

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**Días de Soporte Ventilatorio en Recién Nacidos Prematuros que
recibieron cafeína antes y después de las 6 horas de vida
extrauterina**

Ariadna Guadalupe González Gaytán

Directora Clínica
Dra. Carolina Villegas Álvarez
Pediatra Neonatóloga

Directora Metodológica
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal;
Maestra en Ciencias de la Investigación Clínica

© Copyright

Febrero 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
Especialidad en Pediatría

Título de Trabajo de Investigación
**Días de soporte ventilatorio en recién nacidos prematuros que recibieron
cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina**

PRESENTA
Ariadna Guadalupe González Gaytán

Firmas

Director Clínico Dra. Carolina Villegas Álvarez Pediatra Neonatóloga	
Director metodológico M en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Maestra en Ciencias	

Sinodales	
M. en C. Ma. Cristina González Amaro Pediatra Neonatóloga	
Dr. Antonio Bravo Oro Pediatra Neurólogo	
Dra. Rosalina Rivera Vega Pediatra Intensivista	
Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Pediatra Neonatólogo	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatría

Resumen

La OMS considera prematuro a un recién nacido antes de 37 semanas de gestación. Se estima que cada año nacen en el mundo unos 15 millones de prematuros. La apnea del prematuro es uno de los diagnósticos más frecuentes de una UCIN en prematuros extremos, su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. El tratamiento en la actualidad es con cafeína y el tiempo óptimo para establecer la terapia en RN de riesgo es desconocido.

Objetivo

Evaluar la asociación entre la administración de cafeína temprana antes y después de las 6 horas de vida extrauterina y los días de apoyo ventilatorio en recién nacidos <35 semanas de edad gestacional.

Material y métodos

Se estudió una cohorte retrospectiva que incluyó 125 recién nacidos <35 semanas de gestación que cumplieron criterios de inclusión en un periodo de 6 años. Las variables estudiadas fueron, edad gestacional, peso al nacimiento, administración de esteroides prenatales, tiempo de administración de cafeína, dosis de cafeína, días de oxígeno y estancia hospitalaria. Los datos obtenidos se analizaron mediante un modelo de regresión lineal multivariable.

Resultados

El 46.4% de los 125 recién nacidos incluidos la primera dosis fue administrada antes de las 6 horas. Las dosis usadas fueron de 5 mg/kg en 15 pacientes (12%), 91 pacientes (73%) recibieron 10 mg/kg y solo un 15% (19) recibió dosis de impregnación. El 13% de los recién nacidos presentaron insuficiencia renal aguda. No se encontró significancia entre los días de ventilación mecánica en recién nacidos con cafeína temprana vs tardía. 21% de la variación de los días de soporte ventilatorio está dada por las semanas de gestación que disminuyen 3.4 días por cada semana y el uso de esteroides prenatales se asoció a una disminución de 6.4 días.



Conclusiones

Se debe estudiar en prematuros extremos la dosis óptima y el tiempo de inicio de la cafeína para prevenir o reducir la severidad de DRA.

Se deben estandarizar las dosis a 20 mg/kg de carga y 10 mg/kg de mantenimiento.

Lo que sí disminuye los días de soporte ventilatorio es la mayor edad gestacional y el uso de esteroides prenatales.



Dedicatorias

- ◆ Dedicada para mi esposo Roberto Yigael Huerta Ramírez e hija Alexa Sophía Huerta González, ya que sin ellos no habría sido posible la realización de mi especialidad en Pediatría. Gracias por todo su apoyo durante estos tres años, son mi motor para seguir adelante.

Agradecimientos

- ◆ Agradezco en primer lugar a los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, ya que gracias a la información recopilada de ellos, es que se pudo llevar a cabo la base de información de la presente tesis.
- ◆ Así como a mi asesora la Dra. Carolina Villegas Álvarez, por la confianza depositada en mí y todo su apoyo a lo largo de la realización de esta tesis. Y a la Dra. Ma. del Pilar Fonseca por su apoyo para analizar los datos obtenidos.
- ◆ Agradezco a mi familia, por su apoyo a lo largo de la realización de la especialidad de pediatría. A mi madre Guadalupe Gaytán, por enseñarme a perseguir mis sueños y a mantenerme firme en el camino para llegar a mis metas. Gracias por todo el apoyo durante estos tres años, por mantenerte a mi lado, brindándome todo tu apoyo en los momentos que más te necesite.
- ◆ A mi esposo Roberto Huerta por ser quien recorrió este camino conmigo y a lo largo de estos tres años supo cómo apoyarme para continuar fuerte y confiada en tiempos difíciles durante mi carrera, fue mi mayor apoyo siendo un padre ejemplar para nuestra hija.



Tabla de contenido

Resumen	1
Dedicatorias	3
Agradecimientos.....	4
Índice de Cuadros	6
Índice de Figuras.....	7
Lista de abreviaturas y símbolos	8
Lista de definiciones.....	9
Antecedentes	1
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivos.	8
Sujetos y métodos.....	9
Análisis Estadístico	11
Ética.	12
Resultados.	13
Discusión.....	18
Limitaciones y perspectivas a futuro.	19
Conclusiones.....	19
Bibliografía.	21
Anexo 1 Carta compromiso confidencialidad	25
Anexo 2 Registro del trabajo de investigación	25



Índice de Cuadros

Cuadro 1 Variables estudiadas en los registros clínicos de recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del 1º de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018	9
Cuadro 2 Distribución de los recién nacidos que recibieron cafeína por año de ingreso a UCIN.....	14
Cuadro 3 Características clínicas de los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 - 2018	15
Cuadro 4 Función renal de los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 – 2018	16
Cuadro 5 Apoyo ventilatorio prescrito a los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 – 2018.....	16
Cuadro 6 Evolución, complicaciones y condiciones de egreso reportadas en los RN que recibieron cafeína.....	16
Cuadro 7 Variables con significancia estadística en la comparación por tiempo de administración de cafeína	17
Cuadro 8 Resultado del análisis multivariable de regresión lineal.....	18



Índice de Figuras

Figura 1 Proceso de selección de la muestra.....	13
Figura 2 Distribución de los recién nacidos que recibieron cafeína por año de ingreso a UCIN y grupo de tiempo de administración.	14



Lista de abreviaturas y símbolos

- OMS:** Organización Mundial de la Salud
RN: Recién Nacido
SG: Semanas de Gestación
VLBW: RN con muy bajo peso (por su siglas en inglés)
DBP: Displasia Broncopulmonar
HIV: Hemorragia Intra Ventricular
ECN: Enterocolitis Necrozante
PCA: Persistencia del Conducto Arterioso
ROP: Retinopatía del Prematuro
DRA: Daño Renal Agudo
BiPAP: Sistema de Bipresión Positiva (por su siglas en inglés)
CPAP: Presión Positiva Continua de la vía aérea (por sus siglas en inglés)
VM: Ventilación Mecánica
VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
SDR: Síndrome de dificultad respiratoria
RNPT: Recién Nacido Prematuro
PIP: Presión inspiratoria pico
PEEP: Presión espiratoria final positiva (por sus siglas en inglés)
EPAP: Presión Positiva Espiratoria (por sus siglas en inglés)
IPAP: Presión Positiva Inspiratoria (por sus siglas en inglés)
LPM: Latidos por minuto



Lista de definiciones

Neo-Puf: Dispositivo de Reanimación manual por flujo de gas diseñado para suministrar a lactantes respiraciones con un flujo previamente ajustado, con una presión inspiratoria pico (PIP) y con una presión espiratoria final positiva (PEEP).

BiPAP: Sistema de ventilación mecánica no invasiva que genera dos niveles diferentes de presión intratorácica, un nivel de presión durante la espiración (EPAP – Presión Positiva Espiratoria) y otro nivel de presión durante la inspiración (IPAP – Presión Positiva Inspiratoria).



Antecedentes

La OMS considera prematuro a un bebé nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación. Se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional, prematuros extremos <28 semanas; muy prematuros entre 28 y 32 semanas; prematuros moderados a tardíos de 32 a 37 semanas.¹ Se estima que cada año nacen en el mundo 15 millones de RN (recién nacido) prematuros, es decir, más de 1 en 10 nacimientos.

La Asociación Española de Pediatría determina que la patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino y viene representada por el distrés respiratorio, secundario a déficit de surfactante también llamado Enfermedad de Membrana Hialina, seguida de las apneas del prematuro y la displasia broncopulmonar en secuencia cronológica de su aparición.²

La apnea se presenta en el 25% de los recién nacidos pretérmino con peso menor de 2500 gramos y entre el 84 a 100% en los que pesan menos de 1000 gramos.³ Se ha reportado que la mortalidad por apnea en el prematuro puede ser tan alta como del 60% y que se pueden encontrar secuelas neurológicas en el 20% de los sobrevivientes al año de edad.⁴

La apnea del prematuro se define como un episodio del cese de la respiración por > de 20" o como un episodio corto asociado a bradicardia < 80 lpm, cianosis o palidez, afecta más del 80% de los recién nacidos muy prematuros.⁵

La edad del neonato es un factor importante para estimar su supervivencia, y puede estar influenciada por la edad gestacional y el peso al nacimiento. En países subdesarrollados la frecuencia de partos prematuros y de bajo peso es mayor en comparación con países desarrollados, en los cuales la frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino es mayor. En el año 2003 la OMS reporta



frecuencia de partos prematuros de 12/13% de estos 7/9% fueron de bajo peso al nacimiento y 17% de muy bajo peso al nacimiento (menor de 1500g).¹

La apnea en el recién nacido prematuro es reflejo de la inmadurez del sistema de control respiratorio; el cual anatómicamente presenta disminución de las conexiones sinápticas, disminución de la arborización dendrítica y pobre mielinización. La inmadurez del centro respiratorio propia del prematuro asociada a una o más de las siguientes condiciones aumenta la probabilidad de desarrollar apnea: lesiones del sistema nervioso central, infecciones y sepsis, fluctuaciones en la temperatura del medio ambiente, anormalidades cardíacas y pulmonares, alteraciones metabólicas, anemia, anormalidades estructurales de la vía aérea; enterocolitis necrosante, uso de medicamentos como opioides y anestesia general (apnea postoperatoria), reflujo gastroesofágico, obstrucción de la vía aérea y errores innatos del metabolismo.⁶

Desde la década de los 70s las metilxantinas han sido usadas como estimuladores respiratorios en la apnea del prematuro. La metilxantina es una molécula de xantina la cual puede ser metilada y transformada a dimetilxantina como teofilina o paraxantina. La metilxantina ha sido administrada para apnea del prematuro por más de 30 años. Diversos estudios controlados demostraron que las metilxantinas pueden reducir riesgo de broncodisplasia pulmonar en neonatos con edad corregida de 36 semanas y también pueden mejorar el desarrollo neurológico y disminuyen la morbi-mortalidad. La cafeína es similar a la teofilina en eficacia, y ofrece diversas ventajas como su índice terapéutico largo, una vida media larga, administración una vez al día, comienzo temprano de acción y pocos efectos adversos.⁷

La cafeína y otras metilxantinas han sido prescritas para tratar apnea del prematuro en los últimos 40 años. La cafeína es una droga con efecto en órganos pleotrópicos, que inhibe los receptores de adenosina, incrementa el manejo



respiratorio y la frecuencia metabólica así como la función del diafragma, y la diuresis, entre otros efectos.⁸

El primer reporte de la eficacia de la cafeína en reducir la frecuencia de apnea en prematuros fue por Aranda et al.⁹

El uso en prematuros que pesan menos de 1,250g demuestra adicionalmente beneficios a corto y mediano plazo. Aunque actúa como un antagonista de adenosina y tiene efectos protectores por reducir la demanda de energía después del daño celular o el estrés hipóxico, también demuestra efecto en el desarrollo del cerebro y tiene un efecto antiinflamatorio. Sin embargo el uso temprano de cafeína, definida como la administrada durante los 3 primeros días de vida, fue asociado con una mejoría del seguimiento neonatal, incluido DBP (displasia broncopulmonar).

Dobson concluye que la cafeína temprana puede reducir días de ventilación mecánica y la incidencia de PCA (persistencia del conducto arterioso).⁶

Taha también demuestra que la estancia hospitalaria se acorta en el grupo de administración temprana de cafeína, y que PCA y HIV (hemorragia intraventricular) se presentaron en menor frecuencia. La mortalidad y complicaciones mayores también se ve reducido en el grupo de cafeína administrada tempranamente; sin embargo, no son estadísticamente significativas.⁸

Por otro lado, Patel confirma que la mortalidad o incidencia de DBP fue mayor en pacientes a quienes se le administraba la cafeína tardíamente (53 vs 25%) definida como la que se administra después de los 3 días de vida, sin embargo, DBP, HIV y seguimiento neonatal no tuvieron diferencias significativas.⁷

Davis demostró que la muerte, complicaciones mayores y desórdenes cognitivos fueron menos comunes en neonatos que recibieron cafeína. Rhein revisa que la cafeína tiene un efecto profiláctico en apnea del prematuro.⁵

La cafeína reduce la frecuencia de la apnea y mejora la función respiratoria porque como un broncodilatador disminuye la fatiga del diafragma, incrementa la fuerza de los músculos respiratorios y reduce la resistencia e incrementa la complianza.⁹

La dosis de carga estándar es de 20 mg/kg con un mantenimiento de 10 mg/kg. Un estudio piloto reporta que la cafeína administrada antes de 2 horas de edad mejora la función cardiovascular en recién nacidos < de 29 SDG, mientras que otro pequeño reporta que la cafeína dada en la sala de partos mejora el esfuerzo respiratorio.¹⁰

El uso de cafeína en prematuro puede modificar el seguimiento por reducir la frecuencia de apneas y la hipoxia intermitente, la cual puede activar la cascada proinflamatoria y la acción antiinflamatoria de la cafeína por sí misma. Por lo tanto, la duración de la ventilación mecánica puede ser acortada con la cafeína temprana (diferencia media estándar 0.041; 95% CI 0.058 a 0.025; $P < 0.001$). Un metaanálisis sugiere que la cafeína temprana (< de 3 días de vida) en VLBW (recién nacidos de muy bajo peso) tiene efectos benéficos en el seguimiento neonatal, incluida la mortalidad, DBP, HIV, ROP (retinopatía del prematuro) tratado con láser y PCA que requiere tratamiento sin incrementar el riesgo de ECN (enterocolitis necrosante).⁷

En el estudio de Cafeína para apnea del prematuro, se observó que en los RN en el grupo de cafeína temprana fueron capaces de discontinuar la ventilación de presión positiva en aproximadamente 1 semana más temprano que el grupo placebo y tenían una reducción significativa de incidencia de DBP. El promedio de edad postnatal de iniciación de cafeína en este estudio fue de 3 días.¹¹



La cafeína dada tempranamente en las primeras 2 horas de vida después del nacimiento en prematuros no intubados en CPAP puede ser asociado con una reducción del riesgo de intubación en las primeras 12 horas de edad y con una mejoría en la medición del flujo sanguíneo sistémico, comparados con la administración rutinaria de cafeína a las 12 horas de edad.¹²

La administración de cafeína temprana fue asociada con baja incidencia de DBP, 23% comparada con 31% en el grupo tardío, y una mayor incidencia de muerte 3.7% comparada con 4.5%. En adición el inicio temprano de cafeína fue asociado con menos tratamiento para PCA y una duración acortada de ventilación mecánica. La terapia con cafeína iniciada durante los primeros 5 días de vida reduce la duración de ventilación mecánica en 110 prematuros nacidos entre 23 y 30 semanas de gestación.⁸

El uso de CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias) es un dispositivo ampliamente usado para dar soporte respiratorio en VLBW y es frecuentemente iniciado en la sala de partos. Sin embargo, muchos recién nacidos que reciben CPAP desarrollan falla al mismo, definida ésta, como la necesidad de terapia de rescate con surfactante o ventilación mecánica en un 22% a 36% de los VLBW.

En algunos neonatos la terapia farmacológica con cafeína puede potencialmente reducir la incidencia de falla de CPAP.¹²

Los RN que pesaron < 1,500g (n=29.070) también demostraron asociación significativa entre cafeína temprana iniciada antes de 3 días y una reducida incidencia de DBP, PCA y duración de ventilación mecánica.¹³

La edad media de establecer el medicamento en el estudio CPAP fue de 3 días cuyo tratamiento con cafeína comenzó antes de tres días de edad; aparece



mayor reducción en la duración de soporte respiratorio que aquellos que comienzan el tratamiento entre 4 y 10 días de edad. En este estudio de Dobson et al. compara el efecto de iniciación temprana con menos de 3 días de vida contra iniciación tardía en VLBW durante los años de 1997 a 2010.⁶.

Diversos centros conducen estudios retrospectivos de uso de cafeína temprana (<3 días) vs tardía (> de 3 días) y reportan bajas frecuencias de HIV en los RN tratados tempranamente.¹⁴ Patel et. al., describieron en un centro su experiencia con cafeína dada antes de los 3 días de edad en prematuros con un peso de 1,250 g de peso al nacimiento.¹⁵ En su estudio incluyeron 140 niños que recibieron cafeína temprana y fue significativamente menor la frecuencia de muerte o DBP (25 vs 35%) (24 vs 51%) respectivamente, o un PCA que requiriera tratamiento médico o quirúrgico (19 Vs 36%).¹².

Futuros estudios específicamente bien diseñados, y controlados randomizados son necesarios para evaluar el efecto temprano y tardío de la cafeína en el seguimiento incluido a largo plazo.¹⁶.

Por lo anterior surgió la pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre la administración de cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina y los días de apoyo ventilatorio en recién nacidos menores de 35 semanas de edad gestacional?



Justificación

La cafeína es uno de los 10 medicamentos más prescritos en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. A pesar de su amplio uso, ha sido evaluado en pocos estudios el momento en que se debe administrar dicho medicamento. El uso temprano de cafeína como un estimulante del centro respiratorio puede representar una terapia que ayuda a prevenir la intubación en niños que tienen CPAP. Estudios realizados por diversos grupos han observado reducción en morbilidades respiratorias y neurológicas con el inicio de cafeína temprana. Algunos otros han demostrado disminución transitoria en el flujo sanguíneo cerebral e intestinal sin cambios en el gasto cardíaco e incremento en la presión sanguínea después de una dosis intravenosa. Es posible que este efecto cardiovascular pueda ser benéfico para una transición de la circulación temprana, especialmente en prematuros quienes son propensos a hipotensión y disfunción cardíaca. En algunos centros europeos la administran en la primera hora de vida, otros adoptan el uso tan pronto como el RN tiene un acceso intravenoso, pero en muchos se tienen un rango de 2 a 24 horas. Como toda intervención debe ser fácil y de tener todas las características como contar con un acceso venoso. Esperar para administrar la cafeína hasta que desarrollen síntomas puede no prevenir la necesidad de intubación.



Hipótesis.

Existe asociación entre la administración de cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina y los días de soporte ventilatorio en recién nacidos menores de 35 semanas de edad gestacional.

Objetivos.

General

Evaluar si existe asociación entre la administración de cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina y los días de soporte ventilatorio en recién nacidos menores de 35 semanas de edad gestacional.

a) Específicos

- Evaluar los días de soporte ventilatorio en los neonatos que recibieron cafeína en las primeras 6 horas de vida.
- Evaluar los días de soporte ventilatorio en los neonatos que recibieron cafeína posterior a las 6 - 12 horas de vida.
- Comparar los días de soporte ventilatorio entre ambos grupos.

b) Secundarios

- Describir la frecuencia en que se presentó displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, niveles de creatinina y diuresis.
- Evaluar si existe diferencia en la frecuencia con la que se presentaron displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, niveles de creatinina y diuresis entre ambos grupos.

Sujetos y métodos.

Para alcanzar el objetivo primario se diseñó un estudio retrospectivo, de correlación. Que se llevó a cabo en el servicio de Neonatología de la División de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se revisaron los registros clínicos de recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales del 1º de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018. Se incluyeron en el estudio los registros clínicos de los RN <de 35 semanas de gestación que nacieron en la institución, con apoyo ventilatorio desde el nacimiento y a quienes se les administró cafeína en las primeras 12 horas de vida. Se excluyeron los registros de los RN que fallecieron en los primeros 7 días, aquellos que presentaron malformaciones cardíacas complejas y malformaciones congénitas mayores, a los que recibieron surfactante en labor, que tuvieran un Apgar menor de 3 a los 5 minutos y que al momento del parto la madre haya recibido anestesia general. Se eliminaron los registros clínicos incompletos o no disponibles. Las variables estudiadas se describen en el Cuadro 1.

Cuadro 1 Variables estudiadas en los registros clínicos de recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del 1º de enero del 2013 al 30 de Junio del 2018

Variable Dependiente				
Variable	Definición Operacional	Valores Normales	Unidades	Tipo de Variable
Soporte ventilatorio	Soporte ventilatorio al RN desde puntas nasales hasta ventilación mecánica	No aplica	Días	Continua
Variable Independiente				
Tiempo de administración de cafeína:	Momento en el que se inició la administración de la cafeína	Grupo A: < 6 h Grupo B: 6-12 h	No aplica	Dicotómica
Variables Confusoras				
Edad	Semanas de gestación al nacimiento	25 a 34.6	Semanas	Cuantitativa

Sexo	Conjunto de características que definen masculinos y femeninos	Fem Masc	No Aplica	Dicotómica
Peso	Peso al nacimiento		Gramos	Cuantitativa Continua
Neumonía intrauterina	Infección congénita de los pulmones del recién nacido	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Sepsis Neonatal	Infección de la sangre del RN	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Asfixia Neonatal	Agresión al RN por falta de oxígeno y/o perfusión tisular adecuada	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Síndrome de dificultad respiratoria	Enfermedad secundaria a la inmadurez pulmonar del RN, deficiencia de surfactante	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Síndrome de aspiración de meconio	Inhalación de meconio dentro del árbol bronquial	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Uso de esteroide prenatal	Recibió esteroide antes de nacer para maduración pulmonar	No aplica	Sí/No	Dicotómica
Variables Dependientes secundarias				
Enterocolitis necrosante	Necrosis intestinal en RNPT	1. Sospecha 2. Confirmada 3. Avanzada	No aplica	Ordinal
Retinopatía del Prematuro	Detención del desarrollo neuronal del RNPT	7 categorías: Estadio 1-5, enf. Preplus, plus, umbral, preumbral 1 y 2, avanzada, inmadura	No aplica	Ordinal
Hemorragia intraventricular	Hemorragia cerebral en RNPT	I-IV	No aplica	Ordinal

Broncodisplasia pulmonar	Necesidad de O ₂ ó de apoyo ventilatorio a las 36 de Edad gestacional corregida, o necesidad de O ₂ ó de apoyo ventilatorio a los 56 días de vida.	Leve, moderada, severa	No aplica	Ordinal
Diuresis	Volumen urinario en 24 horas	No aplica	ml	Cuantitativa
Niveles de Creatinina	Valor de creatinina en las primeras 24 hrs	No aplica	mg/dl	Cuantitativa

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr, del software R¹⁷ con un nivel de confianza al 95%.

Se calculó el tamaño de muestra mediante un análisis de regresión lineal multivariable con 11 grados de libertad con lo que se requerían de 110 a 220 pacientes.

Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, las variables continuas se reportan como promedio \pm DE o mediana [RIQ] (min – max), las discretas como frecuencias (%). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo al tiempo de administración de la cafeína, menor a 6 h y mayor o igual a 6 h. Para el análisis bivariado de las variables continuas se utilizó la prueba t de student o la U de Man Whitney dependiendo de su distribución. Para las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para el objetivo primario se diseñó un modelo de regresión lineal, con días de soporte ventilatorio como variable dependiente y horas de vida para la aplicación de la primera dosis de cafeína, edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, administración prenatal de esteroides y persistencia del conducto arterioso como



variables independientes. Se descartó colinearidad y se seleccionó el mejor modelo paso a paso, por valor de p.

Ética.

La investigación se llevó a cabo bajo las normas establecidas para investigaciones de seres humanos acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Fue una investigación sin riesgo ya que por ser retrospectivo se revisaron expedientes clínicos, se solicitó autorización al Director del Hospital para la revisión de los mismos y los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos mediante la firma de carta compromiso (Anexo 1). El protocolo de investigación fue dictaminado por los comités de Ética en investigación y de investigación, autorizado por la Subdirección de Educación e investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el registro número 7218 (Anexo 2).

Con los datos obtenidos se inició una base de datos que permitirá dar seguimiento a largo plazo a los pacientes.

Resultados.

¿Existe asociación entre la administración de cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina y los días de apoyo ventilatorio en recién nacidos menores de 35 semanas de edad gestacional?

Durante el estudio se revisaron los expedientes de 747 recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de enero del 2013 a julio del 2018. De los 747 pacientes ingresados se excluyeron 78 por defunción y 543 porque no se encontró el expediente, que además de cafeína se les administró surfactante, aminofilina en lugar de cafeína, edad gestacional mayor a 35 SDG, que presentaran malformaciones congénitas o que hubieran nacido fuera del hospital. Quedando una muestra de 125 pacientes (Figura 1).

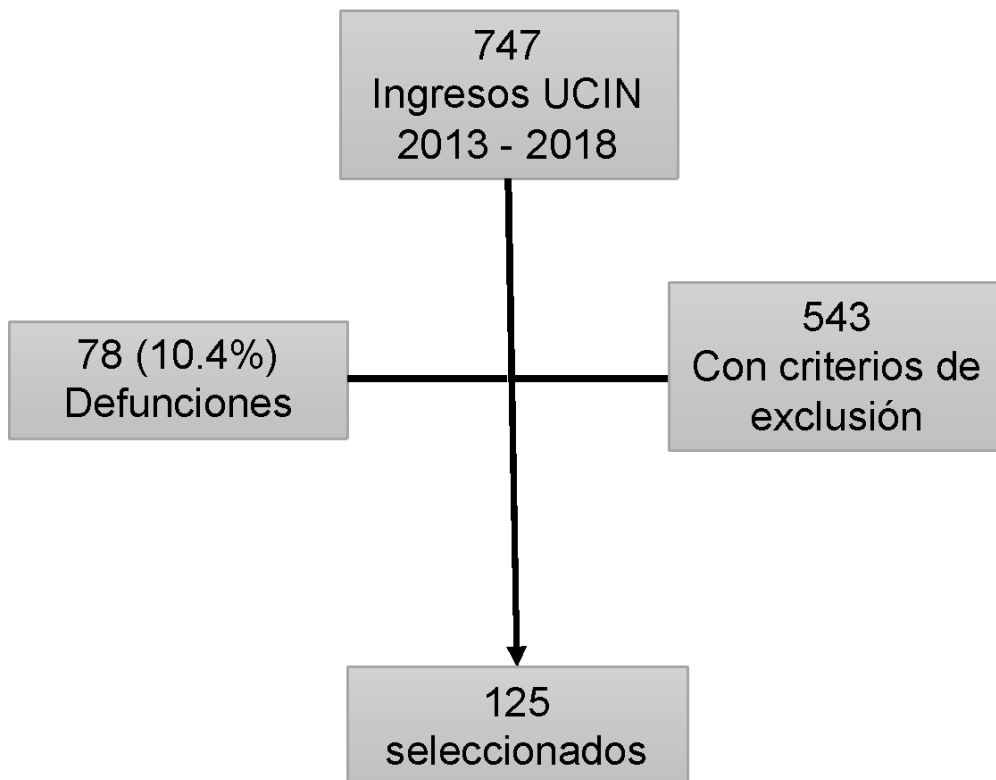


Figura 1 Proceso de selección de la muestra

La frecuencia de RN que recibieron cafeína por año se describe en el cuadro 2, en la gráfica 2 se observa que con mayor frecuencia se administró la cafeína

después de 6 horas, pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Cuadro 2 Distribución de los recién nacidos que recibieron cafeína por año de ingreso a UCIN.

Año	n= 125 (%)
2013	4 (3)
2014	2 (2)
2015	38 (30)
2016	31 (25)
2017	25 (20)
2018	25 (20)

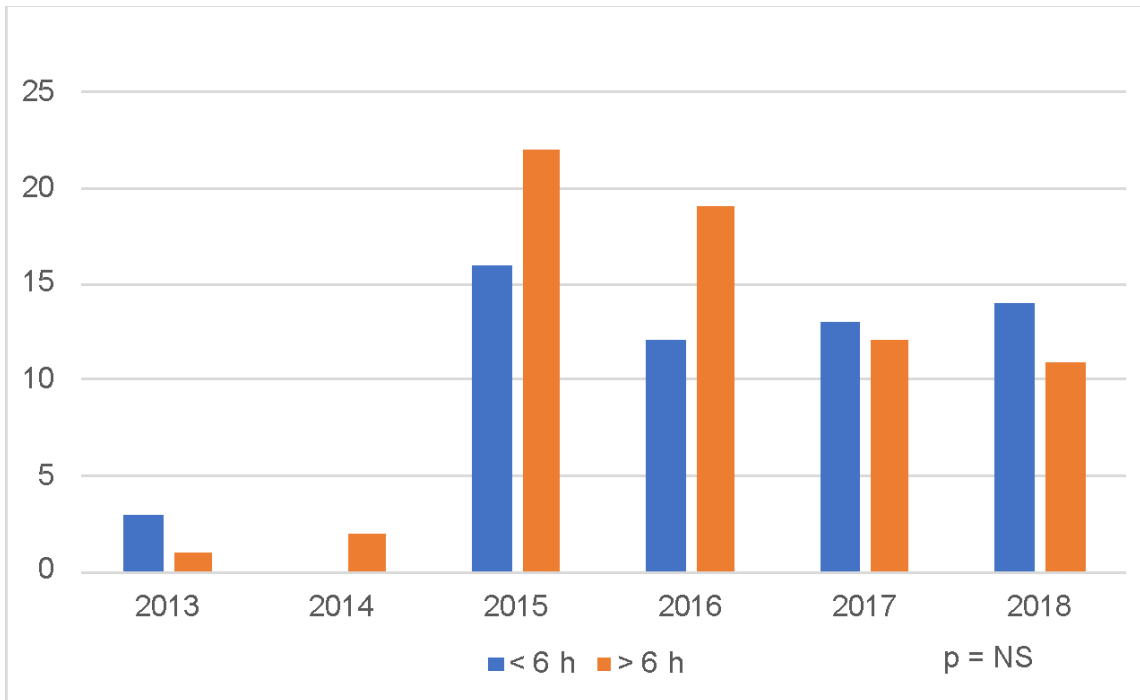


Figura 2 Distribución de los recién nacidos que recibieron cafeína por año de ingreso a UCIN y grupo de tiempo de administración.

Las características clínicas de los RN se describen el cuadro 3, con una mediana de la edad gestacional de 32.3 semanas, peso promedio de 1430 g, con una relación hombres:mujeres de 1.8:1, el 70% recibieron esteroides prenatales, con

un Apgar al minuto de 8 o mayor en el 59.2% y a los 5 minutos de 9 en un 64%. La primera dosis de cafeína se administró con una mediana de 7 horas, en un 46.4% de los casos, la administración fue antes de las 6 horas. Las dosis que se usaron fueron de 5 mg/kg en 15 (12%) pacientes, 10 mg/kg en 91 (73%) pacientes, y 20 mg/kg en 19 (15%).

Cuadro 3 Características clínicas de los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 - 2018

	n=125 (%)
Edad gestacional	32.3 [2.2] (27-35)
Peso al nacimiento	1430 ± 344 (630-2280)
Sexo	
Femenino	44 (35)
Masculino	81 (65)
Recibieron esteroides prenatales	87 (70)
Vía de resolución del parto	
Cesárea	108 (86)
Vaginal	17 (14)
Apgar al minuto	8 [1] (3-9)
Apgar a los 5 minutos	9 [1] (3-9)
Administración de la primera dosis de cafeína (h)	7 [13.5] (0.25-151)
Dosis inicial de cafeína	
5 mg/kg	125 (12)
10 mg/kg	91 (73)
20 mg/kg	19 (15)

Con relación a la función renal, previo a la administración de cafeína la mediana de creatinina fué 0.62 (0.3-2.01), posterior a la administración de cafeína solo el 67% de los pacientes tuvieron una muestra de creatinina de control. El volumen urinario en las primeras 24 horas posterior a la administración de cafeína fue de 91 ml/kg. Se realizó el diagnóstico de Daño Renal Agudo (DRA) de acuerdo con los criterios de AKIN en 11 (13%) de los 84 pacientes que tenían dos determinaciones de creatinina (Cuadro 4).

Cuadro 4 Función renal de los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 – 2018

	n = 125 (%)
Creatinina previa a la dosis de cafeína (mg/dl)	0.62 [0.23] (0.3-2.01)
Volumen urinario en las primeras 24 horas posteriores a la administración de cafeína (ml/kg)	91 [46.5] (29.4-209.8)
Pacientes con determinación de creatinina posterior a la administración de cafeína	84 (67)
Daño Renal Agudo	11 (13)

Con relación a la función pulmonar, el 57.6% se manejó con CPAP temprano, all 17.6% se les colocaron puntas nasales, el 9.6% de los pacientes requirieron de ventilación con presión positiva mediante bolsa y máscara y posteriormente se les administró CPAP, mientras que el 6.4% se manejaron con Neopuff y CPAP. Recibieron oxígeno con una mediana de 14 días (Cuadro 5).

Cuadro 5 Apoyo ventilatorio prescrito a los RN que ingresaron a UCIN y recibieron cafeína de 2013 – 2018

	Total n=125 (%)
Recibieron oxígeno (días)	14 [34] (0 – 119)
Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP)	100 (80)
Ventilación Mecánica (VM)	28 (22.4)
Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO)	6 (5)
Presión Positiva de Vía Aérea de dos niveles (BIPAP)	2 (1.6)
Puntas nasales	11 (89)
Casco cefálico	49 (39)

En 110 pacientes se presentaron complicaciones, en el 45% displasia broncopulmonar, de estos el 95% egresaron con oxígeno. La mediana de estancia fue de 31 días y el 86.4% egresaron a su domicilio. Se reportaron 2 defunciones (Cuadro 6).

Cuadro 6 Evolución, complicaciones y condiciones de egreso reportadas en los RN que recibieron cafeína

Complicaciones	n = 125 (%)

Retinopatía del prematuro (ROP)	17 (14)
Con tratamiento	11 (65)
Sin tratamiento	6 (35)
Hemorragia intraventricular (HIV)	5 (4)
Enterocolitis necrosante (ECN)	21 (17)
Displasia Broncopulmonar (DBP)	56 (45)
Tratamiento Displasia Broncopulmonar	
Egresos con Oxígeno	53 (95)
A las 36 semanas 28 días con Oxígeno	3 (5)
Persistencia del conducto arterioso (PCA)	11 (9)
Estancia (días)	31 [24] (3 – 119)
Egreso:	
Alta (domicilio)	108 (86.4)
Lactantes	12 (9.6)
Otro hospital	3 (2.4)
Defunción	2 (1.6)

Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con el tiempo en que se administró la primera dosis de cafeína, antes y después de 6 h, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional, la dosis de cafeína y los días de estancia hospitalaria .

Cuadro 7 Variables con significancia estadística en la comparación por tiempo de administración de cafeína

Variable	Menos de 6 h n = 58 (%)	6 h o mas n = 67	p
Edad gestacional al nacimiento	32 [2.1] (28 – 34.2)	33.1 [2.1] (27 – 35)	0.001
Dosis de cafeína (mg/kg):			
5	3 (5)	12 (18)	0.006
10	41 (71)	50 (75)	
20	14 (24)	5 (7.5)	
Estancia (días)	33.5 [24.2] (3 – 119)	29 [21] (4 – 102)	0.03

El modelo inicial para evaluar las variables asociadas con los días de soporte ventilatorio incluyó: horas de vida para la aplicación de la primera dosis de cafeína, edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, administración prenatal de esteroides y persistencia del conducto arterioso. Se seleccionó el mejor modelo

por significancia estadística, el modelo final (Cuadro 8). En donde se observa que el 21% de la variación de los días con soporte ventilatorio ($p = < 0.001$) por cada semana de edad gestacional disminuye 3.4 días de soporte ventilatorio, y el uso de esteroides prenatales se asocia a una disminución de 6.4 días.

Cuadro 8 Resultado del análisis multivariable de regresión lineal

Variable	β [IC95%]	Eta ²	p
Edad gestacional	- 3.4 [-4.6, -2.2]	0.17	< 0.001
Esteroides prenatales	-6.41 [-10.9, 1.9]	0.04	< 0.001

$r^2 = 0.21$, $p = < 0.001$

Discusión.

En nuestro estudio encontramos que no se observó relación con respecto a los días de soporte ventilatorio, y el tiempo de administración de la cafeína.

El citrato de cafeína es uno de los medicamentos más usados en una unidad de cuidados intensivos neonatales para el tratamiento de las apneas del prematuro. A pesar de esto, la información relacionada con el momento para iniciarla, a que dosis y en que tiempo suspender es limitada¹⁸. Estudios de Dobson¹⁹ indican que cuando se inicia en forma temprana mejora el seguimiento neonatal, ellos definen temprana cuando se aplica en los primeros 3 días de vida, a diferencia de nuestro estudio en el cual definimos temprana cuando se inicia antes de las 6 horas de vida, como el estudio de Davis PG²⁰. A diferencia del estudio de Nicole no encontramos diferencia entre ROP, PCA, ECN en los grupos de cafeína temprana vs tardía.

Estudios de Dobson, Gupte, Lodha. Patel y Taha²¹⁻²⁵ muestran reducción de la DBP con el uso de cafeína temprana, a diferencia de nuestro estudio que no hubo ninguna disminución en la DBP. Sin embargo, los estudios de Katheria y Levitt^{26,27} no muestran diferencia con la cafeína temprana en el uso de ventilación positiva o efectos colaterales como lo que demostramos nosotros.

En la literatura²⁸ se ha demostrado que la ventilación no invasiva en los primeros minutos de vida reduce la incidencia de muerte y DBP,²⁹⁻³⁰ más una administración de cafeína temprana reducirá aún más las necesidades de

ventilación mecánica lo que no fue demostrado en nuestro estudio a pesar de que 80% se reanimaron con CPAP tempranamente.

El estudio AWAKEN demuestra que los prematuros que fueron expuestos a cafeína el riesgo de desarrollar DRA disminuye por lo menos 3 veces.³¹ Sin embargo no estudian el tiempo de administración de cafeína temprana vs tardía, en nuestro estudio no encontramos diferencia entre cafeína temprana contra tardía y la presencia de DRA; sin embargo, a todos los pacientes se les tomó creatinina previa a la administración de cafeína y únicamente en 84 (67%) se les tomó creatinina posterior a la dosis de cafeína. Pero, sólo un 13% presentaron DRA de acuerdo a los criterios de AKIN.

La disminución del riesgo en los estudios con cafeína temprana relacionada a DBP pueden ser porque tienen una intubación temprana y una duración corta de ventilación mecánica.

Limitaciones y perspectivas a futuro.

Una de las limitaciones del estudio, fue que por tratarse de un estudio retrospectivo no se puede aleatorizar la administración temprana vs tardía lo cual puede tener un sesgo. Ya que el momento de la aplicación dependió de la disponibilidad.

El tamaño de muestra puede ser muy pequeño a pesar de que se tienen 125 pacientes comparados con los estudios donde se revisan más de 1000 pacientes. Ya que se estudiaron varios años retrospectivamente se tienen el uso de diferentes dosis y no están todas estandarizada con dosis de carga y a las 24 horas de mantenimiento. Por lo que sería de utilidad, en un futuro realizar un estudio prospectivo, con dosis estandarizadas y administración aleatorizada, en búsqueda de resultados más fiables.

Conclusiones.

No se observó cambios en días de soporte ventilatorio con la administración dentro de las primeras 6 hrs de vida y posterior.

En prematuros extremos, la evaluación de dosis óptima y el tiempo de iniciación de la cafeína para prevenir o reducir la severidad de DRA debe ser estudiada.



Se debe estandarizar en nuestra unidad la dosis de cafeína ya establecidas por el Neofax que es de 20 mg de carga y 10 de mantenimiento.

Se requiere de un tamaño de muestra mayor para valorar la relación entre cafeína temprana vs cafeína tardía y días de ventilación mecánica, así como para determinar la asociación de DRA y administración de cafeína.

Bibliografía.

1. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre el recién nacido pretérmino 2018. ¿Qué es un niño prematuro? [Internet]. OMS; 2018 [citado 9.12.2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. AEPED (Asociación Española de Pediatría). Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología 2008. El recién nacido prematuro [Internet]. España; 2008. [citado 22.09.2019]. [68-77]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring [Internet]. Pediatrics. 2003; 111 (4) 914-7 [citado 22.09.2019]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/111/4/914.full.pdf>
4. De la O Vizcarra, Mauro. Apnea neonatal, artículo de revisión. Archivos de Investigación Pediátrica de México. 2007. Volumen 10, No 2. 21-6.
5. Lista G, Fabri L, Polackova R, Kiechl-Kohlendorfer U, Papagaroufalis K, Saenz P, et. al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants European postauthorization safety study Neonatology 2016;109:221-227.
6. Mathew O.P. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. Journal of Perinatology, 31 (5) (2011), pp. 302-310
7. Saeidi R. Maghrebi S. Comparison of the early and late caffeine therapy on clinical outcomes in preterm neonates. University of Medical Sciences Nov 1, 2014.
8. Taha, D., Kirkby, S., Nawab, U., Dysart, K., Genen, L., Greenspan, J. and Aghai, Z. (2014). Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 27(16), pp.1698-1702.
9. Robin S. Roberts, MSc. Timing of Caffeine Therapy in Very Low Birth Weight Infants. The Journal of Pediatrics 2014;5(9):957-958.



10. Huye Won P, Gina L, Shung-Hoon Chung, Sochung Chung, Kyo Sun Kam, Soo Nyuny Kam. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1828-1835.
11. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014; 164 (5) 992-998.
12. Patel, R., Zimmerman, K., Carlton, D., Clark, R., Benjamin, D. and Smith, P. Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2017;190:108-111.
13. Sauberan R, J., Akotia, D., Rich, W., Durham, J., Finer, N. and Katheria, A. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Caffeine in Extremely Premature Infants. *American Journal of Perinatology*. 2015;32(09), :879-886.
14. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al: Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005; 146: 798– 804.
15. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2013;33(2): 134-140.
16. Anup C, Jason B, Devany A, Wade R, Jaysib D, Neil N. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. *Am J Perinatol* 2015;32:879–886.
17. R. Core Team 2014. R: A. lenguaje and enviroment for statiscal computing. R foundation for statistical computing, Vienna, Austria. URL [http://R-Project.org/.](http://R-Project.org/))
18. Eleni E. Shenk, PharmD; Deborah S. Evaluation of Timing and Dosing of Caffeine Citrate in Preterm Neonates for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23(2):134-145.

19. Davis JM, Bhutani VK, Stefano JL, Fox WW, Spitzer AR. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1989; 6:49–52. [PubMed: 2704583]
20. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010;156:382–7.
21. Dobson NR, Hunt CE. Pharmacology review: caffeine use in neonates: indications, pharmacokinetics, clinical effects, outcomes. *NeoReviews* 2013; 14:540-50.
22. Gupte AS, Gupta D, Ravichandran S, Ma MM, Chouthai NS. Effect of early caffeine on neurodevelopmental outcome of very low-birth weight newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:1233–7.
23. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169:33–8.
24. Pathel RM, Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354 (20): 2112–2121.
25. Taha, D. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1893–1902.
26. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 20(6):644–652
27. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD000432.
28. Aranda JV, Turmen T, Davis J, Trippenbach T, Grondin D, Zinman R, et al. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *J Pediatr.* 1983; 103:975–8. [PubMed: 6644439].



29. Fischer HS, Bühler C: Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132:e1351–e1360.
30. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P: Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2013;347:f5980.
31. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, et al. Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study [published correction appears in *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):599.

Anexos.

Anexo 1 Carta compromiso confidencialidad

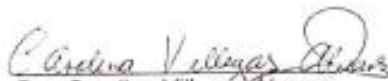
CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS


Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet
Director General del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Hacemos constar:

- Que se realizará el Proyecto de investigación titulado "Días de ventilación mecánica en recién nacidos prematuros que recibieron cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina" se revisarán expedientes de enero del 2013 a junio del 2018 en base a lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".
- Que nos comprometemos a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de los mismos.
- Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.
- Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de la Dra. Carolina Villegas Álvarez y de la Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal como investigadora y directora metodológica respectivamente.

San Luis Potosí, S. L. P.


Dra. Carolina Villegas Álvarez
Investigador principal


Dra. Arisóna G. González Gaytán
Tesisista


Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal
Director metodológico.

Anexo 2 Registro del trabajo de investigación

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de agosto de 2018

Dra. Carolina Villegas Álvarez, Investigador Principal
Dra. Ariadna Guadalupe González Gaytán, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "Días de soporte ventilatorio en recién nacidos prematuros que recibieron cafeína antes y después de las 6 horas de vida extrauterina", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOÉTICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:


APROBADO

El número de registro es **72-18**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo