Los estudios anteriores, crean una perspectiva de los motivos o indicaciones de la ventilación mecánica neonatal en los países latinoamericanos, lo cual se puede extrapolar al país, ya que se observa una constante entre ellos y que se apega a la literatura.

2.1.3 Cuidados del recién nacido

Se debe realizar una monitorización constante de la oxigenación y ventilación para evitar hipoxemia, hiperoxia o hipocapnia.²² El objetivo que se debe perseguir es la normocapnia en sangre arterial entre 35-50mmHg para el recién nacido pretérmino y el pH siempre entre 7.25-7.45. No hay evidencias suficientes para recomendar la hipercapnia permisiva como una estrategia que reduzca la mortalidad, morbilidad respiratoria o déficit en el neurodesarrollo.²⁴

Es aconsejable realizar radiografías de tórax de control para evaluar la mejoría pulmonar y gases arteriales para determinar cambios. Es importante cuidar la posición del neonato, en general se recomienda la posición decúbito supino, pero si se encuentra muy inestable la posición de elección es en decúbito prono, ya que mejora la perfusión pulmonar y la oxigenación. La piel en estos pacientes es muy sensible por lo que los cambios posturales periódicamente cada 3-6 horas evitan la aparición de úlceras por presión.²⁵

Se debe vigilar la permeabilidad de la vía aérea cada 3 horas, aspirando secreciones si es necesario. Un aspecto importante es vigilar el dolor, minimizar la manipulación y asegurar al neonato un ambiente confortable.²⁵ El control periódico clínico y el monitoreo permanente permite detectar cualquier deterioro clínico para tomar conductas adecuadas y oportunas que eviten complicaciones.²⁰

2.1.4 Extubación

Antes de la extubación, se puede realizar el “weaning” o destete del soporte ventilatorio, que es el paso del paciente desde la ventilación mecánica a ventilación espontánea. Esto permite un entrenamiento progresivo de la musculatura respiratoria hasta lograr la extubación exitosa y a su vez tener bajas tasas de reintubación.²¹

No hay una duración determinada del destete, por lo cual va a depender de la relación entre la resolución de la patología o evento que determinó la intubación, estado del paciente y experiencia del equipo tratante.²⁶ Si el paciente ha estado en ventilación mecánica prolongada o tiene compromiso en su reserva pulmonar, requiere de tratamiento gradual con ejercicios ventilatorios progresivos y apoyo de broncodilatadores como la aminofilina o en recién nacidos con muy bajo peso, cafeína. No se recomienda el empleo sistemático de corticoesteroides previo a la extubación.^{20,22,26}

El destete se inicia al resolver la causa primaria de la intubación y debe cumplir los criterios básicos de oxigenación, estado de conciencia, estado hemodinámico y ausencia de otras complicaciones.²⁶ Algunos parámetros generales para el inicio del destete ventilatorio son: $FiO_2 \leq 50\%$, $PEEP \leq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, $PIM \leq 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ y frecuencia ventilatoria ≤ 20 por minuto.²¹ Disminuir progresivamente la PIP hasta 20 cm de H_2O (16 cm de H_2O en RN $<1.000 \text{ g}$) o hasta un V_t de FiO_2 hasta 0.3-0.4.²⁶ Se debe reducir primero el parámetro potencialmente más dañino, realizar un cambio a la vez, evitando grandes cambios y valorando la repercusión clínica y/o gasométrica.²⁷

Se debe intentar extubar lo antes posible si se mantienen los objetivos gasométricos con $FiO_2 < 0.35$, $PIP < 15 \text{ cm de H}_2\text{O}$ Y FR 20-30 en SIMV.^{22,26} A pesar de que no existen parámetros únicos validados como predictores de extubación exitosa en la población pediátrica, la mayoría

de los estudios coincide en utilizar ventilometría, FiO₂, esfuerzo respiratorio y parámetros de oxigenación, además de realizar pruebas de ventilación espontánea.²¹ Si el neonato inicia la resolución de la patología y empieza con respiraciones espontáneas, puede indicar un 86% de éxito en el proceso de extubación. Los pacientes con parámetros: el VT > 6 ml/kg, volumen minuto > 309 ml/kg/min, trabajo respiratorio < 0172 J/l, C > 1 ml/cmH₂O/kg, R < 176 cmH₂O/l/s, tienen más probabilidad de éxito a la extubación.^{26,27}

A pesar de todos los esfuerzos puede existir una extubación fallida, definida como la necesidad de intubar al paciente 48 horas posteriores a la extubación. Según el consenso europeo existen: el destete simple, en el que los pacientes tuvieron una extubación exitosa en el primer intento sin dificultad; el destete fácil, en el cual los pacientes requirieron de 3 a 7 días para lograr el destete exitoso; y el destete prolongado en el que los pacientes requirieron 3 intentos o más de 7 días para el destete.²⁶

La gran flexibilidad de la pared torácica en los neonatos aumenta el trabajo respiratorio, atribuido a las costillas blandas y no calcificadas. El diafragma tiene proporcionalmente menos fibras musculares tipo I, por lo que su mecanismo de contracción es menos eficiente y se fatiga más rápidamente. Así también, se ha mencionado que el prematuro tiene una caja torácica inestable, menor cantidad de fibras diafragmáticas tipo I, que son de oxidación rápida y resistentes a la fatiga, y mayor viscosidad del pulmón, lo cual lo hace más sensible al fracaso de extubación.²⁸

Estudios han demostrado que la falla de extubación en recién nacidos pretérmino se puede deber al bajo volumen pulmonar durante el procedimiento, encontrando que la edad gestacional es el mejor predictor para la falla de extubación. En otro estudio realizado por Tapia y colaboradores se encontraron tres factores predictores de la falla de extubación: pacientes <32 semanas de edad gestacional, aporte calórico ≤ 100 cal x kg x día y presión media de las vías aéreas (PMVA) ≥ 4.5 cm H₂O.²⁸

Se ha propuesto que el uso de CPAP nasal es efectivo en la prevención del fallo de extubación, sin embargo, se concluyó que en recién nacidos prematuros no evita la reintubación ni la necesidad de oxígeno a los 28 días de vida. La mayoría que se beneficia son menores de 1,500 gramos a los que se aplican durante un tiempo variable presiones iguales o mayores a 5cmH₂O. En neonatos a término no hay ensayos clínicos controlados que permita rechazar o apoyar el uso de CPAP nasal.²⁴

2.1.5 Complicaciones

La mayoría de las complicaciones pulmonares asociadas son inherentes a la intervención.²⁹ Entre las más frecuentes están: infección por gérmenes oportunistas, atelectasia, bronconeumonía, neumotórax, enfisema intersticial, neumomediastino, repercusión hemodinámica, broncodisplasia pulmonar, riesgo de la retinopatía de la prematuridad y riesgo de hemorragia intraventricular.²² La duración de la intubación es un factor importante para las complicaciones.

El barotrauma, es una complicación grave, cuya mortalidad en ventilación mecánica alcanza un 10-35%. Incluye una serie de patologías (enfisema intersticial alveolar, enfisema subcutáneo, pneumomediastino, pneumoperitoneo y neumotórax) que tienen en común la presencia de aire fuera de las vías aéreas. Si bien se ha asociado a un aumento en las presiones de vía aérea, uso de PEEP y ciertos modos de VM, no hay nivel de presión o modo de ventilación mecánica que garanticen que no ocurra.²⁰ En el neonato después del octavo día de ventilación mecánica aumenta el riesgo de neumonía, displasia broncopulmonar y hemorragia pulmonar.²⁹ La mayoría de complicaciones agudas son: desplazamiento del tubo endotraqueal, obstrucción del tubo por sangre y secreciones fuga aérea y sobreinfección.²³

En el estudio de Paez Nuvia y colaboradores realizado en Cuba, se determinó que las complicaciones más frecuentes fueron: bloqueo aéreo (33.33%), bronconeumonía (17.5%) y displasia broncopulmonar (12.3%) mientras que las causas de mortalidad en neonatos de peso normal fueron: sepsis (6.4%), cardiopatía congénita (4.7%) y hemorragia intraventricular (4.7%) y en los de bajo peso: hemorragia intraventricular (9.5%), sepsis (8.1%) y síndrome de dificultad respiratoria (6.8%).¹⁶

En otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en México, en 2006 determinó que las complicaciones más frecuentes fueron: atelectasia (17.48%), extubación accidental (13.59%), displasia broncopulmonar (9.71%), hipoxia durante la intubación (8.74%) y neumonía nosocomial (8.74%).¹⁷

Un estudio realizado por Torres-Castro y colaboradores, concluyó que la incidencia anual de las complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el área de UCIN del servicio de Neonatología, en un hospital de segundo nivel en Sonora fue de 49.05% (IC 95% 0.35-0.62). Las complicaciones pulmonares más frecuentes fueron: atelectasia 35%, neumonía 27.5%, neumotórax 15%, displasia broncopulmonar 15%, neumomediastino 15% y hemorragia pulmonar 2.5%.¹⁹

La ventilación mecánica puede provocar enfermedad pulmonar, si se utiliza un modo inadecuado de ventilación en los pulmones inicialmente sanos, provocando cambios significativos en su estructura y función. Para diferenciar estos procesos, se utilizan dos términos: la lesión pulmonar asociada al ventilador (VALI) y la lesión pulmonar inducida por el ventilador (IVL). En ambos casos, la lesión pulmonar se debe principalmente a diferencias en la presión transpulmonar y consecuencia de un desequilibrio entre el estrés de pulmón y la tensión. La presión pico inicia la lesión en la vía aérea, mientras que el volumen excesivo distiende el alvéolo, manteniéndose y progresando la lesión.²⁹

2.2 Acción terapéutica de la cafeína en la extubación precoz

2.2.1 Dosis y días de terapia

No existe un consenso establecido para las estrategias, dosis y tiempo de terapia al utilizar cafeína para el destete de ventilación mecánica. Es importante mencionar que, para el tratamiento en neonatos, se utiliza en forma de citrato de cafeína, en el cual hay contenidos 1 mg de cafeína base por cada 2 mg de citrato.³⁰

En 2015 el Instituto Nacional de Perinatología de México establecieron un plan de manejo, en el cual los incrementos de la dosis de cafeína se harían después de una semana efectiva de tratamiento, la falla del tratamiento se consideraría cuando hubiera más de 5 apneas al día. Ellos han implementado un esquema de tratamiento, para reducir la falla de extubación mecánica, con una dosis de 20 mg/kg/día para recién nacidos menores de 30 semanas de gestación, lo cual también reduce el número de días de ventilación en menores de 28 semanas de gestación sin presencia de efectos secundarios o morbilidad el primer año de vida.²

En el ensayo clínico de Steer Pa y colaboradores, realizado con neonatos menores de 32 semanas, el efecto de tres dosis de citrato de cafeína, 3, 15 y 30 mg/kg/día administradas por 6 días, comenzando 24 horas antes de la extubación. Observaron que la necesidad de reintubación era similar en los tres grupos, sin embargo, los pacientes que recibieron 12 o 30 mg/kg/día presentaron menos apneas. Los mismos autores realizaron otro estudio en menores de 30 semanas, comparando dosis de 5 y 20 mg/kg/día, concluyeron que había menos fracasos de extubación a dosis altas y en menores de 28 semanas hubo una reducción significativa de la duración de ventilación mecánica.⁴

Un estudio en el cual se revisaron los expedientes de 125 recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, en 2018, San Luis Potosí, México, se concluyó que debía usarse una dosis inicial de 20mg/kg seguida de una dosis de 10mg/kg de mantenimiento.³¹ Otros ensayos publicados sobre la eficacia de la cafeína para facilitar la extubación (RR 0.48, 95%CI 0.32-0.71), han determinado que dosis de citrato de cafeína de 80/mg/kg/día como dosis inicial seguida de 20/mg/kg/día como dosis de mantenimiento, administradas 24 horas antes de una extubación planificada o dentro de las 6 horas posteriores a una extubación no planificada se asocia a un mayor éxito comparado con la dosis estándar de 20/mg/kg/día.^{13,14}

En el ensayo CAP utilizaron una dosis de carga de 20mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 5mg/kg/día que podía aumentarse a 10/mg/kg/día.^{6,32} Mientras que un análisis retrospectivo con prematuros sugirió que aquellos que reciben una dosis inferior a 7.9mg/kg requieren de intervenciones clínicas adicionales comparados con aquellos que recibían una dosis más alta.^{32,33}

Un ensayo aleatorio con 287 neonatos con menos de 30 semanas de gestacional al nacimiento, que evaluaba el uso de la cafeína para la apnea de la prematuridad o para el destete de la extubación mecánica comparó una dosis de inicio de 80mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 20mg/kg con una dosis inicial de 20mg/kg seguido de una dosis de 5mg/kg/día, evaluando el desarrollo cognitivo al año de vida. Se encontró que el grupo en el que se usó una dosis más alta tenía un cociente general más alto. En resumen, las dosis más altas de cafeína en comparación con las dosis más bajas pueden reducir el fallo de extubación, pero debe vigilarse los efectos secundarios.^{32,34}

Un ensayo controlado aleatorio demostró que el uso de dosis altas de inicio de citrato de cafeína de 40mg/kg y una de seguimiento de 20mg/kg en comparación con una dosis de 20mg/kg y 10mg/kg respectivamente se asoció a una disminución significativa en el fracaso de la extubación en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y una menor frecuencia de apnea, sin diferencias en la incidencia de discapacidades, pero con mayores episodios de taquicardia.^{35,36,37} Hay autores que sugieren administrar una dosis inicial de 20-25mg/kg/día de citrato de cafeína por vía intravenosa u oral; mientras que para la dosis de mantenimiento se recomienda iniciarla después de 24 horas de la dosis inicial, a 5mg/kg cuatro veces al día.^{30, 38,39}

Los días de tratamiento no se han definido bien, debido a que existen estudios que indican que debe retirarse al corregir la edad gestacional y otra que debe retirarse al lograr una semana libre de apneas; sin embargo, esto se aplica para el tratamiento de la apnea de la prematuridad. Para el tratamiento del destete temprano, revisando las múltiples referencias y estudios, se concluye que lo importante es administrar una dosis 24 horas antes de la extubación si esta es programada o 6 horas después de la misma, si no es programada, continuando el esquema hasta resolver los episodios de apnea o estabilización del paciente o al corregir la edad gestacional. (ver anexo 3)

2.2.2 Parámetros de eficacia

Para evaluar la terapia con cafeína se tomarán en cuenta tres aspectos: la disminución de los episodios de apnea, disminución del tiempo de soporte ventilatorio y la prevención de reintubación. Como se definió anteriormente la apnea es la ausencia de respiración por un periodo de 20 segundos o más, acompañada o no de disminución de la frecuencia cardiaca.⁴⁰ Aproximadamente un 85% de los neonatos pretérmino < de 34 semanas de edad gestacional y casi todos los menores de 29 semanas desarrollan apnea de la prematuridad.¹

Palmero y colaboradores describen la experiencia del uso de citrato de cafeína en una unidad de terapia intensiva neonatal con 20 recién nacidos de los cuales 2 eran menor de 30 semanas, 12 tenían entre 31 y 36 semanas y 6 eran mayores de 36 semanas. El 60% de los RN tenían un peso por debajo de 1500g. En el 30% de los pacientes la cafeína se administró de forma profiláctica y en el 70% de forma terapéutica. Se observó que en el 85% de los casos la apnea desapareció en las primeras 36 horas después de iniciar el tratamiento. Los investigadores concluyeron que el citrato de cafeína es efectivo en la apnea del recién nacido, tanto su uso profiláctico para evitar su aparición, como para el tratamiento.^{41,42}

El ensayo aleatorio de Armanian y colaboradores durante 2013-2014, utilizando citrato de cafeína intravenoso a una dosis inicial de, 20mg/kg aplicado antes de las 24 horas de vida y placebo en 26 neonatos de 28.7 semanas de edad gestacional \pm 2 semanas, observó que la terapia temprana con cafeína estaba asociada a una reducción significativa en los episodios de apnea, además de reducción de la displasia broncopulmonar, bradicardia y cianosis.^{43,44} Saeldi, comparó la eficacia del uso de citrato de cafeína intravenoso tempranamente (primeros 3 días del nacimiento) con el uso tardío (a partir de 3 días del nacimiento) a una dosis de 20mg/kg. Evaluó 36 neonatos con una media gestacional de 29.5 \pm 2 semanas. El resultado fue que la terapia temprana se asoció a una reducción significativa en los episodios de apnea.^{43, 45}

Skouroliahou, Bacopoulou y Markantonis, estudiaron el uso de citrato de cafeína intravenosa a 20mg/kg en los primeros 3 días de vida en comparación con el uso de teofilina para la prevención y tratamiento de la apnea. Se concluyó que había una reducción significativa en el número de eventos de apnea por día después de la administración de cafeína en los tres primeros días de tratamiento.^{43,46} Wan, Huang, Chen reclutaron 111 neonatos de menos de 30 semanas de gestación y que habían recibido ventilación mecánica por lo menos durante 48 horas y una dosis de carga de 20 mg/kg de citrato de cafeína, de ellos 54 fueron asignados al azar a recibir dosis alta de mantenimiento (10 mg/kg/día) y 57 recibieron dosis baja (5 mg/kg/día) de citrato de cafeína. Los resultados evidenciaron que la apnea se produjo durante un periodo de 1.8 ± 1.3 días con la dosis alta en comparación con la duración de 3.2 ± 1.1 días, en el grupo con dosis más baja.⁴⁷

En otro estudio de etiqueta abierta, de un solo brazo realizado en China en 2015 con 247 neonatos reportó que los recién nacidos que habían experimentado al menos cuatro episodios de apnea en un periodo de 24 horas recibieron una dosis inicial de citrato de cafeína de 20mg/kg y dosis de mantenimiento de 5mg/kg titulado hasta 10 mg/kg, en caso de respuesta insuficiente, se registraron los episodios durante 6 a 12 horas antes de la dosis inicial y 12 horas después de la dosis inicial y después de la dosis de mantenimiento. Se observó que se disminuyó significativamente el número de los eventos de apnea a la mitad del valor inicial (3.9 eventos en promedio).¹

Henderson-Samart y De Paoli realizaron un estudio en el que las metilxantinas son eficaces para reducir la frecuencia de la apnea del prematuro en dos a siete días después del inicio del tratamiento.^{13,48} De las metilxantinas, la cafeína ha sido la droga de elección por encima de teofilina, por su eficacia y seguridad, al tener menos efectos adversos.^{13,49} Aunque estos autores mencionan que no hay evidencia para su uso como profiláctico. Sin embargo, a pesar de que muchos estudios reportan resultados que sustentan la eficacia de la cafeína en la reducción de apneas, hay otros en los que no se ha encontrado el mismo resultado.

Ochenta recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, Quito, Ecuador, de los cuales 40 recibieron cafeína y otros 40 teofilina, los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en el control de apnea, el número de episodios de apnea ni la probabilidad de recurrencia.⁵⁰ Erenberg reportó un riesgo de falla al tratamiento de cafeína de 0.46 (IC 95%, 0.27-0.78) y que no existe evidencia suficiente para emplearlo de forma profiláctica.² A pesar de todo, el citrato de cafeína es uno de los pocos

medicamentos aprobados para su uso en recién nacidos por la FDA, con fuerte evidencia de perfil de eficacia y seguridad.¹⁴ (ver anexo 4)

Existen pocos estudios acerca del papel de la cafeína en la disminución del tiempo ventilatorio y la prevención de la reintubación. Sin embargo, se hará una revisión de los resultados que han arrojado los mismos para determinar si realmente es efectiva para estos fines. Una revisión sistemática y estudio observacional realizado por Urtiaga y colaboradores concluyó que el citrato de cafeína es eficaz y seguro en el tratamiento y profilaxis de la apnea de la prematuridad, como en la prevención del fracaso de extubación. Reduce la necesidad de reintubación en un 50% sobre todo a dosis altas, como 15-20mg/kg/día, iniciando 24 horas antes y durante los 6 días siguientes a la extubación.⁴

Steer y otros autores realizaron un estudio en 234 neonatos menores de 30 semanas de edad gestacional, en el cual compararon dosis de 5 y 20 mg/kg/día, determinando que existían menos fracasos a la extubación con dosis altas. s (RR: 0,51 IC95%: 0,31-0,85). También determinaron que existía una diferencia significativa en la duración de días de ventilación mecánica en prematuros menores de 20 semanas de gestación que recibían la dosis alta de cafeína, 14.4 días en lugar de 22.1 días.^{4,35}

Un estudio de 2006 publicado por Schmidt, bastante representativo de la utilidad de la cafeína, ensayo clínico con 963 recién nacidos prematuros con peso entre 500 a 1250g, mostró que los pacientes tratados con cafeína fueron retirados de la ventilación mecánica, CPAP u oxígeno complementario una semana antes que aquellos en los que no se aplicó el tratamiento.⁶ Picone, Betetta y Paolillo, en una revisión de literatura determinaron que la cafeína previene la falla en la extubación cuando se administra al menos 24 horas antes de la extubación programada o cuando se inicia 6 horas posteriores a una extubación no programada.⁵¹

Davis y colaboradores realizaron un análisis en 3 subgrupos de participantes en el estudio CAP, determinaron que el inicio temprano de la cafeína tenía mejor reducción en los días de asistencia respiratoria. La edad postgestacional al momento de interrumpir la ventilación con presión positiva fue más corta con el tratamiento temprano. Tratamiento precoz, 1,35 semanas (IC95% 0,90-1,81); y tardío 0,55 semanas (IC95% -0,11-0,99). Además, se observó que los niños que recibían cafeína tenían más beneficios en su neurodesarrollo.⁵²

En el estudio de Wan, Huang, Chen, anteriormente citado, se observó que en el grupo de dosis alta de cafeína versus dosis baja hubo fallo de extubación (16,7% vs. 36,8%), edad de extubación (8,2 ± 2,1d vs. 10,7 ± 2,3d), duración de la ventilación invasiva (7.2 ± 2.1d vs. 8.5 ± 2.4d), duración de la ventilación antes de la extubación (8.0 ± 1.8d vs. 10.1 ± 1.9d) Se concluye

que, una dosis de mantenimiento más alta de citrato de cafeína redujo la incidencia de fallo de extubación.⁴⁷

Lodha y asociados, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en Unidades de cuidados intensivos neonatales de la Red Neonatal Canadiense entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2012, en el cual se incluyó 5517 neonatos, de los cuales 3806 recién nacidos prematuros recibieron cafeína tempranamente (primer día) y 1295 tardíamente (cuarto día). Los recién nacidos en el grupo tardío permanecieron más tiempo en la UCIN y era más probable que hubieran recibido ventilación, ventilación de alta frecuencia y oxígeno durante un período de tiempo más largo.⁵³

Un estudio piloto doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, que se realizó en cuidados intensivos neonatales en el Sharp Mary Birch Hospital para mujeres y recién nacidos en San Diego, California durante 2013 y 2014. Determinó que los recién nacidos que recibieron cafeína temprana tuvieron una menor Incidencia de intubación en las primeras 12 horas (27 vs.70%, $p = 0,08$).⁵⁴ Dobson y colaboradores realizaron un estudio con 62056 lactantes de muy bajo peso al nacer dados de alta entre 1997 y 2010 que recibieron terapia con cafeína. Se observaron diferencias pequeñas, pero significativas entre los lactantes que recibieron dosis temprana vs. dosis tardía en terapia con CPAP (22,4% frente a 21,6%), ventilación convencional (49,7% frente a 51,4%) y VAFO (11,9% frente a 10,9%).⁵⁵ Un estudio de cohortes retrospectivo con 140 neonatos menores de 1250 gramos de peso al nacer, en los cuales un grupo recibió durante los primeros 3 días cafeína y el segundo grupo recibió cafeína después de los 3 días. La conclusión fue que la duración de ventilación mecánica fue menor en los pacientes que recibieron cafeína temprana. (6 días vs. 22 días) ^{56,57}

A pesar de los resultados antes presentados aún existe mucha duda acerca de si realmente existe una mejoría en el destete temprano de ventilación mecánica y el uso de cafeína. Un estudio realizado en enero de 2013 a diciembre de 2015 con infantes pretérmino nacidos entre las 23 y 30 semanas de gestación que requirieron ventilación mecánica en los primeros 5 días postnatales, se utilizó una dosis de 20mg/kg y una dosis de mantenimiento de 5mg/kg/día hasta considerar la extubación y el grupo placebo recibió una dosis a ciegas antes de la extubación, al comparar si la administración temprana tenía implicaciones en éxito del destete temprano, se concluyó que la iniciación temprana de cafeína no redujo el tiempo de extubación exitosa. Se suspendió el ensayo debido a una tendencia no significativa de mayor mortalidad en el grupo que se administró cafeína temprana, lo cual sugiere precaución con el uso temprano de cafeína en prematuros con ventilación mecánica hasta que se dispongan de más datos.⁹

Un estudio realizado en Bogotá con 51 pacientes, 33 menores de 30 semanas de gestación y 18 mayores de 30 semanas, no obtuvo resultados concluyentes, ya que el tamaño de la muestra limitaba hacer una afirmación contundente, no se pudo establecer una relación estadísticamente significativa entre el uso de cafeína y los días de ventilación.³ Sin embargo, es una base para estudios futuros en Latinoamérica. González realizó un estudio retrospectivo de correlación en el servicio de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morales Prieto del 2013 al 2018, incluyendo pacientes con menos de 35 semanas de gestación y que tuvieron apoyo ventilatorio desde el nacimiento y a quienes se les administró cafeína durante las primeras 12 horas de vida. Se determinó que no se observaron cambios en el soporte ventilatorio con la administración dentro de las 6 horas de vida y posteriormente y se encontró una asociación con daño renal agudo.³¹

En comparación con la teofilina para el propósito de extubación, Sims y colaboradores realizaron un estudio donde asignaron al azar a 45 recién nacidos prematuros teofilina o cafeína 24 horas antes de la extubación planificada y diariamente durante 5 días post extubación. Se concluyó que después de las 72 horas a la dosis inicial, no hubo diferencia en los grupos de los pacientes que no habían sido extubado con éxito; 4 de 23 bebés en el grupo de teofilina (17%) frente a 5 de 22 bebés en el grupo de cafeína (23%) (RR, 0,77; IC del 95%, 0,24-2,48; DR, -0,05; IC del 95%, -0,29 a 0,18). Tampoco hubo diferencia en la reintubación dentro de 5 días: 3 de 23 lactantes en el grupo de teofilina (13%) frente a 3 de 22 lactantes en el grupo de cafeína (14%) (RR, 0,96; IC del 95%, 0,22-4,24; RD, -0,01; IC del 95%, -0,20 a 0,19).^{58,59} (ver anexo 5)

En conclusión, se podría decir que existe más evidencia y estudios que comprueban la efectividad de la cafeína para la prevención de extubación, y más aún si se utilizan dosis altas. Sin embargo, se debe tener precaución por los efectos adversos que podría causar esto en los recién nacidos prematuros. Otra consideración es que en Latinoamérica la cafeína endovenosa solo se comercializa en dosis para adultos. Lo que conlleva a tener que realizar más de una dilución para obtener dosis neonatales, lo cual aumenta la posibilidad de error e inexactitud en las dosis. Los productos contienen benzoato de sodio como excipiente, y el alcohol bencílico y su metabolito ácido benzoico-benzoato, no deberían administrarse en recién nacido debido a su fuerte unión a albúmina. Esto último puede aumentar la fracción de bilirrubina libre y provocar ictericia, convulsiones, hemorragia intraventricular y kernicterus.¹¹ Lo cual podría explicar el fallo o lo poco concluyente de los estudios latinoamericanos.

2.2.3 Efectos adversos reportados

Los efectos descritos son irritabilidad, inquietud y nerviosismo, así como efectos de taquicardia aumento del volumen sistólico; los cuales están relacionados con la dosis y requieren mediciones de las concentraciones plasmáticas para reducir dosis.⁷ Otros efectos que se reportan son crisis convulsivas, vómitos, intolerancia a la alimentación, retardo en el vaciamiento gástrica y efectos metabólicos como hiperglicemia, hipocalcemia e ictericia.² En recientes estudios, se asocia el uso temprano al incremento de la mortalidad por lo que debe de usarse con cautela. Sin embargo, los resultados aún no son concluyentes.⁵ Las sobredosis de cafeína pueden derivar en aparición de hemorragia intraventricular con secuelas neurológicas a largo plazo.⁷ Los efectos adversos y su clasificación se tratarán con mayor amplitud en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 3. EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON CAFEÍNA

- Clasificación**
- Mortalidad**

El siguiente capítulo tratará acerca de los efectos adversos derivados del uso de la terapia con cafeína, clasificándolos en raros, crónicos, demorados, al final de su uso y el fallo inesperado de la terapia; así como reportes de mortalidad.

Los efectos adversos se definen como una reacción o manifestación no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco.⁶⁰ La clasificación de las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar según la gravedad en leves, moderadas y graves; según la causalidad en definitiva, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada y no evaluable/inclasificable y según su tipo en tipo A (aumentados), tipo B (raros), tipo c (crónicos), tipo D (demorados), tipo E (al final de su uso) y tipo F (fallo inesperado de la terapia).⁶¹ Es importante mencionar que los neonatos por la edad y estado de desarrollo, tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas y a su vez menor capacidad para tolerarlas.⁶²

3.1 Clasificación de los efectos adversos según su tipo

3.1.1 Aumentados:

Son reacciones dependientes de la dosis y previsible.⁶¹ Los efectos adversos de este tipo, asociados con el citrato de cafeína incluyen temblores, convulsiones tónico-clónicas, opistótonos, vómitos, taquicardia y efectos metabólicos como hiperglucemia, hipopotasemia e ictericia.⁶³ Se describe un caso de intoxicación accidental por cafeína en el Hospital Universitario Central de Asturias, un prematuro de 32 semanas de edad gestacional, de 36 horas de vida, quien recibió una dosis de 140mg/kg. Entre los efectos adversos que presentó fueron hiperglucemia, alteraciones neurológicas y cardiacas (hipertonía generalizada, temblores taquicardia -220 lpm-, taquipnea, hipertermia), elevación de la creatinín-fosfo-quinasa y de la troponina T. Se dio manejo conservador, iniciando tratamiento con fenobarbital e infusión de insulina, intubación y ventilación mecánica.

Se realizó un estudio cardiológico que demostró isquemia subendocárdica inferior, la ecografía craneal y electroencefalograma se reportaron normales. El paciente mejoró favorablemente y a los 6 días se normalizaron las constantes vitales y se extubó. Se realizaron controles de estudios cardiológicos, niveles de troponina T y creatinin-fosfo-quinasa a los 15 días, todos con resultados normales. Sin embargo, al mes de vida se realizó una ecografía craneal encontrando una imagen de hemorragia subependimaria bilateral en los núcleos caudados, la cual no se había evidenciado antes. Se menciona que, a largo plazo, no se produjeron daños al paciente.⁶⁴

3.1.2 Raros:

No son dependientes de la dosis, ya que pueden producirse a dosis sub terapéuticas. Se producen por las características genéticas e inmunológicas del paciente. El estreñimiento, el reflujo gastroesofágico, el aumento de la diuresis, aclaramiento de creatinina, aumento de la excreción de sodio y calcio, constituyen efectos adversos raros que pueden presentarse en los neonatos con terapia con cafeína.⁶³

3.1.3 Crónicos:

Se dan cuando el tratamiento es prologando (meses o años).⁶¹ El estudio NICHD-2014-CAF01, el cual obtuvo datos de los expedientes médicos electrónicos de Pediatrix Medical Group (Pediatrix), registros de salud electrónicos (EHR), datos del Instituto nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, del programa de prematuridad y resultados respiratorios (PROP) y del ensayo CAP. En el estudio EHR los lactantes estuvieron expuestos a una dosis diaria de 8mg/kg/día, con una duración media de 60 días (rango 1 a 144 días); en el Pediatrix a una dosis de 7mg/kg/día, duración de 29 días (rango de 16 a 45 días) y en el PROP a una dosis diaria de 8mg/kg/día, con una duración de 47 días (rango de 1 a 116 días). Se concluyó que contrario a lo que se pensaba, el citrato de cafeína no está asociado con un aumento del riesgo de NEC, además, la muerte o lesión cerebral fueron resultados poco frecuentes. Los datos de EHR, evidenciaron que el uso prolongado de citrato de cafeína se asoció a una disminución del riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar.⁶⁵

El ensayo CAP demostró que los neonatos pretérmino que recibieron terapia con cafeína tuvieron mejores tasas de supervivencia sin discapacidad neurológica y tasas bajas de parálisis cerebral y retraso cognitivo a los 18-21 meses de edad, comparados con los que recibieron placebo. Se evaluó nuevamente a los pacientes a los 5 años, revelando que la terapia con cafeína durante el periodo neonatal se asociaba a una mejora de la función motora, pero no se asociaba a una reducción significativa de las tasas de parálisis cerebral o deterioro intelectual.^{6,66}

Se sometió a un subgrupo de neonatos del ensayo CAP a imágenes por resonancia magnética a la edad corregida a término, encontrando que la terapia con cafeína mejoraba el desarrollo de la sustancia blanca cerebral, lo cual se evidenció a través de una organización más madura de la materia blanca cerebral.⁶⁷ Sin embargo, un ensayo realizado en neonatos prematuros nacidos a las 30 semanas de edad gestacional, tratados con una dosis alta de cafeína de 80mg/kg y otros con una dosis estándar de 20mg/kg, reportó un aumento significativo en la incidencia de hemorragia cerebelosa, mayor hipertonicidad y otros signos neurológicos a la edad corregida a término.⁶⁸ Otra cohorte de lactantes prematuros sometidos a las mismas dosis, no se asociaron a efectos adversos neurológicos, incluyendo desarrollo, temperamento y comportamiento al año y 2 años.³⁴ Un estudio realizado por Firman y colaboradores concluyó que no existe asociación entre el uso de citrato de cafeína en dosis temprana de carga alta en prematuros extremos y la hemorragia cerebelosa o resultados anormales del neurodesarrollo a largo plazo.⁶⁹ Los efectos de las dosis altas de cafeína en el sistema neurológico de los neonatos deben ser más estudiados para determinar su seguridad neuroconductual.⁶⁶

Un estudio realizado por Ebtihal y colaboradores con 109 infantes pretérmino, tuvo como resultado una fuerte correlación entre el tratamiento con cafeína y la presencia de osteopenia de la prematuridad (OP). El 51% desarrolló OP y el 8% presentó fracturas espontáneas de costillas. Se asocia más a la dosis acumulada y la duración del tratamiento (60 días), incluso al controlar el efecto de otros factores de riesgo. Este efecto adverso es más evidente en los lactantes de menor edad gestacional esto porque la vida media de la cafeína se prolonga en su cuerpo por la capacidad disminuida de los riñones para eliminar el fármaco. Otro factor es que los prematuros extremos tienen enzimas hepáticas inmaduras, que son incapaces de catabolizar cafeína lo cual conlleva a un efecto prolongado que, a su vez, causa calciuria y osteoclastogénesis.⁷⁰

3.1.4 Demorados:

Se presentan tiempo después de la administración ocasional del medicamento.⁶¹ Un estudio realizado por Romagnoli, que verifico los efectos secundarios a diferentes dosis de cafeína en recién nacidos prematuros, un grupo recibió una dosis inicial de 10mg/kg y 5mg/kg de mantenimiento, el otro una dosis inicial y de mantenimiento de 2.5mg/kg. Se observó que en el segundo grupo hubo algunos que presentaron taquicardia. En ambos grupos en un número reducido se observaron vómitos y problemas de alimentación. Se observó también hiperglucemia, regurgitación que junto a los vómitos y taquicardia fueron transitorias y cesaron espontáneamente durante el tratamiento.^{63,71}

3.1.5 Al final de su uso:

La reacción se manifiesta al omitir la administración del fármaco.⁶¹ No se han reportado reacciones adversas al omitir la terapia con cafeína, sin embargo, debido a que este fármaco ayuda a disminuir los episodios de apnea, si se observa un aumento de estas y necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica.

3.1.6 Fallo inesperado de la terapia:

Se relacionan con la dosis e interacciones medicamentosas.⁶¹ El citrato de cafeína es incompatible con aciclovir, furosemida, lisinato de ibuprofeno, lorazepam, nitroglicerina y oxacilina.⁶³ Considerar, que los medicamentos que afecten la función hepática y que dependan del citocromo P450 para su aclaramiento plasmático harán interacciones medicamentosas.⁷²

3.2 Mortalidad

Un estudio previamente citado, realizado por Amaro y colaboradores, en el cual evaluaban la seguridad y eficacia de la cafeína para su uso en neonatos pretérmino, (23-30 semanas de edad gestacional) se encontró que el inicio temprano de la cafeína no reducía la edad de la primera extubación exitosa de ventilación mecánica. Además, se debió suspender el ensayo debido a que se observó una tendencia no significativa de mortalidad en el grupo que se implementó cafeína temprana, sin embargo, concluyen que no se puede determinar el efecto de la cafeína temprana en la mortalidad con este estudio y que se deben realizar más ensayos para detectar las diferencias clínicamente importantes en la mortalidad.⁹

Zhang y colaboradores realizaron un estudio con 78 neonatos pretérmino con peso bajo al nacer, dividieron dos grupos aleatoriamente, uno de 38 que recibió dosis alta de cafeína (10mg/kg mantenimiento) y otro con 40 que recibió dosis baja de cafeína (5mg/kg mantenimiento). Se observó que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a duración de la estancia hospitalaria, tasas de incidencia de taquicardia, intolerancia alimentaria, hemorragia intracraneal y lo más importante, no hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre los dos grupos. ($p>0.05$)⁷³

CAPÍTULO 4. EXPERIENCIA DE LA IMPLEMENTACIÓN DE TERAPIA CON CAFEÍNA EN GUATEMALA

- **Experiencia de la implementación de terapia con cafeína en Guatemala**

En este capítulo se entrevistó a dos neonatólogos y una residente de pediatría acerca de la experiencia del uso del citrato de cafeína para el destete temprano de ventilación mecánica en neonatos pretérmino, debido a que en el país no existen estudios o literatura documentada sobre este tema.

Producto de este proceso, y de una búsqueda bibliográfica local, se logró sistematizar la siguiente información:

Se realizó un estudio en el Hospital General San Juan de Dios en 2011, para identificar la morbilidad y mortalidad en 385 prematuros, se encontró que el porcentaje de mortalidad fue del 65.4%, con mayor prevalencia en el sexo masculino y que las causas más frecuentes de esta fueron: neumonía (28.9%) y prematurez (27.7%).⁷⁴ Por otro lado, en el IGSS durante el 2010 se realizó un estudio con 188 neonatos que requirieron soporte ventilatorio invasivo y se describieron las complicaciones de su uso. Se encontró que eran mayor en el sexo masculino y prematuros; y las complicaciones fueron: escapes de la vía aérea, atrapamiento aéreo, neumonía nosocomial, atelectasias y extubaciones accidentales.⁷⁵ También se reportó mortalidad que fue secundaria a neumotórax a tensión y choque séptico refractario. Se concluyó que la inmadurez del recién nacido lo predispone a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.⁷⁵ Esto demuestra que la mortalidad en Guatemala para los prematuros es alta y que se deben buscar alternativas o mejoras en el tratamiento para mejorar la esperanza de vida.

Uno de los neonatólogos entrevistados señaló que “en Guatemala es difícil conseguir cafeína en presentación IV y que debe importarse de otros países.” (Herrera Mario. Hospital Roosevelt, comunicación personal, 18 junio de 2021). Lo anterior explicaría por qué no existe documentación o estudios del uso de la cafeína en neonatos, ya que se requiere del medicamento en presentación intravenosa.

En cuanto su uso en hospitales públicos se entrevistó a un médico neonatólogo que labora en el área de alto riesgo de la unidad de neonatología del Hospital Roosevelt quien mencionó que “utilizan la cafeína en todo recién nacido que pesa menos de 1.5 kg para el propósito de extubación, se utiliza una dosis de 20mg/kg de impregnación y 5 mg/kg de mantenimiento cada 24 horas, dependiendo de la respuesta se puede subir la dosis de mantenimiento a 8mg/kg e inclusive se ha utilizado hasta 10mg/kg. La dosis se sube según la respuesta del neonato, algunos inician con episodios de apnea o desaturación por lo que se evalúa, y si se considera que esto es debido a su inmadurez, se aumenta la dosis de cafeína. El tratamiento lo extienden por 15 días a un mes, no se cumple el tratamiento hasta la edad corregida porque algunos pacientes egresan antes del hospital. Otro criterio para omitir el tratamiento es el peso, al llegar a pesar 1.8 kg se suspende” (Godínez Obed. Hospital Roosevelt, comunicación personal 29 junio de 2021). A pesar, de que reconoce que el tratamiento IV sería el ideal, no se utiliza en dicha institución por el costo que representa. Por lo que, utilizan citrato de cafeína vía oral, la cual viene en presentación de soluto, que se disuelve y se reconstituye según preparados establecidos por la unidad y que está a cargo de enfermería.

Respecto a las desventajas del tratamiento con cafeína oral que se utiliza en el Hospital Roosevelt, el entrevistado doctor Godínez mencionó que, “muchos de los pacientes tienen un sistema gastrointestinal inmaduro, por lo que utilizan calostroterapia o leche materna exclusiva hasta 20cc/kg/día; pasada esta dosis de alimentación, se inicia formula de prematuro. La cafeína al ser presentación oral, solo se puede iniciar al superar la dosis de trófico (es decir, superar la nutrición enteral mínima de 20cc/kg/día de toma), lo cual atrasa el tratamiento, ya que lo ideal es iniciarlo al nacimiento o lo más pronto posible. Algunos pacientes no toleran adecuadamente el tratamiento y el efecto adverso más frecuente observado son los vómitos. En el hospital, no se ha visto mortalidad por cafeína o por lo menos, no se ha asociado a ella, sino a otras causas, sin embargo, no se podría aseverar esto, ya que no existen estudios al respecto en esta institución” (Godínez Obed. Hospital Roosevelt, comunicación personal 29 junio de 2021).

Se entrevistó a una residente de pediatría del Hospital Roosevelt quien menciona que, “en los casos de utilizar cafeína IV se requiere que la compren los padres de los pacientes y su costo asciende a Q400. cada ampolla, que es únicamente para una dosis. En los pacientes en los que se ha utilizado la cafeína oral se ha visto una disminución en el tiempo de ventilación mecánica invasiva, pero la mayoría requieren uso de CPAP por tiempos demasiados prologados, luego de la extubación” (Rodas Ckandy. Hospital Roosevelt, comunicación personal, 28 de junio de 2021).

Se concluye que, los hospitales públicos deberían contar con cafeína intravenosa, ya que en Guatemala el porcentaje de prematurez es considerable, y los beneficios documentados de esta terapia serían de mucha ayuda para el tratamiento de los pacientes. En el Hospital Roosevelt se ha observado que, cuando los padres de los pacientes pueden adquirir cafeína IV y proporcionarla a la institución, los efectos benéficos se presentan en menor tiempo y a menor dosificación, comparado con la presentación oral, aunado a que el tratamiento se puede iniciar tempranamente lo cual representa mejores resultados, ya que con la presentación oral se debe esperar a que los pacientes cumplan el mínimo de nutrición enteral trófica, lo que retrasa el inicio de la terapia y probablemente el fracaso o poco éxito de la misma para el propósito de extubación.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

En este capítulo se realizará un análisis de la eficacia y seguridad del uso de la cafeína en neonatos pretérmino para el destete temprano de ventilación mecánica a través de describir si existe disminución clínica de los episodios de apnea y tiempo de requerimiento ventilatorio, determinar la dosis y tiempo terapéutico eficaces y seguros para este propósito y los efectos adversos más frecuentes derivados del uso de la terapia.

Las metilxantinas son sustancias que se han utilizado desde hace más de 20 años en neonatología, estas inhiben competitivamente a la fosfodiesterasa en forma débil.^{10,11} De las metilxantinas, se prefiere la cafeína, en su forma de citrato, ya que se ha documentado que causa menos efectos adversos y por su vida media larga se puede administrar una vez al día en los neonatos, sobre todo en los prematuros. Actúa sobre los receptores de adenosina, fosfodiesterasa, canales de calcio, receptores GABA y otras moléculas.^{3,5,10} En la apnea, su efecto farmacológico radica en la estimulación del sistema respiratorio en el centro medular, lo cual logra al aumentar la sensibilidad al dióxido de carbono y mejorar la contractilidad diafragmática.¹²

En los neonatos prematuros se reporta que la vida media plasmática es de 65 a 100 horas, lo cual contrasta notablemente, con la vida media de 3 a 6 horas en adultos. Es importante mencionar que, otros estudios en recién nacidos prematuros han determinado que la vida media se prolonga hasta 102.9 ± 17.9 horas y permanece prolongada hasta las 38 semanas de edad gestacional, lo cual confirma que la vida media se modifica según la edad gestacional posnatal debido al déficit de maduración de biotransformación hepática.^{2,10,11} Es eliminada lentamente por la orina, aunque si hay falla hepática, colestasis o falla renal se aumenta la eliminación. La edad postconcepcional y la nutrición parenteral influyen en la depuración.¹¹

A pesar, de que no se recomienda normalmente la monitorización de los niveles plasmáticos de cafeína, si existen excepciones como: prematuros menores de 28 semanas de gestación o prematuros con peso menor de 1,000 gramos que reciben nutrición parenteral, prematuros con insuficiencia hepática o renal, trastornos convulsivos, cardiopatía conocida, medicación que afecte el metabolismo de la cafeína, prematuros hijos de madres que consumieron gran cantidad de cafeína previo al parto o prematuros que hayan recibido tratamiento previo con teofilina.⁷ Actualmente, la cafeína es uno de los pocos fármacos aprobados por la FDA para neonatos, con una fuerte y sólida evidencia de eficacia y seguridad.¹⁴

La cafeína se utiliza desde 1977, año en que se publicaron resultados de las primeras investigaciones donde se vio su efectividad para tratar a prematuros con apnea y desde este tiempo su principal indicación es en esta patología.^{2,5} La apnea se relaciona de forma inversamente proporcional con la edad gestacional de nacimiento, en los recién nacidos con edad gestacional de 34-35 semanas ocurren en el 7%, en los de 32-33 semanas 15%, 54% en los nacidos entre 30-31 semanas y casi en la totalidad de nacidos con menos de 29 semanas de gestación o un peso menor de 1000g.² El ensayo controlado multicéntrico, multinacional, aleatorio de Cafeína para la Apnea de la Prematuridad (CAP trial) realizado en 2006, en neonatos pretérmino a quienes se les aplicó cafeína o placebo, mostró beneficios significativos de este fármaco en los neonatos.⁶ En este estudio también se observó que había más facilidad de extubación en los pacientes en los que se utilizó esta terapia. Este estudio fue el punto de partida para considerar que la cafeína podía ayudar al destete temprano de ventilación mecánica en recién nacidos.

Al recopilar numerosas investigaciones que evaluaban el uso de la cafeína para el propósito de destete temprano se encontró que efectivamente reduce el número de apneas de forma significativa en los neonatos prematuros, lo cual está validado por su amplia recomendación y uso para este fin. (Ver anexo 4) En cuanto a si la cafeína reduce el tiempo ventilatorio y la prevención de reintubación, a pesar de que existen pocos estudios, se determinó a través de la revisión monográfica realizada, que la mayoría de los estudios si han demostrado esta utilidad. De los 14 estudios analizados, 10 de ellos resultaron favorables (71.43%) vs. 4 (28.57%) que no dieron resultados favorables, de los cuales, 2 eran en la región de Latinoamérica. (Ver anexo 5).

El fallo o lo poco concluyente de los estudios latinoamericanos, se puede explicar por el hecho de que, en la mayoría de los países la cafeína endovenosa solo se comercializa en dosis para adultos, lo que conlleva tener que realizar diluciones empíricas para su aplicación en neonatos esto podría aumentar la posibilidad de error e inexactitud en la dosis.¹¹

La dosis usual y establecida en la mayoría de los ensayos y bibliografías para su uso en neonatos es, una dosis inicial de 20mg/kg/día seguido de una dosis de 5 mg/kg/día, esto para tratar la apnea de la prematuridad. No existe un consenso establecido para las estrategias, dosis y tiempo de terapia al utilizar cafeína para el destete de ventilación mecánica. Es importante mencionar que, para el tratamiento en neonatos, se utiliza en forma de citrato de cafeína, en el cual hay contenidos 1 mg de cafeína base por cada 2 mg de citrato.³⁰ Sin embargo, en los estudios analizados para prevenir el fallo de extubación o reducir el tiempo de ventilación mecánica en

prematuros, se recomendaban dosis altas (inicial entre 30-80mg/kg/día, seguido de 20mg/kg/día de mantenimiento) para lograr este fin, siempre monitoreando los posibles efectos adversos del mismo (ver anexo 3). Se recomendó en varios estudios que, para este fin, se debe administrar una dosis 24 horas antes de la extubación si ésta es programada o 6 horas después de la misma, si no es programada, continuando el esquema de dosificación usual hasta que el paciente resuelva los episodios de apnea o hasta corregir la edad gestacional. Por consiguiente, se puede concluir que, para este propósito, la cafeína es eficaz para reducir el tiempo de ventilación mecánica significativamente, sin embargo, el éxito no es del 100%.

Es importante mencionar los efectos adversos para evaluar la seguridad de esta terapia. En esta investigación se realizó la clasificación según su tipo en tipo A (aumentados), tipo B (raros), tipo c (crónicos), tipo D (demorados), tipo E (al final de su uso) y tipo F (fallo inesperado de la terapia).⁶¹ Siendo los más frecuentes: irritabilidad, inquietud, nerviosismo y taquicardia, que están relacionados con la dosis.⁷ Otros efectos que se reportan son crisis convulsivas, vómitos, intolerancia a la alimentación, retardo en el vaciamiento gástrico y efectos metabólicos como hiperglicemia, hipocalcemia e ictericia.²

Finamente, se evaluó la mortalidad relacionada con el uso de la terapia con cafeína. Se encontró un estudio que reportó un aumento de la mortalidad, aunque la tendencia en ambos no era significativa. Otro estudio comparativo, en el cual se dieron dosis altas de cafeína a un grupo y a otro, una dosis baja, determinó que no había diferencia significativa en la tasa de mortalidad de ambos grupos.⁷³ Se deben realizar más estudios para determinar una asociación entre la mortalidad y el uso de cafeína a diferentes dosis; sin embargo, en la actualidad, se puede mencionar que es uno de los medicamentos más seguros para su uso en neonatos, cuando se utilizan las dosis usuales.

En Guatemala, debido a que no se cuenta en los hospitales públicos con el suministro de cafeína intravenosa y debido a que ésta es muy cara para adquirirla, se utiliza cafeína oral. A pesar de esto, se utiliza para el propósito de destete temprano de ventilación mecánica y se ha documentado su efectividad a las dosis recomendadas, 20mg/kg de dosis inicial seguido de 5 a 10mg/kg/día por un periodo de quince días a un mes. No existe un protocolo establecido. Sin embargo, si se utilizara la presentación intravenosa en todos los pacientes, los efectos benéficos se presentarían en menor tiempo y a menor dosificación, comparado con la presentación oral, y permitiría una mejor sobrevida en las unidades neonatales de los hospitales públicos del país. Además de poder establecer un protocolo que siguiera las pautas internacionales sobre el uso del citrato de cafeína.

CONCLUSIONES

La cafeína ha sido ampliamente recomendada para su uso en neonatología desde 1977, año en que se publicaron resultados de las primeras investigaciones que evaluaron la efectividad para tratar a prematuros con apnea siendo desde entonces principal indicación. Se han realizado múltiples estudios, incluido el más grande y significativo el ensayo controlado multicéntrico, multinacional, aleatorio de Cafeína para la Apnea de la Prematuridad (CAP trial), en el cual se evidenció la eficacia de la cafeína para el destete temprano de ventilación mecánica, y otros beneficios tales como en la retinopatía del prematuro, broncodisplasia pulmonar y en la persistencia del conducto arterioso.

Otros estudios han demostrado la eficacia de la cafeína para el destete temprano de ventilación mecánica. Aunque su eficacia no es del 100%, si se recomienda su uso, es un medicamento aprobado por la FDA para su uso en recién nacidos prematuros, sobre todo en su forma de citrato y se puede considerar seguro por los pocos efectos adversos que representa a dosis usuales. Sin embargo, los neonatos deben estar bajo monitoreo para identificar efectos adversos graves.

En las investigaciones que se evaluaron sobre el uso de la cafeína para el propósito de destete temprano se reporta una reducción significativa de los episodios de apnea y la duración de estos, lo cual está validado por su amplia recomendación y uso para este fin. En cuanto a si la cafeína reduce el tiempo ventilatorio y la prevención de reintubación, a pesar de que existen pocos estudios, se determinó a través de la revisión efectuada en este trabajo que la mayoría de los estudios si han logrado este propósito. De los 14 estudios analizados, 10 de ellos resultaron favorables (71.43%) y 4 (28.57%) que concluyeron que su uso no se relacionaba a una reducción del tiempo de soporte ventilatorio.

En cuanto a su seguridad, de las metilxantinas, la cafeína ha sido la droga de elección por encima de teofilina, por su eficacia y seguridad, al tener menos efectos adversos.

Se recomendó en varios ensayos, revisados en este trabajo documental, que la dosis y el tiempo terapéutico eficaces para disminuir el tiempo de ventilación mecánica y prevenir la reintubación, se debe administrar una dosis 24 horas antes de la extubación si esta es programada o 6 horas después de la misma, si no es programada, continuando el esquema de dosificación usual hasta que el paciente resuelva los episodios de apnea o hasta corregir la edad gestacional. En cuanto a la dosis, no existe un consenso establecido para las estrategias y dosis de terapia al utilizar cafeína para el destete de ventilación mecánica. Pero se ha demostrado que a mayor dosis mayor la tasa de éxito en extubación, sin embargo, se debe ser cuidadoso por los efectos adversos.

Se clasificaron los efectos adversos asociados al uso de citrato de cafeína, según su tipo: Aumentados: convulsiones tónico-clónicas, opistótonos, vómitos, taquicardia y efectos metabólicos como hiperglucemia, hipopotasemia e ictericia. Raros, el estreñimiento, el reflujo gastroesofágico, el aumento de la diuresis, aclaramiento de creatinina, aumento de la excreción de sodio y calcio. Crónicos, hemorragia cerebelosa, mayor hipertonicidad y otros signos neurológicos; y Demorados: hiperglucemia, regurgitación, vómitos y taquicardia. Al final de su uso no se han reportado reacciones adversas de este tipo ni fallo inesperado de la terapia, que se relaciona con las interacciones medicamentosas. Si se reporta que el citrato de cafeína es incompatible con aciclovir, furosemida, lisinato de ibuprofeno, lorazepam, nitroglicerina y oxacilina.

En Guatemala no se cuenta con el abastecimiento de cafeína IV en hospitales públicos por el costo de este medicamento, razón por la cual se utiliza el tratamiento oral por las ventajas económicas y la mayor cantidad de fármaco que trae esta presentación. Sin embargo, se ha visto que utilizar esta presentación no permite aprovechar los beneficios documentados de la cafeína intravenosa. El uso de cafeína oral retrasa el inicio de la terapia y probablemente contribuye al fracaso o poco éxito de esta para el propósito de extubación.

RECOMENDACIONES

Según la literatura revisada se pudo establecer que la cafeína tiene un uso amplio a nivel mundial para el propósito del destete temprano, sin embargo, actualmente existen pocos estudios realizados en Latinoamérica y en Guatemala ninguno. Por lo tanto, se observa limitaciones al acceder a la información, ya que hay un número reducido de estudios sobre el tema. Esta limitante se convierte en una oportunidad para generar nuevas investigaciones que llenen el vacío del conocimiento y que permita al país tener información local.

En Guatemala no se cuenta con el abastecimiento de cafeína IV en hospitales públicos por el costo de esta, razón por la cual se utiliza el tratamiento oral por las ventajas económicas y la mayor cantidad de fármaco que trae esta presentación. Sin embargo, sería importante, por el porcentaje de prematuros en Guatemala, adquirir este fármaco, para poder brindar a los pacientes esta alternativa de tratamiento que aumente la esperanza de vida, ya que se ha reportado que el porcentaje de mortalidad en prematuros es del 65.4% en uno de los hospitales públicos más importantes del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Du L, Tong X, Chen C, Gao X, Gagnatelli A, Li J, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity: a prospective, open-label, single-arm study in chinese neonates. *Front Pediatr* [en línea]. 2020 [citado 20 Abr 2020]; 8 (76):1-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078308/>.
2. Carrera S, Santillán V, Cordero G, Yllescas E, Fernández L, Barrera P, Corral E. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos? *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2015 [citado 20 Abr 2020]; 29 (3): 106-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533715000357>.
3. Soto F. Ventilación mecánica y uso de oxígeno en prematuros tratados con citrato de cafeína o aminofilina. [tesis Maestría en línea]. Bogotá: Universidad del Rosario, Facultad de medicina; 2011 [citado 20 Abr 2020]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/86441252.pdf>.
4. Urtiaga A, López J, Arranz C, Santesteban E, Valls-i-Soler A. Eficacia de la cafeína en la extubación de recién nacidos de menos de 32 semanas. Revisión sistemática y estudio observacional. *Rev Esp Pediatr* [en línea]. 2015 [citado 20 Abr 2020]; 71 (1): 19-27. Disponible en: <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2015/REP%2071-1.pdf#page=19>.
5. Alvarado L. Cafeína en prematuros: de lo mágico a las incertidumbres. *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 20 Abr 2020]; 116 (6): 380-382. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n6a02.pdf>
6. Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Barrington K, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* [en línea]. 2006 Mayo [citado 20 Abr 2021]; 354 (20): 2112-21. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
7. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Cafeína. [en línea]. Madrid: AEP; 2015 [citado 20 Abr 2021] *Pediamecum*. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cafeina>. Consultado el 14/05/2020

8. Moreno O. Apnea neonatal. Rev Cubana Pediatr [en línea]. 2015. [citado 20 Abr 2020]; 87 (3): 103-108. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/apnea_neonatal.pdf
9. Amaro C, Bello J, Jain D, Ramnath A, D'Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. J. Pediatr [en línea]. 2018 [citado 2 Mayo 2020]; 196: 52-57. Disponible en: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/05/Amaro-2018.pdf>
10. Tavares C, Sakata R. Cafeína para el tratamiento del dolor. Rev. Bras. Anesthesiol. [en línea]. 2012. [citado 2 Mayo 2021]; 62 (3): 394-401. Disponible en: https://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es_v62n3a11.pdf
11. Leyton A, Muller F. Administración de cafeína en recién nacidos. Rev. Enf. Neonatal [en línea]. 2012 [citado 2 Mayo 2021]; 3 (14): 21-24. Disponible en: <https://www.fundasamin.org.ar/web/wp-content/uploads/2012/12/Administracion-de-cafeina-en-recien-nacidos.pdf>
12. Molano B. Cafeína vs aminofilina para apnea del prematuro: estudio randomizado. [tesis de Maestría en línea]. Bogotá: Universidad del Rosario, Facultad de Medicina; 2013. [citado 2 Mayo 2021]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4247/MolanoNino-BlancaLucia-2013.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
13. Shrestha B, Jawa, G. Caffeine citrate: is it a silver bullet in neonatology? Pediatr Neonatol [en línea]. 2017 Oct [citado 3 Mayo 2021]; 58 (5): 391–397. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.10.003
14. Aranda J, Beharry K., Valencia G, Natarajan G, Davis J. Caffeine impact on neonatal morbidities. J Mater Fetal Neonatal Med [en línea]. 2010 Sept [citado 3 Mayo 2021]; 23 (3): 20–23. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.517704>
15. Duck E, Cullen P, Salgado E, Guzmán B. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino, revisión bibliográfica. An Med (Mex) [en línea]. 2012. [citado 3 Mayo 2021]; 57 (3): 223-231. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2012/bc123i.pdf>

16. Soto N, Sarmiento Y, Crespo A, Suárez N. Morbilidad y mortalidad en neonatos sometidos a ventilación mecánica. Rev Ciencias Médicas [en línea]. 2013 [citado 3 Mayo 2021]; 17 (6): 96-109. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600010&lng=es.
17. López C, Soto D, Gutiérrez C, Rodríguez M, Udaeta E. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. Acta Pediatr Mex [en línea]. 2007 [citado 3 Mayo 2021]; 28 (2): 63-68. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2007/apm072d.pdf>
18. Pérez Y. Ventilación mecánica en cuidados intensivos neonatales. Rev Cuba Med Int Emerg [en línea]. 2016 [citado 3 Mayo 2021]; 15 (1): 70-77. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/135>
19. Torres C, Valle J, Martínez A, Lastra Z, Delgado L. Complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el paciente neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex [en línea]. 2016 [citado 3 Mayo 2021]; 73 (5): 318-324. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462016000500318&lng=es.
20. Sangüeza J. Protocolo de ventilación mecánica para enfermería en terapia intensiva neonatal de la caja nacional de salud [tesis Maestría en línea] La Paz: Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición-Dietética y tecnología médica; 2010 [citado 3 Mayo 2021]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/3675/TM-681.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Catillo A. Ventilación mecánica invasiva en el paciente pediátrico. Neumol Pediatr [en línea]. 2017 [citado 4 Mayo 2021]; 12 (1): 15 – 22. Disponible en: <http://www.saludinfantil.org/urgped/Broncopulmonar/ventilacion-mecanica.pdf>
22. Elorza D, Sánchez A, Pérez J. Ventilación mecánica neonatal. An Pediatr Contin [en línea]. 2009 [citado 4 Mayo 2021]; 7 (1): 8-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-ventilacion-mecanica-neonatal-S1696281809704457>

23. Bonillo A, González M, Lorente M, Díez R. Ventilación mecánica neonatal. *An Pediatr (Barc)* [en línea]. 2003 [citado 4 Mayo 2021]; 59 (4): 376–84. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403303781983>
24. Bueno I, Calderón G, Ferrari A, Ferreira A, García E, García M, et al. Guía para la ventilación mecánica del recién nacido. [en línea]. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de salud; 2009 [citado 4 Mayo 2021] Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_461_ventil_RN.pdf
25. Del Grosso A. Cuidados de enfermería en pacientes neonatales con ventilación mecánica no invasiva. [tesis de Enfermería en línea]. San Cristóbal La Laguna: Universidad de la Laguna, Facultad de Ciencias de la salud; 2017 [citado 4 Mayo 2021]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/5326/Cuidados%20de%20enfermeria%20en%20pacientes%20neonatales%20con%20ventilacion%20mecanica%20no%20invasiva..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Ramos C. Predictores para destete o weaning ventilatorio en neonatos. [tesis de Especialización en línea]. Bogotá: Corporación universitaria Iberoamericana, Facultad de Fisioterapia; 2019 [citado 4 Mayo 2021]. Disponible en: <https://repositorio.ibero.edu.co/bitstream/001/833/1/Predictores%20para%20destete%20o%20weaning%20ventilatorio%20en%20neonatos.pdf>
27. Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)* [en línea]. 2012 [citado 4 Mayo 2021]; 77 (4): 280.e1-280.e9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/en-recomendaciones-asistencia-respiratoria-el-recien-articulo-resumen-S1695403312001725>
28. Tapia C, Cortés R, Uscanga H, Tena D. Factores asociados para falla en la extubación de recién nacidos de término de una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Invest Clin* [en línea]. 2011 [citado Mayo 4 2021]; 63 (5): 484-493. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn115g.pdf>
29. Rosero V, Valverde L, Palma C, Cabrera F, Ramírez J. Complicaciones pulmonares asociadas a la ventilación mecánica en el neonato crítico. *Recimundo* [en línea]. 2019 [citado 6 Mayo 2021]; 3 (4): 511–27. Disponible en:

30. Comer A, Perry C, Figgitt D. Caffeine citrate: a review of its use in apnea of prematurity. *Paediatr Drugs* [en línea]. 2001 [citado 6 Mayo 2021]; 3 (1): 61-79. doi: 10.2165/00128072-200103010-00005.
31. González A. Días de soporte ventilatorio en recién nacidos prematuros que recibieron cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina. [tesis de Especialización en Pediatría en línea]. San Luis Potosí: Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina; 2020. [citado 6 Mayo 2021]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5989/TesisE.FM.2020.Soporte.Gonz%c3%a1lez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Gentle S, Travers C, Carlo W. Caffeine controversies. *Current Opin Pediatr* [en línea]. 2018 Apr [citado 6 Mayo 2021]; 30 (2): 177-181. doi: 10.1097/MOP.0000000000000588
33. Francart S, Allen M, Stegall-Zanation J. Apnea of prematurity: caffeine dose optimization. *J Pediatr Pharmacol Ther* [en línea]. 2013 Jan [citado 6 Mayo 2021]; 18 (1): 45–52. doi: 10.5863/1551-6776-18.1.45
34. Gray P, Flenady V, Charles B, Steer P. Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health* [en línea]. 2011 Apr [citado 6 Mayo 2021]; 47 (4): 167–172. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01943.x
35. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray P, Henderson-Smart D, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* [en línea]. 2004 Nov [citado 6 Mayo 2021]; 89 (6): F499–F503. doi: 10.1136/adc.2002.023432
36. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* [en línea]. 2015 Jul [citado 6 Mayo 2021]; 174 (7): 949–956. doi: 10.1007/s00431-015-2494-8
37. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res* [en línea]. 2020 Jan [citado 6 Mayo 2021]; 6 (1): 00330–2019. doi: 10.1183/23120541.00330-2019

38. Young TE, Mangum B. Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. 24 ed. Nueva Jersey: Thomson Reuters; 2011. Caffeine citrate; p. 296-297.
39. Ainsworth S. Neonatal formulary [en línea]. Reino Unido: Wiley-Blackwell; 2008. Caffeine Citrate, [citado 6 Mayo 2021]; p. 32-33. Disponible en: <https://www.dbth.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/10/Neonatal-formulary.pdf>
40. Pino C. Perfil clínico y epidemiológico en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, con diagnóstico de apnea, manejados en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil del ISSEMYM en el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre de 2012. [tesis de Especialización en Neonatología en línea]. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina; 2013. [citado 7 Mayo 2021]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/oca/view/20.500.11799/13761/1/409662.pdf>
41. Centro de Información de Medicamentos, complejo Hospitalario de Albacete. Cafeína. Informe de la comisión de farmacia y terapéutica. [en línea] Albacete: Centro de Información de Medicamentos; 2008 [citado 7 Mayo 2021]. Disponible en: https://proveedores.chospab.es/area_medica/farmacia_hospitalaria/profesional/informesFarmacoterapeuticos/Cafeina.pdf
42. Palmero M, Pérez F, González R, Rojas R, García G. Citrato de cafeína en la apnea del prematuro. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2005 [citado 7 Mayo 2021]; 65 (4): 175-178. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322005000400003&lng=es.
43. Kua KP, Lee S. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. Br J Clin Pharmacol [en línea]. 2016 Aug [citado 7 Mayo 2021]; 83 (1): 180–191. doi:10.1111/bcp.13089.
44. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. Pediatr Neonatol [en línea]. 2016 Oct [citado 7 Mayo 2021]; 57 (5): 408-412. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.007
45. Saeidi R, Maghrebi S. Comparison of the early and late caffeine therapy on clinical outcomes in preterm neonates. G Ital di Ostet e Ginecol [en línea]. 2014 [citado 8 Mayo 2021]; 36 (6): 568–70. Disponible en: 50

https://www.researchgate.net/publication/289612014_Comparison_of_the_early_and_late_caffeine_therapy_on_clinical_outcomes_in_preterm_neonates

46. Skouroliakou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* [en línea]. 2009 [citado 8 Mayo 2021]; 45 (10): 587–592. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26809412_Caffeine_versus_theophylline_for_apnea_of_prematurity_A_randomised_controlled_trial
47. Wan L, Huang L, Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea post-ventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* [en línea]. 2020 Oct [citado 8 Mayo 2021]; 55 (10): 2635-2640. doi: 10.1002/ppul.24948
48. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2010 Dec [citado 8 Mayo 2021]; 8 (12): CD000140. doi: 10.1002/14651858.CD000140.pub2
49. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2000 Oct [citado 8 Mayo 2021]; (2): CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.
50. Rosero T. Estudio comparativo entre aminofilina y cafeína en el control de apneas y en el tiempo de permanencia con ventilación mecánica de recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas en el Hospital General Enrique Garcés de Quito en 2017 y 2018. [tesis de Especialización en Pediatría en línea] Quito: Pontifica Universidad católica del Ecuador, Facultad de Medicina; 2020. [citado 7 Mayo 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/18398/TESIS%20DRA.%20TARYN%20ROSERO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
51. Picone S, Bedetta M, Paolillo P. Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea] 2012 Oct [citado 8 Mayo 2021]; 25 (3): 11-14. doi: 10.3109/14767058.2012.712305
52. Davis P, Schmidt B, Roberts R, Doyle L, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* [en línea]. 2010 Mar [citado 8 Mayo 2021]; 156 (3): 382–387. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.069

53. Lodha A, Seshia M, McMillan D, Barrington K, Yang J, Lee S, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* [en línea]. 2015 Jan [citado 9 Mayo 2021]; 169 (1): 33-38. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2223
54. Katheria A, Sauberan J, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer N. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants. *Am J Perinatol* [en línea]. 2015 Jul [citado 9 Mayo 2021]; 32 (9): 879-886. doi: 10.1055/s-0034-1543981.
55. Dobson N, Patel R, Smith P, Kuehn D, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* [en línea]. 2014 Mayo [citado 9 Mayo 2021]; 164 (5): 992-998. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.025
56. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol*. [en línea]. 2013 Feb [citado 8 Mayo 2021]; 33 (2): 134-140. doi: 10.1038/jp.2012.52.
57. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart K, Genen L, Greenspan J, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. [en línea]. 2014 Nov [citado 8 Mayo 2021]; 27 (16): 1698-1702. doi: 10.3109/14767058.2014.885941
58. Sims M, Rangasamy R, Lee S, Chung H, Cohen J, Walther FJ. Comparative evaluation of caffeine and theophylline for weaning premature infants from the ventilator. *Am J Perinatol*. [en línea]. 1989 Jan [citado 9 Mayo 2021]; 6 (1): 72–75. doi: 10.1055/s-2007-999549
59. Ferguson K, Roberts C, Manley B, Davis P. Interventions to improve rates of successful extubation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. [en línea] 2017 Feb [citado 9 Mayo 2021]; 171 (2): 165-174. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3015.
60. Porto J. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc diagn ter pediatr* [en línea]. 2019 [citado 9 Jun 2021]; 2: 285-295. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_ra_medicamentos_generalidades.pdf

61. Chingaté J, Riaño A. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM) por carbapenems reportados al programa distrital de farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C. durante el periodo de 2012-2017. [tesis Químico Farmacéutico en línea] Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A.), Facultad de Ciencias; 2018 [citado 9 Jun 2021]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1105/TRABAJO%20DE%20GRADO%20CORRECCIONES%20FINALES%202018%20PDF.pdf;jsessionid=555A5AA3FE3B4F796BF9859AAC80198C?sequence=1>
62. Rivas A. Reacciones adversas a medicamentos en neonatología. [tesis Doctoral en línea] Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología; 2014 [citado 9 Jun 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/29018/1/T35879.pdf>
63. Pacifici G. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. *Medical Express* [en línea]. 2014 [citado 10 Jun 2021]; 1 (5): 243-250. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/medical/a/xSz8CvJLLWDQXrTt9Kf5bcL/?lang=en#>
64. Fernández R, Bueno S, Lareu S, Costa M, García E, Solís G. Intoxicación por cafeína en un recién nacido prematuro. *Rev Esp Pediatr* [en línea]. 2012 [citado 10 Jun 2021]; 68 (3): 220-222. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/CongostSofia/publication/286069126_Evolution_of_neurosensory_development_of_very_low_weight_newborns_1000_g_in_our_setting/links/5c9df607299bf111694e4429/Evolution-of-neurosensory-development-of-very-low-weight-newborns-1000-g-in-our-setting.pdf#page=43
65. Smith P. Safety and efficacy of caffeine citrate in premature infants. [en línea] BPCA Protocol. Maryland: National Institute of Child Health and Human Development; 2018. Protocol No.: NICHD-2014-CAF01 [citado 10 Jun 2021]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564955/pdf/Bookshelf_NBK564955.pdf
66. Atik A, Harding R, De Matteo R, Kondos-Devicic D, Cheong J, Doyle LW, et al. Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain. *Neurotoxicology* [en línea]. 2017 Jan [citado 10 Jun 2021]; 58: 94-102. doi: 10.1016/j.neuro.2016.11.012.

67. Doyle L, Cheong J, Hunt R, Lee K, Thompson D, Davis P, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol* [en línea]. 2010 Nov [citado 10 Jun 2021]; 68 (5): 734-742. doi: 10.1002/ana.22098.
68. McPherson C, Neil J, Tjoeng T, Pineda R, Inder T. A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res.* [en línea]. 2015 Aug [citado 14 Jun 2021]; 78 (2): 198-204. doi: 10.1038/pr.2015.72.
69. Firman B, Molnar A, Gray P. Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: neonatal and neurodevelopmental outcomes. *J Paediatr Child Health* [en línea]. 2019 Dec [citado 14 Jun 2021]; 55 (12): 1451-1457. doi: 10.1111/jpc.14446.
70. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, Narvey M, Reed M, Jiang D. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatr* [en línea]. 2018 Jan [citado 14 Jun 2021]; 18 (1): 9. doi: 10.1186/s12887-017-0978-6
71. Romagnoli C, De Carolis M, Muzii U, Zecca E, Tortorolo G, Chiarotti M, et al. A effectiveness and side effects of two different doses of caffeine in preventing apnea in premature infants. *Ther Drug Monit.* [en línea]. 1992 Feb [citado 14 Jun 2021]; 14 (1): 14-19. doi: 10.1097/00007691-199202000-00003
72. Torres R, Cordero G, Alvarez I. Apnea de la prematurez. *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2008 [citado 10 Jun 2021]; 22: 279-289. Disponible en: <https://www.inper.mx/descargas/pdf/ApneadelaPrematurez.pdf>
73. Zhang X, Zhang H-T, Lyu Y, Wang L-F, Yang Z-Y. Clinical effect and safety of different maintenance doses of caffeine citrate in treatment of apnea in very low birth weight preterm infants: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [en línea] 2019 Jun [citado 14 Jun 2021]; 21 (6): 558–561. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.011
74. Ovando C, de la Rosa R. Morbilidad y mortalidad de prematuros. [tesis de Maestría en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2014 [citado 28 Jun 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9271.pdf

75. Mora J. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. [tesis de Maestría en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016 [citado 28 Jun 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10074.pdf

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidada de descriptores utilizados, conceptos relacionados y operadores lógicos.

Tabla No.1 Matriz consolidada de descriptores utilizados, conceptos relacionados y operadores lógicos

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Apnea", "cafeína", "terapia", "recién nacido", "prematuro", "respiración artificial".	"Apnea", "caffeine", "therapy", "infant, newborn", "premature", "artificial respiration"	"Ventilación mecánica", "neonato pretérmino", "cafeína", "terapia farmacológica"	"Insuficiencia respiratoria", "Enfermedades del prematuro", "cuidado intensivo neonatal", "unidad de cuidado intensivo neonatal".	AND
				"apnea" AND "caffeine" AND "infant, newborn"; "respiration, artificial" AND "caffeine" AND "infant, newborn"
				NOT
				"apnea" NOT "sleep apnea"
				OR
				"apneas" OR "apnea"; "infants, newborn" OR "infant, newborn" OR "neonate" OR "newborn, infant"; "respiration, artificial" OR "mechanical ventilation"

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio según descriptores y conectores utilizados.

Tabla No 2. Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio según descriptores y conectores utilizados

	Tipo	Término utilizado	Número de artículos
<i>“apnea” AND “caffeine”</i>	Todos los artículos	(sin filtro)	254
	Estudios correlacionales	“correlational study”	0
	Estudios de Serie de casos	“case series study” [MeSH]	8
	Estudios de Casos-controles	“cases and controls study” [MeSH]	6
	Estudios de cohorte	“cohort study” [MeSH]	11
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	48
<i>“apnea” AND “caffeine” AND “infant newborn”</i>	<i>Todos los artículos</i>	<i>(sin filtro)</i>	<i>535</i>
	Estudios correlacionales	“correlational study”	0
	Estudios de Serie de casos	“case series study” [MeSH]	25
	Estudios de Casos-controles	“cases and controls study” [MeSH]	9
	Estudios de cohorte	“cohort study” [MeSH]	13
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	106
<i>“apnea” AND “artificial respiration”</i>	<i>Todos los artículos</i>	<i>(sin filtro)</i>	<i>53</i>
	Estudios correlacionales	“correlational study”	0
	Estudios de Serie de casos	“case series study” [MeSH]	6
	Estudios de Casos-controles	“cases and controls study” [MeSH]	0
	Estudios de cohorte	“cohort study” [MeSH]	1
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	12

Fuente: elaboración propia

Anexo 3. Dosis de citrato de cafeína

Tabla No.3 Dosis usuales o alternativas del citrato de cafeína		
Edad	Dosis usual	Dosis alternativa
Hasta 34 semanas de edad gestacional	Inicial: 20/mg/kg/día Mantenimiento: 5-10mg/kg/día	Inicial: hasta 80mg/kg/día Mantenimiento: hasta 20 mg/kg/día
Mayor de 34 semanas de edad gestacional	No establecido	No establecido

se ha demostrado que a mayor dosis mayor el éxito de tasa de extubación, sin embargo, se debe ser cuidadoso por los efectos adversos

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Tabla de consolidación de estudios revisados para determinar la reducción de eventos de apnea

Tabla No. 4 Datos de consolidación de estudios analizados para determinar la eficacia de la cafeína en la reducción de eventos de apnea

Estudios con resultados favorables	Estudios con resultados desfavorables	Total
7	2	9
77.77%	22.23%	100%

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 5. Tabla de consolidación de estudios analizados para comprobar la eficacia de la cafeína en la disminución del tiempo ventilatorio y prevención de la reintubación

Tabla No. 5 Datos de consolidación de estudios analizados para comprobar la eficacia de la cafeína en la disminución del tiempo ventilatorio y prevención de la reintubación

Estudios con resultados favorables	Estudios con resultados desfavorables	Total
10	4	14
71.43%	28.57%	100%

Fuente: Elaboración propia