



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMINOFILINA Y CAFEINA 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**

**DRA. TARYN ALEXIS ROSERO ZAMBRANO**

**Director: DR. FERNANDO AGAMA C.**

**Tutor Metodológico: DR. PATRICIO ROMERO**

**QUITO, 2020**

## DEDICATORIA

*Dedico esta tesis y todo mi posgrado de pediatría, a quien jamás me dejo, a quien me apoyo a pesar de todo a ti mi amor Xavier, siempre creíste en mí.*

*Todo lo he hecho por ti mi princesa de porcelana mi Emilia, perdóname por dejar de lado la labor de ser tu madre, pero todo esto es por ti, te amo.*

## **AGRADECIMIENTO**

**Agradezco el presente trabajo a la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés, que fue primera rotación al iniciar este largo recorrido llamado postgrado y fue ahí donde lo terminé, en especial al Doctor Fernando Agama, que aceptó ser el director de mi tesis, además de siempre estar dispuesto a enseñar, al Doctor Patricio Romero, quien es mi tutor metodológico y me ayudó de gran manera en la tesis.**

**Debo nombrar a las personas que no me dejaron rendirme durante estos años, mi esposo, Xavier, compañero de vida, quien confió en mí siempre, a mi hermosa hija Emilia.**

**Además, agradezco a mi madre Narcisa, a mis hermanos Andrés y Dominique, a mis hermanas que, aunque no son de sangre, estuvieron ahí: Carla, Andrea, Viviana, Manuela**

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
CAPÍTULO I.....	6
1.INTRODUCCIÓN .....	8
CAPÍTULO II.....	9
2.MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. DEFINICIÓN DE APNEA.....	10
2.2. APNEA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.....	10
2.2.1. CAUSAS.....	12
2.2.2. DIAGNÓSTICO.....	12
2.2.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	12
2.2.4. FACTORES RELACIONADOS .....	14
2.2.5. COMPLICACIONES .....	15
2.3. TRATAMIENTO DE LA APNEA.....	16
2.3.1. VENTILACIÓN MECÁNICA.....	16
2.3.2. METILXANTINAS.....	16
2.3.2.1. AMINOFILINA.....	21
2.3.2.2. CAFEÍNA .....	23
2.4. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
CAPITULO III: METODOLOGIA	
3.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
3.2. OBJETIVOS.....	29
3.2.1. OBJETIVOS GENERAL.....	29
3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
3.3 HIPÓTESIS.....	30
3.4. EXPOSICION DEL PROCEDIMIENTO TECNICO.....	30

<b>3.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>3.4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4.5. CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.....</b>	<b>35</b>
<b>3.4.6 PROCESAMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN... </b>	<b>35</b>
<b>3.4.7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5.1. PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5.2 DURACIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>3.5.3 BENEFICIOS PARA LOS SUJETOS INVOLUCRADOS EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5.4 LOS RIESGOS Y POSIBLES MOLESTIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5.5 OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>37</b>
<b>3.5.6 CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>4. CAPITULO IV.</b>	
<b>4.1 ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 ANALISIS INFERENCIAL.....</b>	<b>43</b>
<b>5.CAPITULO V.</b>	
<b>5.1 DISCUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>5.3. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>51</b>

## RESUMEN

**Introducción.** El uso de las xantinas como estimulantes centrales para el control de la apnea del prematuro es una práctica común en los servicios de neonatología, sin embargo, en nuestro país todavía no se generaliza el uso de una de ellas, la cafeína, como medicamento de primera línea. Aunque en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito sí se ha empleado este medicamento, se desconoce si sus efectos difieren de la xantina de uso más generalizado, la aminofilina, aunque se conocen estudios en otros ámbitos geográficos que comparan los efectos de las dos y han permitido alcanzar cierta uniformidad en el criterio del empleo de la una o de la otra.

**Objetivos.** Demostrar que la cafeína es superior en el control de apneas y acorta el tiempo de permanencia con ventilación mecánica en los bebés que así la han requerido comparada con la aminofilina en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas en el Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito.

**Tipo de estudio.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo.

**Muestra.** Estuvo constituida por 80 pacientes de un universo que representa los neonatos prematuros menores a 34 semanas que nacieron o se atendieron en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés en los años 2017 y 2018.

**Metodología.** Se utilizó la recopilación de la información a través de la revisión de las historias clínicas de neonatos menores de 34 semanas, que nacieron o fueron atendidos durante el periodo comprendido entre enero del 2017 y diciembre 2018.

**Plan de análisis.** Previo al análisis, se ingresó la información en la base de datos creada para el efecto en el programa informático Excel que posteriormente fue procesada en el sistema estadístico SPSS.

Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de posición. Para el análisis inferencias se aplicó el test T de Student para muestras independientes, así como el OR

(Odds Ratio) y Chi Cuadrado; en todos los casos se consideraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos si el valor de p fue menor a 0,05.

**Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos xantinas en cuanto al número de episodios, presencias de apnea, disminución de días de ventilación mecánica, ni efectos adversos.

**Conclusiones:** No existieron diferencias significativas entre aminofilina y cafeína en cuanto a seguridad y eficacia.

**Abstract:**

**Introduction.** The use of xanthines as central stimulants for the control of apnea of prematurity is a common practice in neonatology services, however, in our country the use of one of them, caffeine, as a first-line medicine is not yet widespread. Although this medicine has been used in this way in the Neonatology Unit of the Enrique Garcés General Hospital in the city of Quito, it is not known if its effects differ from the more generalized xanthine, aminophylline, although studies in other areas are known geographical that compare the effects of the two and have allowed to achieve some uniformity in the criterion of employment of one or the other.

**Goals.** Demonstrate that caffeine is superior in apnea control and shortens the residence time with mechanical ventilation in infants who have required it compared to aminophylline in preterm infants under 34 weeks at Enrique Garcés General Hospital in the city of Quito

**Type of study.** An observational, retrospective and comparative study will be carried out.

**Shows.** It will consist of 80 patients taken as a sample of a universe that represents premature infants under 34 weeks who were born or attended in the Neonatology Unit of the Enrique Garcés General Hospital in 2017 and 2018.

**Methodology.** The collection of the information will be used through the review of the medical records of infants under 34 weeks, born or attended during the period between January 2017 and December 2018.

**Analysis Plan** Prior to the analysis, the information will be entered into the database created for the purpose in an Excel program that was subsequently processed in the SPSS statistical system.

Frequencies and percentages will be carried out for the analysis of qualitative variables.

For the analysis of quantitative variables, position measurements will be carried out.

For the inferences analysis, Student's T will be applied for independent samples, as well as OR (Odds Ratio) and Chi Square; In all cases, statistically significant differences between groups will be considered if the p-value is less than 0.05.

**Results:** No statistically significant differences were found between the number of episodes, presence of apnea, diminution of days of mechanical ventilation, or adverse effects.

**Conclusions:** There were no significant differences between aminophylline and caffeine in terms of safety and efficacy.

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

El tratamiento conjunto del prematuro es de gran complejidad y uno de los sistemas que más frecuentemente se compromete en este tipo de bebés es el respiratorio y es también uno en el que mayores avances han ocurrido durante los últimos años; en cuanto al apnea de la prematurez, esta entidad resulta un desafío en cuanto a su manejo por sus complicaciones inmediatas y posteriores (García, s. f., 2015).

La apnea de la prematurez se define como un cese de la respiración durante > 20 segundos o una pausa respiratoria más corta si se asocia con hipoxemia y/o bradicardia en lactantes menores de 37 semanas de gestación. Cuando el episodio apneico dura < 10 segundos se considera "apnea significativa" si se asocia con una disminución de la saturación de oxígeno ( $SpO_2$ )  $\leq$  85%, mientras que la bradicardia se considera "significativa" cuando disminuye < 80 latidos/minuto o menos de dos tercios de la línea de base anterior al episodio («Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of apnea of prematurity - UpToDate», s. f.).

En 1977 Aranda et col, realizaron el primer estudio que demostró la eficacia de la cafeína para el tratamiento de las apneas de la prematurez por lo cual su uso se ha generalizado desde hace más de 30 años, encontrándose otros beneficios además de la estimulación de la respiración (Shrestha & Jawa, 2017).

El estudio con mayor población se hizo en el 2006 con más de 2000 pacientes prematuros a los cuales, de forma randomizada, se les administró placebo y cafeína durante los primeros 10 días de vida demostrándose que existieron menos episodios de apneas e, inclusive, menor prevalencia de broncodisplasia pulmonar (Eichenwald & COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, 2016).

En Latinoamérica, el uso de cafeína ya se encuentra estandarizado en casi todos los países, por ejemplo, en Colombia se aprobó su uso en el año 2003; en nuestro país, en cambio, aparece en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública recién en el año 2015, es decir 38 años después de haberse probado su eficacia internacionalmente (Molano, s. f.).

La cafeína se absorbe de forma completa al administrarse por vía oral, por lo que se justifica que la misma dosis pueda administrarse tanto por vía enteral como parenteral (Shrestha & Jawa, 2017). Su metabolismo se realiza en el hígado y, debido a que el recién nacido prematuro es inmaduro, resulta ser mucho más lento (Shrestha & Jawa, 2017).

La dosis de administración de la cafeína tiene un amplio rango que va de 5 a 20 miligramos por kilo/dosis y existe escasa evidencia acerca de cuál es la más apropiada entre el límite inferior y el superior; sin embargo, se ha demostrado que usando la dosis máxima terapéutica disminuye el riesgo de apnea recurrente y de fallo en la extubación (Mohammed et al., 2015).

La aminofilina es una metilxantina de uso parenteral exclusivo que, entre sus efectos secundarios de mayor relevancia, produce afectación cardiovascular (taquicardia) y trastornos gastrointestinales, como vómito y diarrea, efectos que son menos evidentes con la cafeína («Aminophylline: Pediatric drug information - UpToDate», s. f.). Así mismo, se ha demostrado que con el uso de la cafeína existe menos posibilidad de enterocolitis necrotizante que con el uso de otras metilxantinas (Puia-Dumitrescu M, 2019).

La eficacia de la cafeína en comparación con otras metilxantinas se basa en el número de eventos de apnea referidos durante cierto periodo habiéndose demostrado que, en la mayoría de casos, durante los primeros 7 días, se encuentra una significativa disminución de esos eventos, sin embargo, después de este periodo, los eventos de apnea son iguales en los diferentes grupos (Zulqarnain A, 2019).

En un estudio realizado en la India, con una muestra de 240 prematuros menores de 34 semanas, se llegó a la conclusión de que la efectividad de la aminofilina sobre la cafeína fue mayor, sin embargo sus efectos secundarios (como taquicardia) fueron mayores (Shivakumar et al., 2017). Estos datos son de gran interés ya que estudios previos han demostrado lo contrario, es decir que con el uso de la aminofilina existe mayor riesgo de eventos adversos (especialmente cardiovasculares) y, además, existe mayor posibilidad de fracaso en la extubación al usar esta metilxantina todo lo cual siembra dudas acerca de cuál podría ser nuestra realidad (Kondo T, 2016).

En la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, donde se realizó esta investigación, se utilizó cafeína de forma exclusiva durante el año del 2018;

posteriormente, por ausencia del medicamento en la farmacia institucional, se volvió al uso de aminofilina, ya que el protocolo actual de manejo del prematuro sugiere la administración de una xantina a todo niño menor de 34 semanas ya sea en forma intravenosa u oral. Sin embargo en esta Unidad, hasta hace algún tiempo, se empleaba exclusivamente aminofilina intravenosa en todo niño menor de 34 semanas y, al presentar adecuada tolerancia gástrica a la alimentación, se pasaba a administrar citrato de cafeína de elaboración magistral realizada en diferentes farmacias de la ciudad.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. Definición de apnea**

La apnea, es la suspensión del flujo respiratorio por un tiempo mayor a los 20 segundos o menos cuando se acompaña de bradicardia o disminución de la saturación de oxígeno (Romero, H., & López, S. 2014); al respecto, la bradicardia en los recién nacidos prematuros se diagnostica cuando la frecuencia cardiaca disminuye por lo menos 30 latidos por minuto de la frecuencia estimada como promedio (Perret, C. 2018). Otro aspecto que también se toma en cuenta para este concepto es mantener un nivel de saturación por debajo del 85% durante 5 segundos o más (Solari & Pavlov, 2013).

La apnea patológica se define como episodios donde no se evidencia flujo respiratorio por un tiempo mayor a 20 segundos, este concepto no tiene presente las características clínicas del paciente o las ausencias del flujo respiratorio con duración menor que presentan repercusión cardiocirculatoria, es decir bradicardia y/o hipoxemia (Fernández & García, 2013).

Esta entidad se clasifica en: central, que se caracteriza por cese tanto de flujo como de esfuerzo respiratorio; obstructiva, que se define como cese de flujo, con presencia de esfuerzo respiratorio; y, mixta, la que presenta en un mismo evento características de las dos anteriores en diferente tiempo (Solari & Pavlov, 2013).

#### **2.2. Apnea en el recién nacido prematuro**

La apnea del prematuro (ADP) es una condición que presentan los neonatos con menos

de 37 semanas de gestación y se diagnostica si se descarta en ellos la presencia de sepsis o asfixia; se caracteriza por la suspensión de la respiración durante un periodo igual o mayor a los 20 segundos o de cualquier duración si el neonato presenta adicionalmente, hipotonía marcada, cianosis, bradicardia o palidez (Romero, H., & López, S. 2014). La incidencia de esta entidad es inversamente proporcional a la edad gestacional, por esta razón el número de casos disminuye cuando el neonato se acerca a la semana 37 de edad gestacional corregida (Cullen, 2012).

Es importante tener presente que los recién nacidos, especialmente cuando son prematuros, suelen realizar respiraciones periódicas acompañadas de pausas de algunos segundos en el flujo respiratorio, sin que esos eventos sean considerados patológicos, lo que constituye uno de los principales diagnósticos diferenciales de la apnea (Fernández & García, 2013).

Esta respiración periódica, en conjunto con la apnea del prematuro, presenta una relación inversamente proporcional al peso al momento de nacer, habiéndose registrado hasta en un 100% de los neonatos menores de 1.000 gramos de peso al nacimiento (Fernández & García, 2013).

La apnea corta (menos de 10 segundos, sin hipoxemia y bradicardia), debido a la inmadurez, no es clínicamente relevante, rara vez se ve en los primeros días de vida y es más frecuente cerca del mes de vida, mientras que la de la prematuridad se considera una alteración del desarrollo normal de los recién nacidos prematuros más que una patología en sí misma; por lo tanto, evaluar la gravedad inmediata de la apnea y los riesgos de las secuelas de la apnea a largo plazo sigue siendo un desafío (Moriette, Lescure, El Ayoubi, & Lopez, 2010).

#### 2.2.1. Causas

Es un trastorno del desarrollo que generalmente refleja inmadurez fisiológica del control respiratorio. Sin embargo, algunas enfermedades neonatales pueden estar asociadas y desempeñar un papel aditivo lo que resulta en una mayor incidencia de éstas (Shrestha, B., & Jawa, G. 2017). Por ello debe realizarse una detección cuidadosa para asegurarse que ningún otro factor diferente a la inmadurez esté involucrado en la aparición de la apnea (Moriette, Lescure, El Ayoubi, & Lopez, 2010).

Las de tipo central, donde no hay movimientos respiratorios, representan un 10 a 25% de

todas las apneas; las obstructivas, que presentan movimientos respiratorios, pero no presentan flujo aéreo, constituyen entre 10 al 20%; y, las mixtas, que presentan obstrucción y pausas de movimientos respiratorios, constituyen del 50 al 75%. El sitio principal de obstrucción de la vía aérea superior es la faringe, aunque también puede ocurrir en la laringe e, inclusive, en ambos sitios (Romero & López, 2014).

El origen de la apnea en neonatos prematuros es multifactorial, estando involucrados factores genéticos y ambientales que no solo contribuyen a su desarrollo sino también a su gravedad (Cullen, 2012). Además, existe evidencia de que el factor hereditario también contribuye a su desarrollo (Kreutzer K1, Bassler D.2014).

Entre las patologías que contribuyen al desarrollo de la apnea se incluyen: malformaciones intracraneales, hipoxia, infecciones virales, bacteriemias (principalmente meningitis), anemia, hipoglucemia, desequilibrios electrolíticos y el uso de algunos medicamentos opiáceos (Cullen, 2012).

#### 2.2.2. Diagnóstico

La apnea del neonato es un diagnóstico de descarte, por lo que su detección está asociada a una serie de exámenes que se realizan para diagnosticar infecciones, procesos inflamatorios, trastornos metabólicos y hemorrágicos del sistema nervioso central (Solari, F., & Pavlov, J. 2013). Es posible que el paciente presente alteraciones neurológicas o malformaciones que agraven el cuadro luego de instaurado el tratamiento y sin la respuesta esperada por lo que, en estos casos, se justifica una reevaluación. Esto demuestra que, al realizar un buen diagnóstico de la apnea, es posible decidir y ofrecer mejores alternativas terapéuticas (Solari & Pavlov, 2013).

#### 2.2.3. EPIDEMIOLOGÍA

-Mundial:

La apnea primaria se presenta en el recién nacido prematuro, registrándose aproximadamente en el 50% de los menores de 32 semanas de edad gestacional. Es necesario tener presente que la hipoxemia en el recién nacido, especialmente en el prematuro, tiene un efecto depresor del centro respiratorio lo que retroalimenta negativamente el desencadenamiento de apneas favoreciendo su presencia (Perret, 2018).

Los neonatos de 34 a 35 semanas de edad gestacional presentan apneas en el 7% de los

casos; los de 32 a 33 semanas, en un 15%; los de 30 a 31 semanas, en el 54%; y, finalmente, casi el 100% de los recién nacidos con menos de 29 semanas de edad gestacional o con menos de 1000 gramos de peso al nacer la presentan (Romero & López, 2014).

El 70% de los recién nacidos con menos de 34 semanas presenta por lo menos un evento de apnea, bradicardia o desaturación de oxígeno, con una relación en la cual a menor edad gestacional mayor probabilidad de presencia de apneas (Dukhovny, D. (2011). La frecuencia de presentación por peso puede variar desde un 25%, en niños que pesaron menos de 2500 gramos al nacer, hasta un 84% en aquellos menores de 1000 gramos (GPC-Recién-nacido-prematuro. 2015).

En un estudio con recién nacidos de 33 a 34 semanas de edad gestacional, realizado en diez unidades de cuidados intensivos neonatales en los Estados de Massachusetts y California, el 49% de niños presentó apneas; sin embargo, la proporción de episodios varió entre los diferentes centros desde un 24% (el más bajo) a un 76% (el más alto) y no se encontraron diferencias significativas entre el sexo de los niños, ni edad gestacional, que justificara la diferencia de las frecuencias evidenciadas (Solari & Pavlov, 2013).

-Latinoamérica:

En Colombia, para el 2013, la mortalidad infantil fue de 17,25 fallecimientos por 1000 nacidos vivos representado el 82% de las muertes de los menores de 5 años, siendo las principales causas de mortalidad infantil la prematuridad, las malformaciones congénitas, los trastornos respiratorios y la sepsis bacteriana del recién nacido; por su parte en Uruguay, para el 2015, el total de nacimientos prematuros fue de 9% con una tasa de mortalidad neonatal de 5 por 1 000 nacidos vivos, las principales causas fueron las afecciones del periodo perinatal vinculadas a la prematuridad (52,1%), tales como los trastornos respiratorios (Organización Mundial de la Salud, 2017).

-Ecuador:

Entre el 2000 y el 2014, la tasa de mortalidad infantil en Ecuador se logró reducir de 15,5 a 8,4 muertes por 1000 nacidos vivos y entre las principales causas registradas estuvieron los trastornos respiratorios del recién nacido, con un 6,4% donde se incluye la apnea (Organización Mundial de la Salud, 2017).

#### 2.2.4. Factores relacionados

La apnea puede ser el síntoma de muchas patologías del recién nacido prematuro, así mismo algunos tratamientos como el enfriamiento terapéutico, las terapias ventilatorias inadecuadas como el uso de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con ausencia de autonomía respiratoria y algunas drogas depresoras del sistema nervioso central (opioides, barbitúricos, sulfato de magnesio) pueden, a su vez, provocar apneas; de igual manera, ésta puede asociarse a síndrome de distrés respiratorio así como a otras condiciones pulmonares, infecciones, enfermedades del sistema nervioso central, enterocolitis necrotizante, exposición a magnesio en el trabajo de parto, hipermagnesemia durante la alimentación parenteral, anemia, dolor, trastornos en la vía aérea superior y reflujo gastroesofágico, aunque este último ha sido refutado como causa de apnea por algunos investigadores (Solari & Pavlov, 2013).

Según Romero y López (2014), la falta de madurez del control respiratorio sigue siendo la causa principal de apnea, a esto se adicionan, en menor proporción, una serie de factores involucrados en su desarrollo o en su potenciación como la herencia, ya que se reportan apneas hasta en el 87% de gemelos del mismo sexo; otro factor relacionado es la desaturación de oxígeno con manifestación de apnea durante la fase del sueño REM; finalmente, desniveles de neurotransmisores como dopamina, GABA, endorfinas y prostaglandinas, se relacionan también con la patogénesis de trastornos respiratorios como éste (Romero & López, 2014).

Las infecciones locales y sistémicas también están involucradas en el origen de la apnea, así como patologías del sistema nervioso central (encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneana y procesos convulsivos), la exposición a temperaturas elevadas aumenta su incidencia y, por el contrario, las bajas temperaturas disminuyen la frecuencia y duración de los episodios apneicos; así mismo, niveles alterados de glucosa, desequilibrios electrolíticos, anemia, flexión del cuello (porque interfiere en la permeabilidad de la faringe), obstrucción nasal por edema o por presencia de una sonda nasogástrica (porque aumentan la resistencia de la vía aérea) y eventos relacionados con distensión abdominal (porque reducen el volumen pulmonar) pueden estar involucrados en el origen de la apnea (Romero & López, 2014).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Canadá con la participación de 24387 recién nacidos prematuros con edades gestacionales comprendidas entre 24 y 33 semanas

evaluó si el sexo influye en la aparición de apnea del prematuro y encontró que el 57% fue diagnosticado con apnea del prematuro, con leve prevalencia no significativa de mujeres respecto a los varones; la mayoría (89%) de estos bebés recibieron cafeína con igual proporción para ambos sexos; por otra parte, al interrumpir la terapia con cafeína para verificar la resolución de la apnea del prematuro, el análisis de datos mostró que en las mujeres nacidas antes de las 33 semanas se logró interrumpir el tratamiento con cafeína antes que los varones; en consecuencia, las mujeres tuvieron menos días de terapia lo que sugiere que la maduración del sistema respiratorio podría ocurrir más rápidamente en mujeres que en hombres (Bairam, y otros, 2018).

#### 2.2.5. Complicaciones

La evaluación acerca de la gravedad inmediata de la apnea y los riesgos de que afecte el desarrollo del paciente a largo plazo continúan siendo un desafío; en este sentido, la forma corta, con una duración menor a 10 segundos, sin hipoxemia y bradicardia, debido a inmadurez, no es clínicamente relevante, mientras que una apnea más prolongada, con una duración mayor de 15 o 20 segundos y/o asociada a bradicardia o desaturación de oxígeno, da como resultado alteraciones a corto plazo de la hemodinamia cerebral y la oxigenación que sí pueden afectar negativamente el resultado del desarrollo neurológico a largo plazo (Moriette, Lescure, El Ayoubi, & Lopez, 2010).

El establecimiento de un pronóstico para niños prematuros que presentaron apneas es incierto porque la mayoría de estudios en este sentido son contradictorios, sin embargo, existen algunos informes, desde hace más de 10 años, que sugieren que la apnea del prematuro, en conjunto con otras patologías graves de ese periodo que incluyen enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica y anomalías congénitas cerebrales tiene consecuencias de largo plazo en las habilidades cognitivas y en las respuestas neuropsicológicas (Cullen, 2012).

#### 2.3. Tratamiento de la apnea

La evaluación de la apnea del prematuro tiene como objetivo principal identificar su causa para empezar un tratamiento oportuno; en este sentido, las formas aisladas suelen responder a la estimulación táctil, aplicando masajes en los pies o con movimientos de fricción en el tórax por un tiempo aproximado de 15 minutos que, si son de aplicación temprana, detienen entre el 80 al 90% de las apneas; si el bebé no responde, se ventila

con bolsa y mascarilla durante el episodio de la apnea; si ésta se repite y prolonga, es decir por encima de dos a tres episodios/hora, se recomienda aplicar el tratamiento según orden de agresividad: se aumenta la presión de entrada de aire, se evitan las pérdidas por calor, transfundiendo para corregir el hematocrito si es que se estima que la anemia es una causa, evitando los estímulos que puedan provocar aspiración y administrando metilxantinas, estas últimas registran un promedio de éxito alrededor del 75% (Ramírez, 2011).

Ante la ausencia de una causa específica, se establece que la apnea se debe a inmadurez del recién nacido y se aplican procedimientos generales para controlarla; sin embargo, cuando persiste, se recomienda la administración de medidas adicionales como, por ejemplo, el uso de metilxantinas, incluso antes de emplear la presión positiva continua de la vías respiratorias; al respecto es importante tener presente que el uso de las xantinas se reserva para los casos en los que se desconoce la causa específica de la apnea (Romero & López, 2014).

### 2.3.1. Ventilación mecánica invasiva

La ventilación mecánica (VM) es una alternativa terapéutica que proporciona soporte avanzado de vida a recién nacidos con insuficiencia respiratoria durante el tiempo necesario para que se recupere del trastorno original que afectó la función respiratoria, siendo sus objetivos mejorar el intercambio gaseoso, minimizar el trabajo respiratorio y evitar el daño pulmonar; en términos generales, consiste en el uso de una máquina que crea un gradiente de presión entre la boca y la vía aérea-alvéolo, generando un flujo de gas enriquecido con oxígeno durante un tiempo determinado; esta presión debe ser lo suficientemente elevada como para vencer las resistencias que se le presenten al avance del flujo así como a las propiedades elásticas del sistema respiratorio; con esto se logra que un volumen de gas ingrese y, luego, salga del aparato respiratorio (Gutierrez, 2011).

La ventilación mecánica tiene indicaciones concretas, sin embargo ha sido difícil establecer cuál es el momento preciso de inicio, porque sus indicaciones dependen en parte de la administración de surfactante, de la ventilación mecánica no invasiva y de la presión positiva continua nasal (CPAPn, por sus siglas en inglés); el uso principal de la ventilación mecánica es el de combatir la hipoxemia y/o la hipercapnia cuando estas se mantienen luego de oxigenoterapia o del uso de CPAPn y atenuar el aumento del trabajo respiratorio producido por factores o entidades pulmonares o extrapulmonares que

disminuyan la capacidad muscular con afectación del intercambio gaseoso (Elorza, Sánchez, & Pérez, 2009).

Para el caso de recién nacidos prematuros con apneas, una CPAP entre 4 a 6 cm H<sub>2</sub>O, suele ser segura y efectiva y consiste en suministrar una presión continua de gas a través de la faringe del paciente para evitar el colapso de ésta y la atelectasia alveolar; con esta terapia se mejora la capacidad funcional residual del pulmón, se reduce el esfuerzo ventilatorio, se obtiene mejoría en la oxigenación, se reduce la frecuencia de los eventos de bradicardia, se estabiliza el ritmo respiratorio y esto puede conducir a una disminución de los episodios de apnea (Solari & Pavlov, 2013).

La insuficiencia respiratoria registra al menos el 50% de los ingresos a las unidades de terapia intensiva pediátrica y en estos casos la ventilación mecánica (VM) proporciona un soporte artificial avanzado para que el gas ingrese al sistema respiratorio del paciente a través de un sistema mecánico externo, siendo las principales metas: mantener un intercambio de gases suficiente y adecuado que garantice la oxigenación y la depuración del dióxido de carbono del paciente, reducir el esfuerzo respiratorio y garantizar que la vía aérea permanezca permeable (Jarillo, 2017).

Entre las indicaciones de la ventilación mecánica en pediatría se encuentran: apnea o paro respiratorio, hipoventilación pulmonar, obstrucción respiratoria grave, fallas en la oxigenación arterial, enfermedad neuromuscular, choque cardiogénico, cirugía, entre otras (Castillo, 2017).

Existen diferentes criterios para iniciar la ventilación mecánica, que se dividen en: *absolutos*, los que incluyen apnea, ventilación alveolar inadecuada medida por los siguientes parámetros: PaCO<sub>2</sub> mayor de 50-55 torr, capacidad vital menor de 15 mL/kg, espacio muerto mayor de 6, falla en la oxigenación arterial (cianosis con una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) > 60%, hipoxemia (PaO<sub>2</sub> menor de 60 mm Hg con una FiO<sub>2</sub> > 60%, gradiente A/aO<sub>2</sub> > 300 torr con una FiO<sub>2</sub> de 100%, relación V/Q disminuida, entre 15-20%, y el paro cardio-respiratorio, mientras que los criterios *relativos* son: asegurar la función ventilatoria, hipertensión intracraneal, insuficiencia cardíaca, disminuir el costo metabólico de la respiración, falla respiratoria crónica e insuficiencia cardíaca o choque (Jarillo, 2017).

Los ventiladores mecánicos generan un flujo que puede ser continuo o intermitente, los

primeros son ventiladores neonatales cuya finalidad es mantener un flujo de gas continuo en el circuito de durante todo el ciclo respiratorio, con esto el paciente en cualquier momento podrá respirar de forma espontánea; los ventiladores de flujo intermitente no generan flujo continuo en el circuito de la VM, por lo tanto, en la fase espiratoria si el paciente requiere conseguir aire, su esfuerzo respiratorio provoca la apertura de la válvula inspiratoria del ventilador (Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología, 2012).

Las complicaciones de la VM invasiva incluyen: neumonías asociadas a la ventilación mecánica, daño pulmonar por sobre distensión, ruptura alveolar y lesiones sobre la vía aérea como la estenosis subglótica adquirida post-extubación (Gutierrez, 2011).

#### Ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Es una técnica de soporte respiratorio que no requiere invadir la vía aérea del paciente, al menos más allá de las cuerdas vocales, ni la necesidad de introducir en aquellas un tubo endotraqueal o una cánula de traqueostomía, puede realizarse con presión positiva, es decir, haciendo uso de diferentes tipos de interfases o dispositivos que conectan al paciente con el ventilador, tales como: mascarillas que pueden ser nasales, buco-nasales, orales o faciales, prótesis nasales y cascos o tubos nasofaríngeos (Vivanco, Medina, & Mayordomo, 2012).

La ventilación mecánica no invasiva tiene como función principal disminuir el trabajo respiratorio y mejorar el intercambio gaseoso, siendo una de las técnicas más comunes la forma no invasiva con presión positiva que, a diferencia de la ventilación mecánica convencional, proporciona soporte a la respiración espontánea del paciente, es decir que el mecanismo no modifica la frecuencia respiratoria del paciente y requiere, por lo tanto, que exista sincronización óptima entre el paciente y el respirador para lograr una efectividad máxima (Pons-Òdena, Gili, Medina, & Mayordomo-Colunga, 2015).

La ventilación mecánica no invasiva representa una alternativa terapéutica que permite obtener un adecuado intercambio gaseoso en pacientes seleccionados así como disminuir la intubación lo que redundará en grandes beneficios para los pacientes porque los libera de los riesgos asociados a la forma invasiva como, por ejemplo, el trauma de la vía aérea superior y las infecciones nosocomiales (Yáñez, 2017).

Los dispositivos que implementan la CPAP (*continuous positive airway pressure*, por sus

siglas en inglés), adicionalmente, incluyen una interfaz de paciente que consiste en una serie de tubos que administran presión positiva en las vías respiratorias, así como calefacción y humidificación; cuando el generador de CPAP posee un cierre hidráulico se llama CPAP de burbujas y, durante los últimos años, se ha convertido en una base muy importante para el tratamiento de la apnea (Roehr, 2017).

Los nuevos sistemas incluyen CPAP de flujo variable y los bifásicos, el primero consiste en la generación del gas desde la fuente y dirigirlo contra la resistencia de la rama espiratoria del circuito del paciente ayudando a su esfuerzo respiratorio y luego, durante la exhalación, este gradiente de presión se invierte y el flujo de gas abandona el circuito por la vía espiratoria de la pieza nasal, mientras que los bifásicos trabajan con dos niveles de presión uno alto (PIP) y otro bajo (PEEP), en general, su utilidad radica en que reducen el trabajo respiratorio de recién nacido, principalmente en los de bajo peso, en los que con frecuencia es necesario volver a intubar cuando han salido de la ventilación mecánica invasiva, por lo que se benefician de modos alternativos de soporte respiratorio no invasivo, como la ventilación con presión positiva intermitente no invasiva (NIPPV) con insuflaciones intermitentes de presión inspiratoria máxima (PIP) además de la CPAP (Roehr, 2017).

La ventilación mecánica no invasiva puede usarse con diferentes modalidades, entre estas está la CPAP con un solo nivel de presión en la vía aérea que desarrolla un flujo continuo en el que la respiración del paciente se mantiene espontáneamente y está indicada para el distrés respiratorio neonatal, apnea, bronquiolitis y edema pulmonar e, inclusive, puede administrarse en el domicilio del paciente en los casos de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (Pons-Òdena, Gili, Medina, & Mayordomo-Colunga, 2015).

Otra modalidad de la VNI es la presión positiva bifásica en las vías aéreas (BIPAP) que se trata de una ventilación con dos niveles de presión proporcionada por respiradores específicos, una fase administra una presión de soporte (PS) para ayudar al paciente cuando este realiza un esfuerzo inspiratorio y la otra fases proporciona una presión controlada, por ejemplo, si el paciente realiza la respiración completa en la modalidad espontáneo-programado (SP), el respirador puede administrar una presión de soporte, en el caso de que el paciente no realiza la respiración espontánea, entonces el respirador cicla una frecuencia respiratoria programada y actúa con presión controlada de forma independiente (Pons-Òdena, Gili, Medina, & Mayordomo-Colunga, 2015).

Las complicaciones de la VNI, no suelen ser relevantes, la mayoría son leves y están relacionadas con la interfase, por ejemplo, úlceras por presión, conjuntivitis secundaria a fugas, con mucho menos frecuencia se presentan neumotórax y distensión gástrica y también el uso de la VNI indicada de forma inadecuada provocando un retraso en la intubación del paciente para una modalidad invasiva (Vivanco, Medina, & Mayordomo, 2012).

### 2.3.2. Metilxantinas

Las metilxantinas son sustancias que actúan inhibiendo la adenosina y con ello evitan la inhibición que esta provoca en los centros respiratorios, así como también disminuyen el efecto depresivo sobre el disparo respiratorio que produce el oxígeno respirado y aumenta la sensibilidad al CO<sub>2</sub>, la actividad diafragmática y el volumen minuto; entre sus efectos adversos se han descrito: arritmias cardíacas, crisis convulsivas, mayor consumo de oxígeno e intolerancia gástrica (Cullen, 2012).

La introducción de estos fármacos, tanto aminofilina como cafeína, se ha convertido en una de las estrategias más efectivas para controlar y manejar la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos neonatales, incidiendo en la disminución de la displasia pulmonar y mejorando el pronóstico neurológico de los pacientes con apnea (Solari & Pavlov, 2013).

Las metilxantinas han demostrado su efectividad para estimular el esfuerzo respiratorio espontáneo, reducir el número de crisis apneicas y la asistencia respiratoria mecánica en un periodo de 2 a 7 días posteriores al inicio del tratamiento; en concordancia, una revisión Cochrane evidenció en cinco ensayos clínicos, con 192 prematuros que presentaron apnea y fueron tratados con metilxantinas, una reducción de la apnea y del uso de VPPI en los primeros dos a siete días (Henderson-Smart & De Paoli, 2010).

Las metilxantinas reducen el número de episodios de apnea en el corto plazo y son utilizadas también como coadyuvantes efectivos para la extubación luego de la ventilación mecánica invasiva (Gonzales, 2017).

#### 2.3.2.1. Aminofilina

Se trata de un estimulante central que actúa mejorando el patrón respiratorio, aunque su mecanismo de acción es poco claro se sabe que inhibe los receptores de adenosina, está

indicada en pacientes con broncoespasmo en asma, bronquitis, enfisema, disnea por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su uso referido en el control de las apneas (Solari & Pavlov, 2013).

-Farmacocinética y farmacodinamia:

La acción principal de la aminofilina es la broncodilatación y la relajación de la musculatura lisa, produce vasodilatación coronaria, es estimulante cardiaco, cerebral y del músculo liso y actúa sobre la diuresis todo lo cual explica sus mecanismos de acción y, a su vez, sus efectos adversos; luego de su administración intravenosa, alcanza rápidamente concentraciones efectivas, su difusión por el cuerpo es amplia, excluyendo su paso hacia los eritrocitos, es eliminada por vía hepática y su vida media en el recién nacido sobrepasa las 24 horas, iniciando su acción en 3 a 4 minutos luego de su administración, con un efecto máximo a la hora y una duración de su efecto de 4 a 8 horas, interactúa con eritromicina, lincomicina, clindamicina, carbonato de litio, cimetidina, alopurinol y vacunas antigripales los cuales disminuyen su velocidad de eliminación, por lo tanto, se corre el riesgo de intoxicación (Vidal Vademecum, 2015).

La aminofilina tiene una dosis de carga entre 5 a 8 mg/kg, la de mantenimiento es de 2 a 6 mg/kg/dosis, intravenosa, cada 8 a 12 horas y sus niveles terapéuticos oscilan entre 10 a 14,9 ug/mL (Lexicomp, Aminophylline).

La aminofilina libera in vivo teofilina, la cual es la forma activa, con acción directa sobre la musculatura lisa de los bronquios y de los vasos sanguíneos pulmonares; en neonatos se une a las proteínas, aproximadamente en un 36% de la dosis administrada. Es importante tener presente que 100 mg de aminofilina equivalen a 80 mg de teofilina, aspecto que puede acarrear serios errores en la dosificación con riesgo de intoxicaciones (Secretaría de Salud, México, 2016).

-Uso en la apnea del prematuro:

La eficacia del uso profiláctico de la aminofilina fue establecida en el estudio de Gonzales (2017) con un 81% de éxito en la extubación del ventilador mecánico. En cambio, el porcentaje de neonatos sin profilaxis con aminofilina y fracaso en la extubación del ventilador mecánico fue de 65% y los neonatos prematuros < de 34 semanas de edad gestacional sin uso profiláctico de aminofilina presentaron 3,4 veces más probabilidad de falla en la extubación.

-Efectos adversos:

Los efectos indeseables de la aminofilina incluyen: irritabilidad, mareos, náuseas, vómitos, dolor, sofoco, taquipnea, taquicardia, escalofríos o fiebre, eritema en el lugar de la inyección, dolor epigástrico y diarrea; en ocasiones los bebés pueden presentar convulsiones, arritmias, coma, hipotensión y alteración en la perfusión periférica, taquipnea y alergia a la etilendiamina (Ministerio de Salud Pública de Cuba, 2016). Según Romero y López (2014), los efectos secundarios de la aminofilina son irritabilidad, insomnio, temblores, hipo o hipertensión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito, deshidratación y albuminuria (Romero & López, 2014).

#### 2.3.2.2. Cafeína

La cafeína es un alcaloide que se encuentra en más de 60 especies de plantas que, por su estructura molecular, pertenece al grupo de las xantinas trimetiladas con sus compuestos íntimamente relacionados: teobromina (presente en el cacao) y teofilina (presente en el té) (Tavares & Sakata, 2012).

La dosis de impregnación recomendada para esta xantina es de 20 mg/kg de citrato de cafeína, la de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg por día y se recomienda que durante el tratamiento se hagan mediciones periódicas de las concentraciones de cafeína; las concentraciones plasmáticas terapéuticas oscilan entre 8 y 20 µg/mL (Davis, y otros, 2010).

-Farmacocinética:

Este fármaco está aprobado por la FDA y se ha convertido en el de primera línea en el control y tratamiento de la apnea del prematuro, básicamente por su buena tolerancia y escasos efectos colaterales, posee una vida media larga de alrededor de 100 horas por lo que presentan pocas fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas diarias y requiere ajustes por peso principalmente en los recién nacidos de mayor edad gestacional en virtud de que presentan un metabolismo más rápido (Solari & Pavlov, 2013).

-Uso en la apnea del prematuro:

De las metilxantinas, el citrato de cafeína se ha recomendado como la droga de primera

elección, con una dosis de impregnación de 20 mg/kg de peso (10 mg/kg de cafeína base) intravenosa seguida de 5 mg/kg/día (2,5 mg/kg/día de cafeína base), estas recomendaciones se hacen ya que desarrolla menos efectos adversos, tiene una vida media más larga y sus niveles plasmáticos son más estables en comparación con la aminofilina (Romero & López, 2014).

Se ha hecho recientemente una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios de la cafeína y se encontró que era segura y proporcionaba beneficios inesperados como disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad de la concepción, menor mantenimiento o reapertura del conducto arterioso, menor incidencia de parálisis cerebral a los 18 meses de edad y prevenía la retinopatía de la prematuridad (Moriette, Lescure, El Ayoubi, & Lopez, 2010) (Picone, Bedetta, & Paolillo, 2012).

En un estudio multicéntrico aleatorizado donde participaron más de 2000 niños prematuros con pesos entre 500 a 1250 gramos se encontró que la cafeína tiene mejor efecto y menos toxicidad en comparación con otras metilxantinas; en este sentido, se comparó el efecto entre cafeína y placebo y se demostró que, a mediano plazo, la cafeína redujo la necesidad de ventilación mecánica, la incidencia de la persistencia del conducto arterioso y de displasia broncopulmonar, además de que su inicio temprano se asoció a un menor tiempo de ventilación mecánica (Cullen, 2012).

En cuanto a los recién nacidos prematuros que presentaron apneas, la cafeína también se asoció con mejores resultados a largo plazo y con menor toxicidad, características que le han otorgado la primera elección el tratamiento de la apnea (Henderson-Smart & De Paoli, 2010).

Se ha comparado la efectividad de cafeína y aminofilina, estimándose que son similares, sin embargo, los efectos secundarios a corto plazo, como taquicardia o intolerancia a los alimentos, parecen ser menos frecuentes con la cafeína y ésta mejora los resultados del desarrollo neurológico y el crecimiento a largo plazo (Henderson-Smart & De Paoli, 2010).

-Efectos adversos:

Existe gran variabilidad interindividual, por lo tanto, la misma dosis de cafeína puede producir diferentes efectos adversos en cada persona o ser bien tolerada en otras; en tal sentido, cabe mencionar que los efectos adversos más comunes son: taquicardia,

trastornos gástricos, nerviosismo e insomnio, pero grandes dosis pueden provocar intensa ansiedad y crisis de angustia; entre los efectos menos frecuentes pero más severos la cafeína puede provocar anafilaxia y constituir un alérgeno que cause urticaria, efectos cardiovasculares (angina, arritmia, dolor torácico, palpitación y vasodilatación), gastrointestinales (gastritis, reducción del tono del esfínter esofágico), neuromusculares (pequeñas fasciculaciones, agitación) y aumento de la presión intraocular o efectos renales (aumento de la diuresis) (Tavares & Sakata, 2012).

#### 2.4. Antecedentes de la investigación

Un estudio prospectivo de cohorte realizado en Polonia, donde se compararon los resultados de neonatos que recibieron cafeína tempranamente en el primer día de vida con los de otros que la recibieron en el segundo día de vida y en el que participaron 986 bebés con  $\leq 32$  semanas de gestación con trastornos respiratorios, evidenció que el tratamiento temprano con citrato de cafeína se asoció con una necesidad significativamente menor de ventilación mecánica invasiva (71,3% vs 83,2%;  $p = 0,0165$ ) y con una menor duración total de la ventilación mecánica (media de  $5 \pm 11,1$  días vs  $10,8 \pm 14,6$  días;  $p = 0,001$ ) y, significativamente, una menor probabilidad de hemorragia intraventricular (OR: 0,4827; IC: 95% de 0,2999-0,7787) y de mantenimiento o reapertura del conducto arterioso (PDA) (OR: 0,5686; IC: 95% de 0,3395-0,9523), en cambio, la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) (36,4% frente a 45,8%) con las tasas de las formas moderada y grave no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos y las tasas de mortalidad fueron comparables entre los dos grupos (8,6% frente a 8,5%,  $P = \text{mayor a } 0,5$ ) (Borszewska-Kornacka, Hożejowski, Rutkowska, & Lauterbach, 2017).

Se hizo un estudio de intervención simple para comparar el citrato de cafeína con la aminofilina para la prevención y el manejo de la apnea en menores de 35 semanas de edad, incluyendo a 118 recién nacidos prematuros; de esos, 18,6% fueron menores de 28 semanas de edad gestacional, 79,7% fueron de 34 semanas y el 1,7% fue de 34,1 semanas o más. A 56 neonatos se les suministró citrato de cafeína; de éstos un 33,9% la recibieron en forma profiláctica y un 66,1% de forma terapéutica; 28 niños (23,7%) recibieron aminofilina y 34 bebés (28,8%) no recibieron ninguno de los dos medicamentos. Entre los resultados se observó que el citrato de cafeína provocó menos efectos secundarios (habiendo sido administrado en forma profiláctica o terapéutica), mejores resultados, estadísticamente significativos, comparándolo con la aminofilina y con los controles (que

no recibieron ningún tratamiento) presentando también un reducido número de efectos secundarios (Molano, 2013).

Los efectos de aminofilina y cafeína son parecidos, actuando en el sistema nervioso central, estimulando el sistema respiratorio y, a nivel muscular, incrementado la fuerza contráctil y reduciendo la fatiga del diafragma; en el tratamiento de la apnea, en ausencia o en la presencia de formas leves de enfermedad pulmonar crónica en la prematuridad, parece ser más recomendable el uso de cafeína a dosis de impregnación de 10 mg/kg (20 mg/kg de citrato de cafeína) y de mantenimiento de 2,5 mg/kg/24 horas (5 mg/kg de citrato de cafeína) por ser más fácil de administrar, tener mejor tolerancia y niveles más estables; además, el inicio de acción de la cafeína parece más rápido que el de la aminofilina, apreciándose una reducción más rápida de las necesidades de oxígeno suplementario, una mejoría de la distensibilidad del sistema respiratorio y una mejor actividad del reflejo de Hering-Breuer (Pérez, Cabrera, & Sanchez, 2008).

La aminofilina se emplea en dosis de choque de 5-7 mg/kg seguida por 2 mg/kg/dosis cada 8 horas por un periodo de 3 días y, posteriormente, 2 mg/kg/dosis cada 12 horas para conseguir los objetivos terapéuticos y de seguridad a largo plazo con niveles plasmáticos de 10-15 ug/L (Pérez, Cabrera, & Sanchez, 2008).

## **CAPITULO III: METODOLOGIA**

### **3.1.- Planteamiento del problema**

La apnea primaria es un problema que afecta hasta a un 80% de los prematuros menores de 30 semanas, 54% de los nacidos entre 30 y 31 semanas y hasta el 14% de los que nacen entre 32 y 34 semanas, motivo por el cual el uso de xantinas se encuentra ampliamente extendido en los servicios de neonatología. En la Guía de Práctica Clínica del Recién Nacido Prematuro del Ministerio de Salud Pública de Ecuador se habla de estudios comparados entre cafeína y teofilina, sin embargo este último fármaco casi no se usa actualmente como si ocurre con la aminofilina («Guía de Práctica Clínica-Recién-nacido-prematuro, Ministerio de Salud Pública, 2015).

En un estudio similar al presente, realizado en Japón, que involucro a 62 recién nacidos, se vio que el promedio de peso al nacer fue de 1164,5 gramos en el grupo que usó cafeína

y 1214 gramos en el grupo que empleó aminofilina y que el promedio de edad gestacional fue de 29 semanas, sin embargo, el rango fue bastante amplio, desde las 23 semanas a las 34 semanas; en este estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a eficacia y seguridad entre las dos xantinas (Nagasato, 2016).

En otro estudio se demostró que la mortalidad disminuye en 9% en pacientes en los cuales se ha usado cafeína en relación con lo que usan otros tipos de metilxantinas, inclusive se encontró una menor alteración en el neurodesarrollo a largo plazo, sin embargo éste no fue el tema de la presente investigación aunque se puede considerar para el futuro (Khurana S, 2017).

En Ecuador, del total de nacimientos, los bebés prematuros representan alrededor del 1%, sin embargo, están involucrados en el 40% de las causas de muerte neonatal, mortalidad que se asocia en más del 50% a problemas de origen respiratorio; es necesario añadir aquí que en nuestro medio existe una notable ausencia de estadística acerca de la prevalencia de apneas y mortalidad asociada a infecciones nosocomiales (Espinosa, s. f.).

En cambio, estudios realizados en otros continentes también utilizaron el periodo de 10 días para evaluar a estas dos xantinas sin que se encuentren diferencias significativas entre el uso de aminofilina y cafeína manteniéndose la polémica acerca de su eficacia y de la mejor metilxantina a usarse (Nagasato A, 2018).

A pesar de que se conoce la utilidad de las xantinas y de que la cafeína ha demostrado mayor efectividad y menores efectos adversos (según algunos estudios), su uso no está generalizado debido a su costo y falta disponibilidad en el mercado lo que constituye uno de los motivos por lo que la realización de más estudios locales y nacionales podrían fomentar la necesidad de extender su empleo en los diferentes protocolos de manejo neonatal ya que no se encuentran estudios en nuestro país que comparen la efectividad y seguridad de las dos xantinas más conocidas.

Al realizar este estudio se podrán confirmar los beneficios del uso de la cafeína que otros han encontrado como disminución de los días de ventilación mecánica, mejor y mayor adherencia al tratamiento (considerando que su administración es una vez al día) y disminución de los efectos adversos (digestivos, cardiovasculares y neurológicos); con esto se espera facilitar que el medicamento se integre a los protocolos de manejo y Guías de Práctica Clínica locales y nacionales y que, con el paso del tiempo, baje su costo y se

generalice su empleo.

No existen valores estadísticos específicos del Hospital General Enrique Garcés sobre la prevalencia de apneas, tampoco de un promedio de días de permanencia en ventilación mecánica datos que, en conjunto con las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas, pueden empezar a recogerse a partir de la ejecución de este trabajo de investigación.

En la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito, como normativa, a todo paciente menor de 34 semanas se le administran xantinas como prevención del apnea de la prematuridad; en el presente estudio se recogió la información del año 2017 para los pacientes que usaron aminofilina y del 2018 para los pacientes que usaron cafeína; la recopilación de información se obtuvo de los primeros 10 días de vida ya que, en el grupo que recibió aminofilina, luego de este periodo, fue habitual la continuación de la administración de las xantinas con cafeína por vía oral recetada en forma de preparación magistral por lo que el efecto absoluto de aminofilina no se pudo valorar completamente.

### **3.2. OBJETIVOS:**

#### **3.2.1. OBJETIVOS GENERAL:**

Demostrar que la cafeína es mejor para controlar las apneas y se relaciona con un menor tiempo de permanencia en la ventilación mecánica comparada con la aminofilina en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas en el Hospital General Enrique Garcés.

#### **3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Determinar el número de días de ventilación mecánica en los grupos que recibieron aminofilina y en los que recibieron cafeína.
2. Determinar el número de episodios de apneas en los grupos que recibieron cafeína o aminofilina.
3. Determinar la tasa de eventos adversos relacionados con el uso de cafeína y con el de aminofilina.
4. Identificar la prevalencia de apneas en recién nacidos menores a 34 semanas en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés.
5. Determinar el tipo de ventilación mecánica más utilizado en neonatos en los dos

grupos de xantinas utilizadas.

### **3.3 HIPÓTESIS**

El tipo de xantina que recibieron los recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas ingresados en Hospital Enrique Garcés, determina la frecuencia de episodios de apnea, el tiempo de permanencia en la ventilación mecánica y los eventos adversos reportados.

### **3.4. EXPOSICION DEL PROCEDIMIENTO TECNICO**

Para la recopilación de la información se diseñó un cuestionario que incluyó aspectos relacionados con demografía, morbilidad, uso de ventilación mecánica, tipo de xantina y monitoreo de efectos adversos con cada medicamento.

Se utilizó un formulario para la recolección de datos de los bebés prematuros que fueron atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito en 2017 y 2018. Para la recolección de datos se contó con un médico residente de cuarto año del Postgrado de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, capacitado para este tipo de trabajo.

#### **3.4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo.

#### **3.4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- 1) Recién nacidos de menos de 34 semanas de edad gestacional estimada por cualquier método conocido.
- 2) Recién nacidos de menos de 34 semanas de edad gestacional que recibieron una metilxantina (aminofilina o cafeína) como parte del manejo preventivo de la apnea de la prematurez.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- 1) Recién nacidos que no recibieron ningún tipo de ventilación mecánica haya sido

de tipo invasiva o no invasiva.

- 2) Recién nacidos que recibieron las dos metilxantinas, primero aminofilina (endovenosa) y, luego, cafeína (oral) dentro del primero 10 días.

### **3.4.3. VARIABLES, DEFINICION CONCEPTUAL**

### 3.4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	CONCEPTO OPERATIVO	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
APNEA DE LA PREMATURIDAD	ES UNA ENFERMEDAD DONDE EXISTE AUSENCIA DE RESPIRACIÓN POR MÁS DE 20 SEGUNDOS O MENOR SI EXISTE BRADICARDIA Y DESATURACIÓN	PRESENCIA	PRESENCIA DE APNEA DE LA PREMATURIDAD	1= SI 2= NO	CUALITATIVA
		FRECUENCIA	NUMERO DE EPISODIOS DE APNEA	NUMÉRICO DISCRETO	CUANTITATIVA
VENTILACIÓN MECÁNICA	USO DE SOPORTE MECÁNICO PARA MANTENER RESPIRACIÓN ARTIFICIAL	TIPO	RECIBE VENTILACIÓN MECÁNICA	1= INVASIVA 2= NO INVASIVA	CUALITATIVA
		PRESENCIA		1= SI 2= NO	CUALITATIVA
		TIEMPO: NUMERO DE DIAS EN VENTILACION MECANICA		NUMÉRICO DISCRETO	CUANTITATIVA
XANTINA	SON SUSTANCIAS QUE PERTENECEN A UN GRUPO QUÍMICO DE BASES PURÍNICAS, QUE PRODUCEN ESTIMULACIÓN DEL CENTRO RESPIRATORIO QUE DISMINUYE LA INCIDENCIA DE APNEAS	CLASIFICACION	TIPOS DE XANTINA RECIBIDAS	1=CAFEÍNA 2= AMINOFILINA	CUALITATIVA
		POSOLOGIA	DOSIS DIARIA DEFINIDA	NUMÉRICO CONTINUO	CUANTITATIVA
EDAD GESTACIONAL	DURACIÓN DE LA GESTACIÓN MEDIDA A PARTIR DEL PRIMER DÍA DE LA ÚLTIMA MENSTRUACIÓN QUE SE EXPRESA EN DÍAS O SEMANAS COMPLETAS		DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL	1= PREMATURO EXTREMO (< 28 SEMANAS)	CUALITATIVA
				2= MUY PREMATURO (28 A 31SEMANAS)	
				3= PREMATURO MODERADO (32 A 33 SEMANAS)	

SEXO	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS QUE DEFINEN A LOS SERES HUMANOS COMO HOMBRES Y MUJERES		DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL	1= HOMBRE	CUALITATIVA
				2= MUJER	
PESO AL NACER	ES EL PRIMER PESO DEL FETO O DEL RECIÉN NACIDO INMEDIATAMENTE DESPUÉS DEL PARTO QUE SE EXPRESA EN GRAMOS		DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL	1= <1000 GRAMOS	CUANTITATIVA
				2= 1000-1500 GRAMOS	
				3= 1501-2000 GRAMOS	
				4= > 2000 GRAMOS	
EVENTOS ADVERSOS	CUALQUIER RESPUESTA A UN FÁRMACO QUE ES NOCIVA, NO INTENCIONADA Y QUE SE PRODUCE A DOSIS HABITUALES PARA LA PROFILAXIS, DIAGNÓSTICO, O TRATAMIENTO.	CLASIFICACION DE EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS SEGÚN SISTEMA	GASTROINTESTINALES	1=ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	CUALITATIVA
			RENALES	1=POLIUREA 2=HIPOKALEMIA	CUALITATIVA
			CARDIOVASCULARES	1= TAQUICARDIA 2= HIPERTENSION	CUALITATIVA
		CLASIFICACION POR GRAVEDAD	LEVE	1= SI 2=NO	CUALITATIVA
			MODERADA	1= SI 2=NO	
			GRAVE	1= SI 2=NO	
COMORBILIDAD	LA PRESENCIA DE UNO O MÁS TRASTORNOS ADEMÁS DE LA ENFERMEDAD O TRASTORNO PRIMARIO	SISTEMAS	NERVIOSO	1= SI 2=NO	CUALITATIVA
			CARDIOVASCULAR	1= SI 2=NO	
			RESPIRATORIO	1= SI 2=NO	
			GASTROINTESTINALES	1= SI 2=NO	
			RENALES	1= SI 2=NO	
			HEMATOLOGICO	1= SI 2=NO	

### **3.4.5. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Se tomaron en cuenta 80 neonatos prematuros menores a 34 semanas que fueron ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito en el año 2017 y 2018.

TIPO DE MUESTRA DE ESTUDIO:

En el estudio ingresaron todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión encontrados durante el año 2017 y 2018.

### **3.4.6 PROCESAMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La información fue recolectada a partir de las historias clínicas, específicamente de las hojas 005 (hoja de evolución), de los neonatos menores de 34 semanas, que fueron atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Enrique Garcés de la Ciudad de Quito en el año 2017 y 2018.

### **3.4.7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Para el análisis de información se diseñó una base de datos creada para el efecto en la hoja de cálculo Excel y en el sistema estadístico SPSS.

Para las variables cualitativas se realizaron frecuencia y porcentaje, para el análisis descriptivo de variables cualitativas se empleó análisis con medidas de posición: promedio, mediana, moda, desviación estándar, varianza y rango.

Para el análisis inferencial, entre variables cuantitativas-cualitativas, se llevó a cabo chi cuadrado y test t de Student.

Para el análisis entre variables cualitativas se realizaron Odds Ratio y chi cuadrado.

En todos los casos se consideraron diferencias estadísticamente significativas si la probabilidad de error fue menor al 5% (p menor a 0,05).

Una vez levantada la información en los formularios previamente validados, se procedió a la creación de una base de datos y el análisis se realizó mediante el Paquete Estadístico SPSS, en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

### **3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS**

#### **3.5.1. PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Determinar la prevalencia de apneas en nuestro medio e investigar la eficacia de un medicamento sobre otro para el control de las mismas, con el mayor índice de seguridad con respecto a los efectos adversos en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés.

#### **3.5.2 DURACIÓN**

Obtener los datos de cada historia tomó aproximadamente 15 minutos por paciente.

#### **3.5.3 BENEFICIOS PARA LOS SUJETOS INVOLUCRADOS EN EL ESTUDIO**

Demostrar la eficacia de la cafeína sobre otra medicación puede poner las bases que actualicen los protocolos de manejo respiratorio dentro de las unidades de neonatología del país y disminuya la mortalidad y morbilidad del prematuro. Además, se obtendrán datos estadísticos desconocidos acerca de los pacientes estudiados que pueden usarse como referencia de la realidad de nuestro medio.

#### **3.5.5 RIESGOS Y POSIBLES MOLESTIAS**

El estudio está basado en una revisión de historias clínicas de años previos por lo que no existen riesgos para el paciente pues no se manipulará ni su condición ni su tratamiento.

#### **3.5.6 OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

La información para el estudio se recolectó a partir de datos de historias clínicas, se

solicitó la autorización del Dr. Fernando Agama C. Coordinador Médico de la Unidad de Neonatología y de la Dra. Paulina Cisneros, Coordinadora de la Unidad de Docencia e Investigación del Hospital General Enrique Garcés y, finalmente, el estudio fue aprobado por el Gerente del Hospital Enrique Garcés (E), el Dr. José Antonio Chávez Viteri.

### 3.5.6 CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Debido a la confidencialidad de la información, cada historia clínica fue manejada con un código asignado por la autora y el manejo de los datos se realizó a partir de ese código y, por lo tanto, se preservó la confidencialidad de todos los datos obtenidos.

La información será presentada en la disertación del trabajo final de tesis de la investigadora. Si los resultados de este estudio se publican o presentan, no se utilizará el nombre de los participantes.

## CAPITULO IV.

### ANALISIS DE RESULTADOS:

Se estudiaron 80 recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés, 40 de ellos nacieron en el año 2017 y los otros 40 en el año 2018.

Se valoraron los resultados durante un periodo de 10 días debido a que en esta unidad cuando ya existe una adecuada tolerancia gástrica, se inicia la administración oral de la metilxantina citrato de cafeína elaborada a partir de una receta magistral.

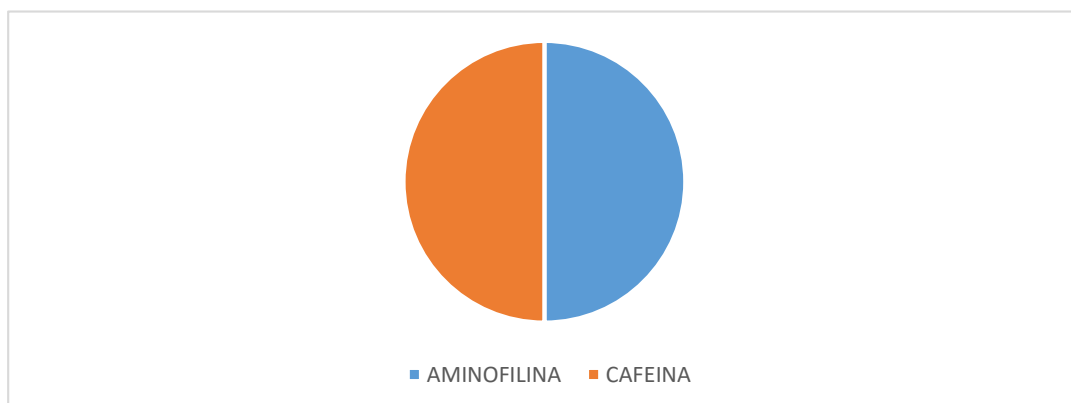


Figura 1: Distribución de la población según la xantina administrada

Al 50% de los neonatos (n=40) se les administró aminofilina y al 50% (n=40) de los recién nacidos se les administró cafeína.

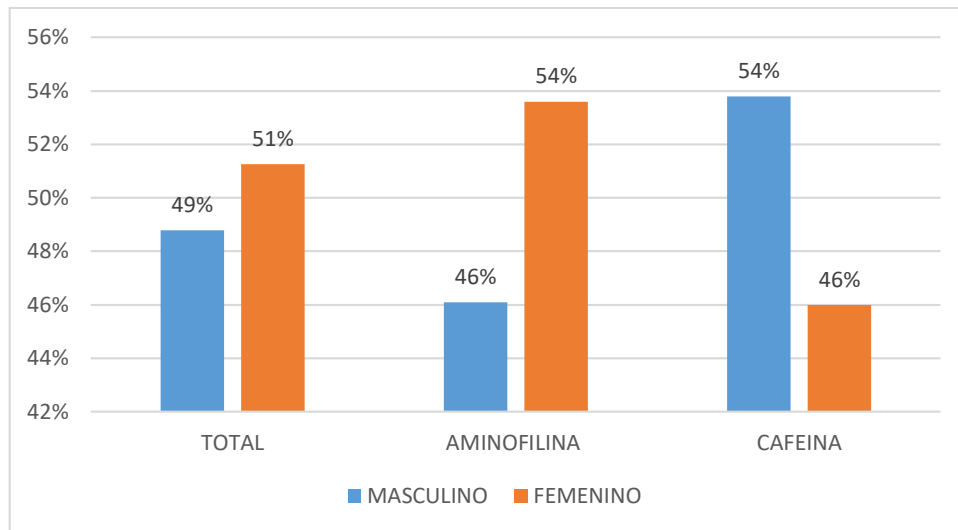


Figura 2: Distribución de la población según sexo

Del total de la población, 49% (n=39) fueron masculinos y el 51% (n=41) fueron femeninas, encontrando similar distribución en cada grupo de recién nacidos.

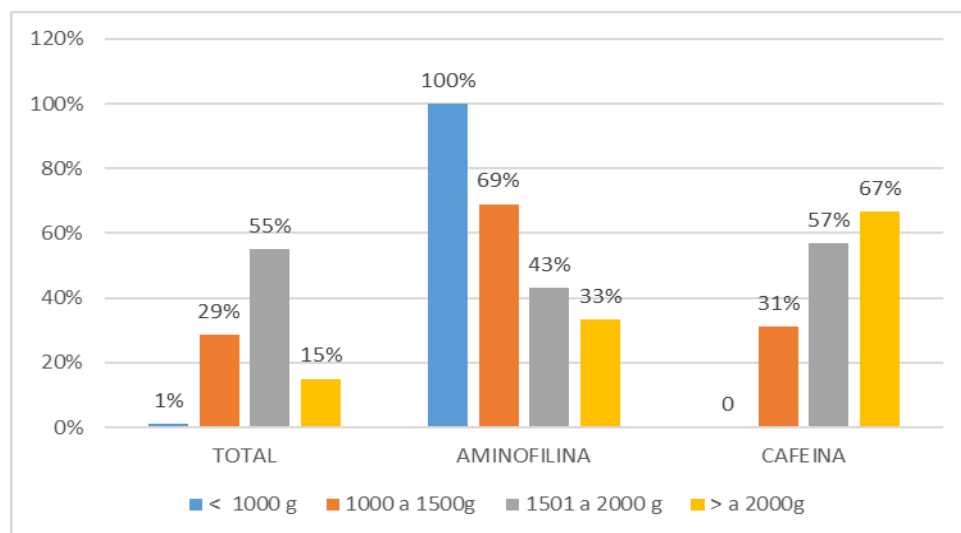


Figura 3: Distribución de la población según peso.

En la distribución según el peso de los neonatos se encontró que el 55% (n=44) de la población tenía un peso entre 1500 gramos y 2000 gramos, siendo el 57% (n=25) los que recibieron cafeína y el 43% (n=19) los que recibieron aminofilina.

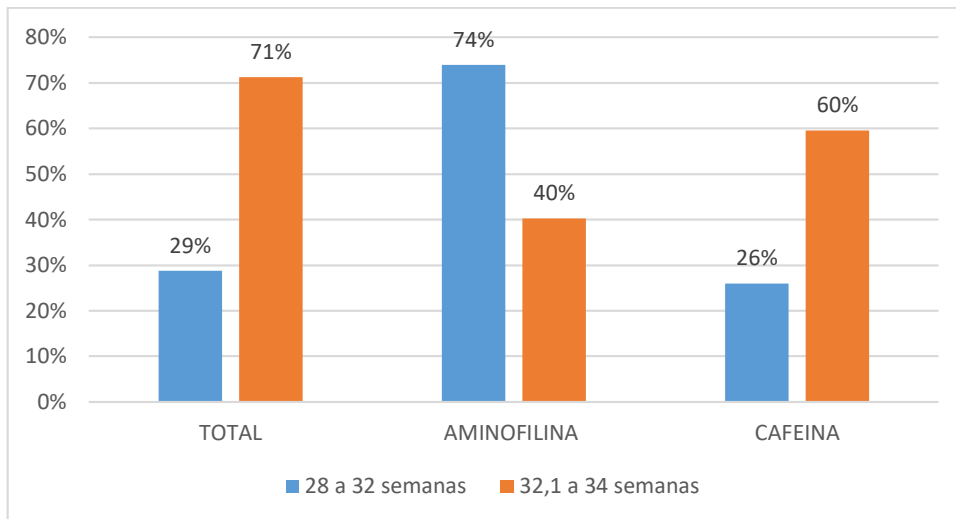


Figura 4: Distribución de la población según edad gestacional.

El 71% (n=57) de la población total tuvo una edad gestacional mayor a 32 semanas, sin embargo, de este valor, el 60% (n=34) perteneció al grupo de cafeína y el 40% (n=23) al grupo de aminofilina; no se encontraron recién nacidos menores de 28 semanas.

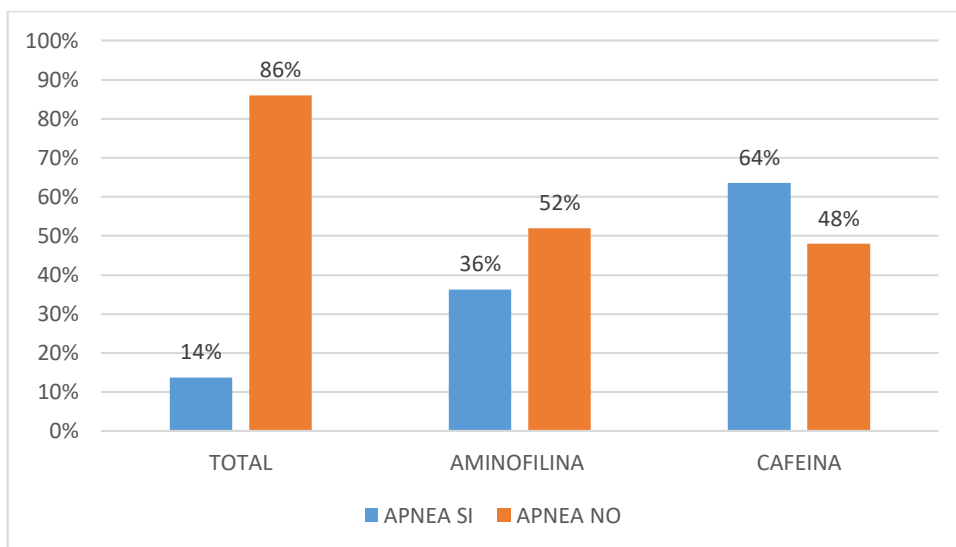


Figura 5: Presencia de apneas.

Apnea se presentó solo en el 14% (n=11) de todo el universo y, de esta población afectada, el 64% (n=7) recibió cafeína y el 36% (n=4) recibió aminofilina; a su vez, el grupo que recibió cafeína presentó en el 100% de los casos 1 episodio de apnea, sin embargo, en el grupo de aminofilina el 25% realizó dos episodios de apneas.

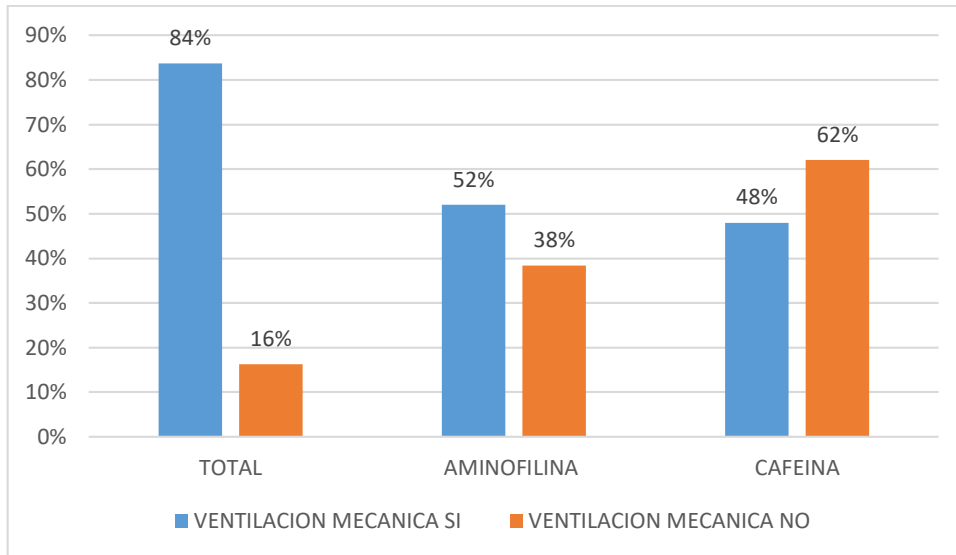


Figura 6: Uso de Ventilación Mecánica

En cuanto a ventilación mecánica, el 84% (n=67) de los recién nacidos la ameritó y el 16% (n=13) no; de los recién que no ingresaron a ventilación mecánica, el 38% (n=5) recibieron cafeína y el 62% (n=8) recibieron aminofilina.

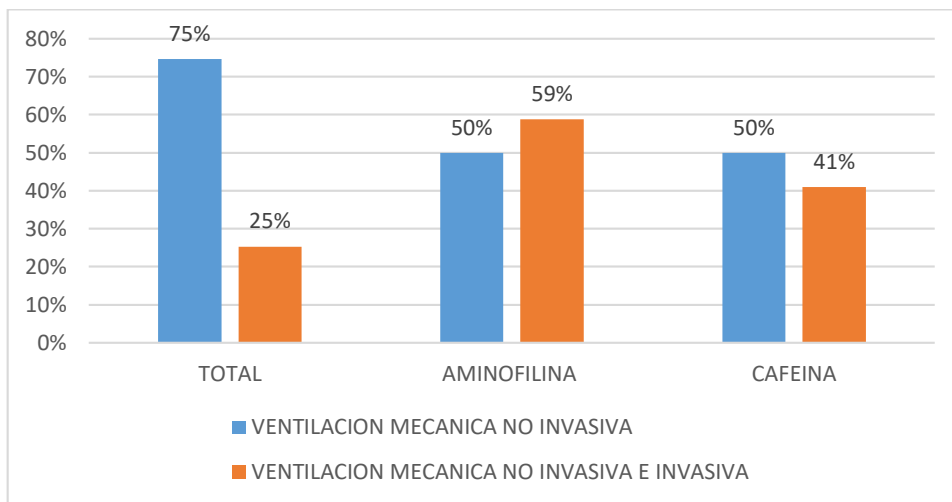
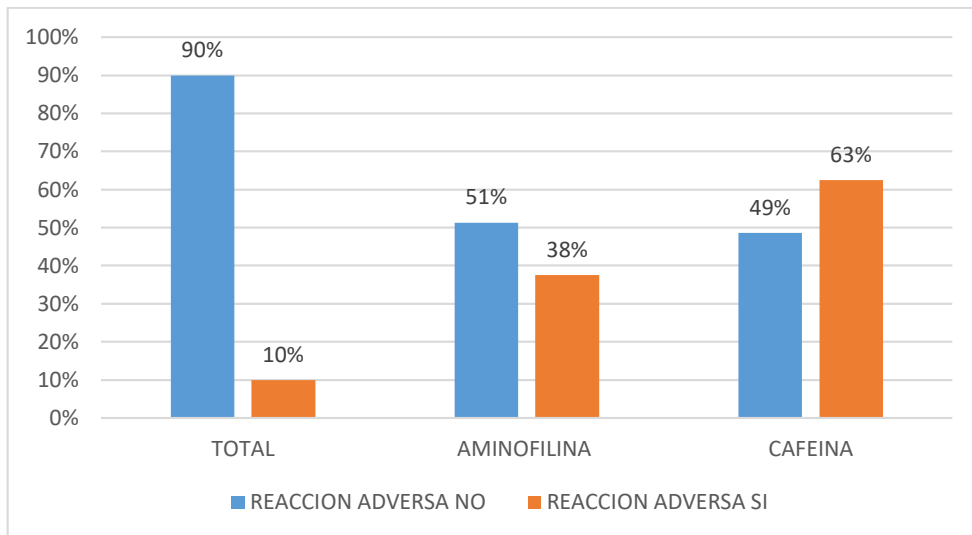


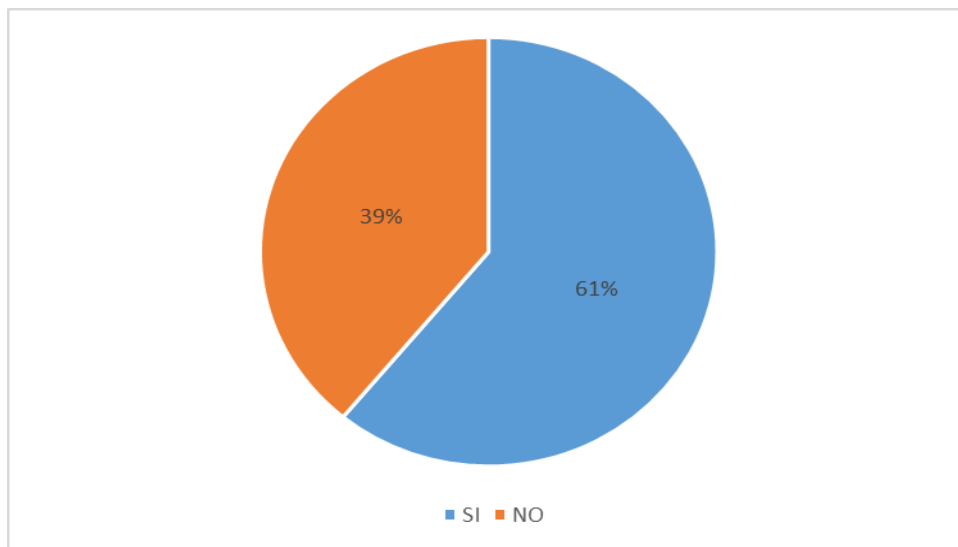
Figura 7: Tipo de Ventilación Mecánica

Del total de la población, solo el 25% (n=17) requirió ventilación mecánica invasiva y, de este porcentaje, el 59% (n=10) perteneció al grupo que recibió aminofilina y el 41% (n= 7) al que recibió cafeína. El promedio de días de permanencia en ventilación mecánica no invasiva e invasiva fue de  $4,2 \pm 6$  día; en el grupo de cafeína el promedio de permanencia en ventilación mecánica fue de  $3,7 \pm 6,5$  días y en el grupo con aminofilina fue de  $4,7 \pm 5,5$  días.



*Figura 8: Reacciones adversas*

La presencia de reacciones adversas se evidenció solo en el 10% (n=8) de todos los participantes, 49% de ellos (n=5) ocurrieron en el grupo que recibió cafeína y el 51% restante (n=3) ocurrió en el grupo que recibió aminofilina; todos los eventos se categorizaron como leves.



*Figura 9: Presencia de comorbilidad*

La presencia de comorbilidades se evidenció en el 61% (n= 49) de toda la población.

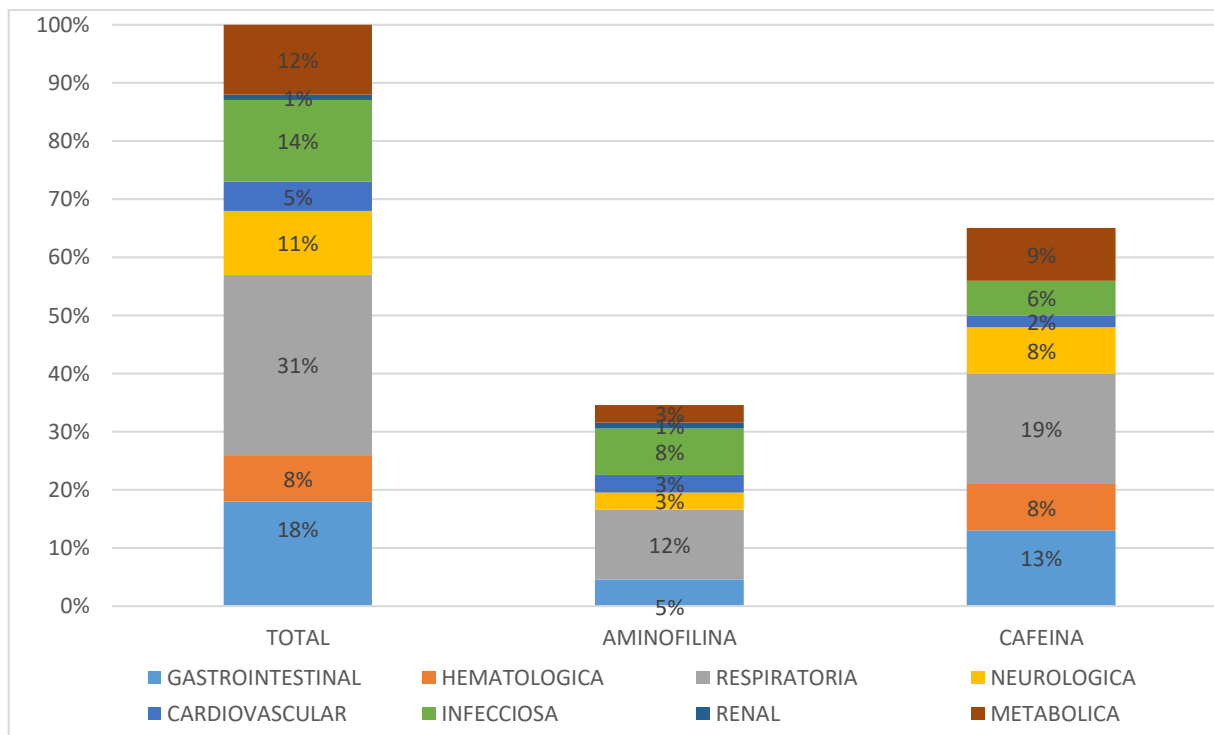


Figura 10: Tipo de comorbilidad

La comorbilidad más frecuente fue la respiratoria, evidenciándose en el 31% (n=25) de la población total con un 12% (n=8) en el grupo que recibió aminofilina y un 19% (n=12) en el grupo que recibió cafeína.

#### 4.1 ANALISIS INFERENCIAL

Tabla 1: Relación entre episodios de apneas y tipo de xantina administrada

	n	Media	Desviación estándar	Desviación Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Aminofilina	4	1,25	0,500	0,250	0,45	2,05	1	2
Cafeína	7	1,00	0,000	0,000	1,00	1,00	1	1
Total	11	1,09	0,302	0,091	0,89	1,29	1	2

	Suma de cuadrados	gl	F	Sig.
Entre grupos	0,159	1	1,909	0,2

Al relacionar el tipo de xantina con el número de episodios de apnea presentados en la población no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (F= 1,9; p = 0,2).

**Tabla 2:** Tiempo de ventilación mecánica y relación con tipo de xantina

	<b>TIPO DE XANTINA</b>	N
<b>TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN DIAS</b>	Aminofilina	35
	Cafeína	32
	Total	67

<b>TIEMPO DE VENTILACION MECANICA (DIAS)</b>	
U de Mann-Whitney	502,5
Significación asintótica(bilateral)	0,465
Variable de agrupación: TIPO DE XANTINA	

Para la asociación de tiempo de ventilación mecánica en días versus el tipo de xantina utilizada se aplicó la prueba de Mann Whitney por cuanto las variables de comparación no tuvieron una distribución normal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.46$ ).

**Tabla 3:** Relación entre xantina y tipo de ventilación mecánica

<b>Tabla cruzada TIPO DE XANTINA/TIPO DE VENTILACION MECANICA</b>				
		TIPO DE VENTILACION MECANICA		Total
		No Invasiva	Invasiva/ No invasiva	
TIPO DE XANTINA	Aminofilina	25	10	35
	Cafeína	25	7	32
Total		50	17	67

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>			
	Valor	df	Significación asintótica

			(bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.827a	1	0.363
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6.50.			

Con relación al tipo de xantina y el tipo de ventilación mecánica recibida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (chi cuadrado de Pearson = 0,82; p= 0,3)

**Tabla 4:** Reacciones adversas Medicamentosas

		EVENTOS ADVERSOS		Total
		NO	SI	
TIPO DE XANTINA	Aminofilina	37	3	40
	Cafeína	35	5	40
Total		72	8	80

Pruebas de chi-cuadrado				
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Prueba exacta de Fisher				0.712
a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.00.				

Con respecto a la presencia de reacciones adversas medicamentosas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher = 0,71).

## CAPITULO V

### 5.1 DISCUSION:

El estudio realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital General Enrique Garcés es uno de los primeros realizados a nivel nacional; en este estudio se recabaron 80 casos entre el año 2017 y 2018. La distribución, de acuerdo al tipo de xantina recibida, fue equitativa ya que 40 neonatos recibieron cafeína y 40 aminofilina.

La distribución según el sexo fue equitativa, con un 49% de masculinos y el 51% de femeninos; en un estudio realizado en Canadá, por ejemplo, la mayoría de la población era femenina (Bairam, 2015).

El 55% de todos los neonatos tenían un peso al nacer entre 1500 y 2000 gramos, teniendo la distribución entre cada grupo las mismas características debido a que la Unidad en donde se realizó el estudio es considerada como de segundo nivel de complejidad por lo que los recién nacidos atendidos fueron de mayor peso en comparación con un estudio similar de Nagasato et al. donde el promedio de peso de 1114 gramos; a esta situación se le podría considerar un sesgo involuntario ya que es bien conocida la relación entre menor peso y mayor probabilidad de presentar apnea (Nagasato, 2016).

En comparación con estudios externos, en este se evidenció que el 71% de la población tuvo una edad gestacional mayor de 32 semanas a diferencia del estudio antes referido (Nagasato, 2016) en el que se encontró una edad promedio de 29 semanas por lo que puede argumentarse que aquí se trató a neonatos de mayor edad gestacional y esto tiene repercusiones estadísticas al investigarse a un grupo en el que la prevalencia de apneas es menor.

Debido a que el uso de xantinas se lo hizo como profilaxis, solo el 14% de toda la población presentó apneas, en comparación con otro estudio realizado en el 2016 por Bejarano, D. en Ibarra (Bejarano, 2016), donde se encontró una prevalencia de apneas del 25% pero se trató de pacientes de menor edad y menor peso.

En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el control de apneas con el uso de cafeína y aminofilina, ni en la reducción de episodios de apneas; sin embargo, en un metaanálisis que revisó 345 estudios individuales, si existió una disminución de los episodios de apneas con el uso de cafeína (Jing Chen, 2018).

El universo del presente estudio fue menor al de otros realizados internacionalmente, sin embargo, si se realizaron pruebas acordes al tamaño de población, donde no se demostraron diferencias estadísticamente significativas; estos mismos resultados se repitieron en otros estudios donde no se evidenciaron disminución de los episodios de apnea con el uso de cafeína (Henderson-Smart DJ.2010).

El uso de ventilación mecánica se encontró en el 84% de toda la población estudiada (52% en el grupo de cafeína y 48% en el de aminofilina) sin que entre los dos grupos se encuentre validez estadística por lo que no se puede concluir que con el uso de cafeína disminuye el uso de ventilación mecánica.

A pesar de que el promedio de días de permanencia en ventilación mecánica fue de 3,7 en el grupo que recibió cafeína y 4,7 en el que recibió aminofilina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a diferencia de lo que se encontró en un estudio realizado en la Universidad de Miami en 2016 que comprobó que el uso de cafeína disminuyó el número días que permanecieron los neonatos en ventilación mecánica (Amaro, 2018).

Existió un 10% de incidencia de reacciones adversas en la población estudiada pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de xantinas. En un metaanálisis que incluyó 102 estudios, realizado por la Universidad de Sichuan en China, se encontró que la probabilidad de tener taquicardia es dos veces mayor con el uso de aminofilina que con cafeína, siendo este el único efecto adverso que tuvo diferencias significativas (Jin Cheng, 2018).

En cuanto a las comorbilidades, se encontró que el 61% de toda la población presentó alguna lo cual era esperado debido a que se trató de una población de riesgo; a su vez, la patología más frecuente fue la respiratoria lo que resultaba secundario a la prematurez, ya que conocemos que la prevalencia de enfermedad de membrana hialina a nivel nacional es de 6 al 10% (Guía de Práctica Clínica, MSP, 2016).

En el presente estudio no se logró demostrar superioridad de la cafeína sobre la aminofilina, en cuanto a la presencia de efectos adverso, sin embargo, esto se puede relacionar con la ausencia de datos reportados en las historias clínicas.

Durante la recopilación de datos de las historias clínicas se hizo evidente una falta importante de datos; por ejemplo, no constaba en forma explícita si se presentaba o no

una reacción adversa por lo que fue necesario investigar en las evoluciones diarias acerca de alguna posible complicación ya que en la hoja de epicrisis estos datos importantes estaban ausentes.

## **5.2 CONCLUSIONES:**

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de días de uso de ventilación mecánica entre los dos grupos.
- No se demostró que el uso de cafeína disminuya el número de episodios de apnea ni la probabilidad de recurrencia.
- Se determinó que la prevalencia de eventos adversos fue del 10% en toda la población con un 40% en el grupo que recibió cafeína y un 51% en el grupo que recibió aminofilina.
- La prevalencia de apneas primaria o de la prematuridad fue del 14%, de este porcentaje el 64% perteneció al grupo que recibió cafeína y el 36% a los que recibieron aminofilina sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas.
- El tipo de ventilación mecánica más usado fue la ventilación mecánica no invasiva y se usó en el 75% de toda la población que la necesitó.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de cafeína y aminofilina en cuanto al control de apneas por lo que la hipótesis no fue acertada.

## **5.3 RECOMENDACIONES**

- Colocar en las historias clínicas el diagnóstico de apnea, si este fuese el caso.
- Documentar los efectos adversos relacionados con el uso de las xantinas.
- Realizar una base de datos completa con el número de las historias clínicas de cada paciente hospitalizado.
- Considerar el uso de aminofilina en el caso de no tener cafeína a disposición, con el conocimiento de que dicha xantina tiene igual eficacia y seguridad que la cafeína.

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE AMINOFILINA Y CAFEINA EN EL CONTROL DE APNEAS, TIEMPO DE PERMANENCIA CON VENTILACIÓN MECÁNICA DE RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO MENORES DE 34 SEMANAS HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS 2017 y 2018. QUITO”**

**CUESTIONARIO**

1. Historia clínica:
2. Edad gestacional
  - a. 32 semanas 1 día a 34 semanas
  - b. 28 a 32 semanas
  - c. Menor de 28 semanas
3. Genero
  - a. Hombre
  - b. Mujer
4. Peso al nacer
  - a. Menor de 1000 gramos
  - b. De 1000 a 1500 gramos
  - c. De 1501 a 2000 gramos
  - d. Mayor a 2000 gramos
5. Apneas
  - a. Si
  - b. No
6. Xantinas
  - a. Aminofilina
  - b. Cafeína
7. Uso de ventilación mecánica
  - a. Si
  - b. No
8. Tipo de ventilación
  - a. Invasiva
  - b. No invasiva
9. Días de permanencia en ventilación .....
10. Presencia de reacción adversa medicamentosa
  - a. Si
  - b. No
11. Tipo de reacción adversa medicamentosa
  - a. Gastrointestinal
  - b. Respiratorio
  - c. Renal

- d. Cardiovascular
- 12. Dosis en relacionada con la presencia de reacción adversa medicamentosa  
.....
- 13. Gravedad de reacción adversa medicamentosa
  - a. Leve
  - b. Moderada
  - c. Grave
- 14. Comorbilidad del neonato
  - a. Gastrointestinal
  - b. Hematológica
  - c. Respiratoria
  - d. Neurológica
  - e. Cardiovascular
  - f. Infecciosa

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amaro, C. M., Bello, J. A., Jain, D., Ramnath, A., D'Ugard, C., Vanbuskirk, S., ... Claire, N. (2018). Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, 196, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.010>
2. Bejarano D, (2016) MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL IESS IBARRA. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR, QUITO
3. Aminophylline: Pediatric drug information - UpToDate. (s. f.). Recuperado 3 de marzo de 2019, de [https://www.uptodate.com/contents/aminophylline-pediatric-drug-information?search=aminophylline%20apnea&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/aminophylline-pediatric-drug-information?search=aminophylline%20apnea&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
4. Eichenwald, E. C., & COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, 137(1), e20153757. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
5. Khurana S, Shivakumar M, Sujith Kumar Reddy GV, Long-term neurodevelopment outcome of caffeine versus aminophylline therapy for apnea of prematurity. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, vol. 10, no. 4, pp. 355-362, 2017 DOI: 10.3233/NPM-16147
6. Espinosa, C. (s. f.). *Guía de Práctica Clínica*. SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCES, 2015.
7. Nagasato A1,2, Nakamura M3, Kamimura H. 2016 [Comparative Study of the Efficacy and Safety of Caffeine and Aminophylline for the Treatment of Apnea in Preterm Infants]. *J-STAGE* 138(2):237-242. doi: 10.1248/yakushi.17-00144.
8. García, D. D. V. (s. f.). 2016. *INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NEONATAL, FEDERACION NACIONAL DE NEONATOLOGIA*, 82.
9. *GPC-Recén-nacido-prematuro (1) 2015 MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR*.
10. Mohammed, S., Nour, I., Shabaan, A. E., Shouman, B., Abdel-Hady, H., & Nasef, N. (2015). High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized

- controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 174(7), 949-956.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-015-2494-8>
11. Molano, B. L. (s. f.). *CAFEINA VS AMINOFILINA PARA APNEA DEL PREMATURO: ESTUDIO RANDOMIZADO*. 54.
  12. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of apnea of prematurity - UpToDate. (s. f.). Recuperado 3 de marzo de 2019, de [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-apnea-of-prematurity?search=apnea&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-apnea-of-prematurity?search=apnea&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  13. Puia-Dumitrescu M, Smith PB, Zhao J (2019) Dosing and Safety of Off-label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Steering Committee. DOI:[10.1016/j.jpeds.2019.04.028](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.028)
  14. Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, Ch ZA (2019) Comparison of Caffeine versus Theophylline for apnea of prematurity. PAKISTAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, enero- febrero 35(1) DOI: [10.12669/pjms.35.1.94](https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.94)
  15. Shivakumar, M., Jayashree, P., Najih, M., Lewis, L. E. S., Y., R. B., Kamath, A., & Shashikala. (2017). Comparative efficacy and safety of caffeine and aminophylline for apnea of prematurity in preterm ( $\leq 34$  weeks) neonates: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 54(4), 279-283.  
<https://doi.org/10.1007/s13312-017-1088-0>
  16. Kondo T, Kondo Y, Orita Y, (2016) Predictive Factors for Efficacy and Safety of Prophylactic Theophylline for Extubation in Infants with Apnea of Prematurity. *journal.pone.0157198*, [doi.org/10.1371/journal.pone.0157198](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157198)
  17. Shrestha, B., & Jawa, G. (2017). Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics & Neonatology*, 58(5), 391-397.  
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.10.003>
  18. Yu M1, Huang JH, Zhu R, Zhang XZ, Wu WY, Wen XH. (2016). [Effect of caffeine citrate on early pulmonary function in preterm infants with apnea]. *Mar*;18(3):206-10.
  19. Kreutzer K1, Bassler D. (2014) Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. *Epub* 2014 May 30.;105(4):332-6. doi: [10.1159/000360647](https://doi.org/10.1159/000360647).

20. Fakoor Z, Makooie AA, Joudi Z, Asl RG.J Adv Pharm Technol Res.(2019)The effect of venous caffeine on the prevention of apnea of prematurity in the very preterm infants in the neonatal intensive care unit of Shahid Motahhari Hospital, Urmia, during a year. Jan-Mar;10(1):16-19. doi: 10.4103/japtr.JAPTR\_334\_18.
21. Bairam, A., Laflamme, N., Drolet, C., Piedboeuf, B., Shah, P., & Kinkead, R. (2018). Sex-based differences in apnoea of prematurity: A retrospective cohort study. *Experimental physiology*, 103(10), 1402-1411. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974527>
22. Borszewska-Kornacka, M., Hożejowski, R., Rutkowska, M., & Lauterbach, R. (2017). Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One*, 12(12). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261723>
23. Castillo, A. (2017). Ventilación mecánica intensiva en el paciente pediátrico. *Neumología Pediátrica*, 12(1), 15-22. Obtenido de <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/ventilacion-mecanica.pdf>
24. Cols, M. (2010). Ventilación no invasiva en pediatría. *Anales de pediatría*, 72(1), 4-7. Obtenido de [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Tgcw4\\_2QyXsJ:https://www.analesdepediatria.org/index.php%3Fp%3Drevista%26tipo%3Dpdf-simple%26pii%3DX1695403310501905+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ve](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Tgcw4_2QyXsJ:https://www.analesdepediatria.org/index.php%3Fp%3Drevista%26tipo%3Dpdf-simple%26pii%3DX1695403310501905+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ve)
25. Cullen, P. (2012). Apnea en los niños prematuros. *Revista Mexicana de Pediatría*, 79(2), 86-91. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2012/sp122e.pdf>
26. Davis, P., Schmidt, B., Roberts, R., Doyle, L., Asztalos, E., & Tin, W. (2010). Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *The Journal of pediatrics*, 156(3), 382-7. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926098>
27. Dukhovny, D., Lorch, S., Doyle, L., Kok, J., Roberts, R., & Zupancic, J. (2011). Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics*, 127(1), 146-55. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173002>

28. Elorza, D., Sánchez, A., & Pérez, J. (2009). Ventilación mecánica neonatal. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(1), 8-15. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-ventilacion-mecanica-neonatal-S1696281809704457>
29. Fernández, J., & García, V. (2013). Apnea neonatal y su implicación en el síndrome de muerte súbita del lactante. En G. d. Infantil, *Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil* (3 ed., págs. 95-102). Ediciones Ergon. Obtenido de <https://www.aeped.es/grupo-trabajo-estudio-muerte-subita-infantil/documentos/libro-blanco-muerte-subita-infantil>
30. Gonzales, L. (2017). Falla en la extubación de ventilador mecánico en neonatos prematuros y asociación con el uso profiláctico de aminofilina. Obtenido de [http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2719/1/RE\\_MED.HUMA\\_LIZ.GONZALES\\_FALLA.EN.LA.EXTUBACION\\_DATOS.PDF](http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2719/1/RE_MED.HUMA_LIZ.GONZALES_FALLA.EN.LA.EXTUBACION_DATOS.PDF)
31. Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. (2012). Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido. *Anales de pediatría de la Asociación española de pediatría*, 77(4). Obtenido de <https://www.analesdepediatria.org/es-recomendaciones-asistencia-respiratoria-el-recien-articulo-S1695403312001725>
32. Gutierrez, F. (2011). Ventilación mecánica. *Acta Médica Perú*, 28(2), 87-104. Obtenido de <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n2/a06v28n2>
33. Henderson-Smart, D., & De Paoli, A. (2010). Tratamiento con metilxantina para la apnea en lactantes prematuros. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Obtenido de <http://www.manuelosses.cl/BNN/Metilxantina%20para%20la%20apnea%20en%20prematuros.pdf>
34. Jarillo, A. (2017). Inicio de la ventilación mecánica invasiva convencional. Obtenido de <https://vdocuments.mx/inicio-de-la-ventilacion-mecanica-invasiva-convencional.html>

36. Ministerio de Salud Pública de Cuba. (2016). Resumen de las características del producto. Aminofilina. Obtenido de [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/1489\\_aminofilina.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/1489_aminofilina.pdf)
37. Molano, B. (2013). Cafeina vs aminofilia para apnea del prematuro: estudio randomizado. Obtenido de <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4247/MolanoNino-BlancaLucia-2013.pdf;jsessionid=2AA1894C212736D6C81747B04BA1D268?sequence=3>
38. Moriette, G., Lescure, S., El Ayoubi, M., & Lopez, E. (feb de 2010). Apnea of prematurity: what's new? *Archives de pediatrie*, 17(2), 186-90. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944573>
39. Organización Mundial de la Salud. (2017). Salud en las Américas. Resumen: panorama regional y perfiles de país. Obtenido de <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/Print-Version-Spanish.pdf>
40. Pérez, J., Cabrera, M., & Sanchez, A. (2008). Apnea en el periodo neonatal. Obtenido de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32.pdf>
41. Perret, C. (2018). Manual de Pediatría (Primera ed.). (C. Pérez, & M. Poblete, Edits.) Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Obtenido de <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/09/Manual-de-Pediatria.pdf>
42. Picone, S., Bedetta, M., & Paolillo, P. (2012). Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, 3(11-4). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016611>
43. Pons-Òdena, M., Gili, T., Medina, A., & Mayordomo-Colunga, J. (2015). Ventilación no invasiva en pediatría. En A. Medina, & J. Orive, *Manual de Ventilación Mecánica Pediátrica y Neonatal* (3era ed., págs. 231-246). Madrid. Obtenido de <http://secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Ventilacion-No-Invasiva.pdf>

44. Ramírez, M. (2011). Eficacia de la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP-N) en recién nacidos pretérminos con dificultad respiratoria en la unidad de neonatología del hospital universitario Dr. "Pedro Emilio Carrillo" Período Enero - Mayo 2011. Obtenido de <http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/39382.pdf>
45. Roehr, C. (2017). Soporte respiratorio no invasivo para neonatos. Obtenido de <https://www.draeger.com/Library/Content/Soporte%20respiratorio%20no%20invasivo.pdf>
46. Romero, H., & López, S. (2014). Apnea del recién nacido pretérmino. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 23(4), 247-252. Obtenido de <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/APNEA%20DEL%20RECIE%CC%81N%20NACIDO%20PRETE%CC%81RMINO.pdf>
47. Secretaría de Salud, México. (2016). Neumonología. Obtenido de [http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicZIP/fichas\\_tecnicas\\_de\\_medicamentos\\_2016/Neumol\\_ED\\_2016.pdf](http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicZIP/fichas_tecnicas_de_medicamentos_2016/Neumol_ED_2016.pdf)
48. Solari, F., & Pavlov, J. (2013). Síndrome apneico en el recién nacido prematuro. *Revista médica Clínica Las Condes*, 24(3), 396-402. Obtenido de [https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/3%20mayo/5-Dra.Solari.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/3%20mayo/5-Dra.Solari.pdf)
49. Tavares, C., & Sakata, R. (2012). Cafeína para el Tratamiento del Dolor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62(3), 387-401. Obtenido de [http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es\\_v62n3a11.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es_v62n3a11.pdf)
50. Vidal Vademecum. (2015). Aminofilina. Obtenido de <https://www.vademecum.es/principios-activos-aminofilina-r03da05>
51. Vivanco, A., Medina, A., & Mayordomo, J. (2012). Ventilación no invasiva en Pediatría. *Boletín de Pediatría*, 52(219), 4-13. Obtenido de <http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2017/03/Ventilaci%C3%B3n-no-invasiva-en-Pediatr%C3%ADa-BOL-PEDIATR-2012.pdf>

52. Yáñez, L. (2017). Ventilación no invasiva en el paciente con falla respiratoria aguda. *Neumología pediátrica*, 12(1), 9-14. Obtenido de <https://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2017/06/ventilacion-invasiva.pdf>