

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO EN LAS UNIDADES DE  
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**MONOGRAFÍA**

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

**Zeidy Paola Ramírez López**

**Karla María Oliva Adrover**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto 2022

# DOCUMENTOS APROBATORIOS



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-



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

1. ZEIDY PAOLA RAMÍREZ LÓPEZ 201500719 2992102860101
2. KARLA MARÍA OLIVA ADROVER 201600862 3263896951014

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

## TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Trabajo asesorado por la Dra. Rosly Cruz Cruz, co-asesor Dr. Alejandro Córdoba Castañeda y revisado por la Dra. Carla Marina García González, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

### ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el tres de septiembre del año dos mil veintidós



*Magda Francisca Velásquez Tohom*

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora

*Jorge Fernando Orellana Oliva*



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD  
Decano



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-**



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

1. ZEIDY PAOLA RAMÍREZ LÓPEZ 201500719 2992102860101
2. KARLA MARÍA OLIVA ADROVER 201600862 3263896951014

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO EN LAS  
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el tres de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
**Coordinadora**

Guatemala, 3 de septiembre del 2022

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotras:

1. ZEIDY PAOLA RAMÍREZ LÓPEZ
2. KARLA MARÍA OLIVA ADROVER

Presentamos el trabajo de graduación, en modalidad de monografía, titulada:

**TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO EN LAS  
UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

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

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesora:**  
Dra. Rosly Cruz Cruz  
**Co-asesor**  
Dr. Alejandro Córdoba Castañeda  
**Revisor:**  
Dra. Carla Marina García González  
Registro de personal: 20070957

Dra. Rosly Cruz Cruz  
Pediatra y Neonatóloga  
C.O.P. 1234  
DR. ALEJANDRO CORDOBA  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 2966  
Dra. Carl. M. García González  
Neonatóloga  
C.O.P. 1234

## **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

## DEDICATORIA

### **A Dios**

Por elegirnos como instrumentos para sanar y servir a los seres humanos.

### **A nuestros padres**

Juan Carlos Oliva Cuellar, Ingrid Siomara Adrover Flores; Tanny Gabriela López de Ramírez, Edin Manuel Ramírez Cabrera. Por su amor y apoyo incondicional en el camino a cumplir nuestras metas.

### **A nuestros hermanos**

María Celeste Oliva, Azul Vivian Oliva, José Carlos Oliva, Dulce Rocío Adrover; Javier Imanol Ramírez López, Edison Gabriel Ramírez López. Por su compañía, comprensión y disposición a ayudar cada vez que necesitamos de su apoyo.

### **A mi hijo y esposo**

Rodrigo Barillas León y Carlo André Barillas Oliva por su paciencia, comprensión, cariño y apoyo incondicional durante todos estos años.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Por darnos salud, sabiduría y fortaleza a lo largo de este camino para convertirnos en médicas y cirujanas a Su servicio y el de sus hijos.

### **A nuestros padres**

Por su amor, apoyo incondicional, consejo y aliento para exhortarnos a seguir adelante, no rendirnos y dar lo mejor de nosotras en cada momento de nuestras vidas.

### **A nuestros hermanos y demás familia**

Por su cariño inherente hacia nosotras.

### **A nuestros amigos**

Por su acompañamiento, consejos, amistad y volver ameno este recorrido.

### **A nuestros asesores y revisora**

Por brindarnos su incansable ayuda, consejos y transmitirnos sus conocimientos para la elaboración de este trabajo de graduación.

### **A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Por abrirnos las puertas a tan prestigiosa casa de estudios y a través de ella permitir nuestra formación como médicas y cirujanas.

# ÍNDICE

## Prólogo

Introducción ..... I

Objetivos ..... III

Métodos y técnicas ..... V

## Contenido temático

**Capítulo 1.** Generalidades de apnea del prematuro ..... 1

**Capítulo 2.** Tratamiento de apnea del prematuro ..... 7

**Capítulo 3.** Seguridad y eficacia del tratamiento de apnea del prematuro ..... 23

**Capítulo 4.** Análisis de información ..... 41

Conclusiones ..... 47

Recomendaciones ..... 49

Referencias bibliográficas ..... 51

Anexos ..... 61



## PRÓLOGO

El tema de esta monografía surge del interés expresado por las investigadoras en el área de neonatología, quienes durante sus prácticas hospitalarias identificaron un gran número de casos de apnea en recién nacidos prematuros, en los cuales se implementaron distintos tratamientos que incluían terapias farmacológicas y sensoriales.

Dado lo anterior, las investigadoras solicitaron mi apoyo y asesoría para guiar el proceso de búsqueda y selección de evidencia científica para su oportuna organización. El resultado es la presentación de esta monografía, en la cual se incluyen las distintas terapias disponibles actualmente, así como sus beneficios y efectos adversos para la población pediátrica.

Esta monografía consta de capítulos, los cuales comprenden generalidades de la apnea del prematuro, tratamientos disponibles, seguridad y eficacia de estos, así como análisis de la información. En ellos se incluye información verificada, que es expuesta en forma ordenada para despertar el interés y facilitar el análisis del lector.

Por tanto, expreso que es para mí un agrado que las futuras médicos concluyan su trabajo de graduación y se abran paso a una nueva etapa como profesionales de la salud, ejerciendo el título de Médico y Cirujano.

Dra. Carla Marina Garcia

Revisora



## INTRODUCCIÓN

La apnea del prematuro es la ausencia del flujo aéreo por un periodo de 20 segundos, como consecuencia de la inmadurez del centro respiratorio, que ocasiona repercusiones en la ventilación pulmonar como la hipercapnia e hipoxia. Es una patología que se relaciona directamente con la prematurez o inversamente con la edad gestacional de los recién nacidos. El peso al nacer es otro factor influyente. Actualmente, los nacimientos prematuros y la supervivencia de estos pacientes han incrementado y, con ello, las complicaciones asociadas han disminuído.<sup>1,2</sup>

Se ha demostrado que los episodios de apnea disminuyen al aumentar el crecimiento y madurez del recién nacido. Estos episodios son infrecuentes después de las 36 semanas de edad post menstrual; sin embargo, los pacientes que nacen previo a las 35 semanas requieren monitoreo cardiaco y pulmonar por el riesgo de sufrir apneas; por esta razón se indica el ingreso de los pacientes en áreas donde puedan ser vigilados estrictamente. Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) han trabajado en las condiciones que favorezcan al crecimiento, desarrollo y mejoría de los neonatos nacidos pretérmino, y han implementado estrategias innovadoras para lograrlo. La apnea del prematuro comprende uno de los diagnósticos más comunes en los pacientes ingresados en esta área.<sup>2,3</sup>

Es un gran reto y prioridad para el personal de UCIN el monitoreo continuo de frecuencia cardiaca, respiratoria y saturación de oxígeno en estos pacientes, ya que las manifestaciones clínicas de esta patología se caracterizan por bradipnea, bradicardia, cianosis y palidez. Los periodos de pausa en la respiración incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad, y las complicaciones secundarias a estos episodios tienen repercusiones sobre el desarrollo neurológico, alteraciones del sueño e incluso pueden conducir a un paro cardiorrespiratorio con un final fatal.<sup>2,3</sup>

Se estima que en el mundo el 11% de los nacimientos son prematuros; es decir, que este mismo porcentaje de neonatos tiene riesgo de sufrir episodios de apnea. Los países de bajos recursos son quienes reportan las tasas más altas. Este gran porcentaje de población afectada hace importante la investigación de terapias y tratamientos dirigidos a esta patología, así como la disponibilidad y acceso a información para los países con mayor incidencia.<sup>3,4</sup>

Existen algunos tratamientos que pueden ayudar a la estimulación respiratoria; sin embargo, debido a la inmadurez del sistema respiratorio en los prematuros, las intervenciones deben ser cautelosas y se debe tener en cuenta tanto el riesgo como el beneficio para el neonato. Las

terapias disponibles actualmente comprenden tratamientos farmacológicos como las metilxantinas y el doxapram. Las intervenciones no farmacológicas incluyen el soporte ventilatorio con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y la estimulación sensorial.<sup>1,3</sup>

El objetivo de esta monografía es responder la pregunta de investigación siguiente: ¿Cuál es el tratamiento de la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos neonatales?

La elaboración de este trabajo implementa herramientas de búsqueda como las bases de datos de la Biblioteca y Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), PubMed y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Así mismo se incluye la revisión de artículos de revistas científicas reconocidas como *Pediatrics*, *Frontiers in Pediatrics*, *Pediatrics International*, *The New England Journal of Medicine*, *Indian Journal of Pediatrics*, *Pediatrics Drugs* y *Journal of Perinatology*, además de guías de práctica clínica de asociaciones de pediatría reconocidas internacionalmente. Se seleccionó finalmente literatura médica en idiomas español e inglés, publicadas en los últimos 10 años, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Tras su revisión y análisis, se da respuesta a la pregunta de investigación.

Este trabajo de investigación consta de un contenido temático comprendido en cuatro capítulos. El primero incluye las generalidades de la apnea del prematuro como la definición, fisiopatología, epidemiología y factores de riesgo asociados a la prematurez que favorecen a la incidencia de apnea. El segundo describe los tratamientos disponibles, clasificados como no farmacológicos, entre los que se encuentran el soporte ventilatorio CPAP, método neonatal individualized developmental care and assessment program (NIDCAP), método madre canguro y estimulación sensorial; así mismo incluye los tratamientos farmacológicos como las metilxantinas y el doxapram. El tercero está conformado por estudios clínicos y metaanálisis que demuestran la seguridad y eficacia de los distintos tratamientos en la población neonatal. El análisis de información comprende el cuarto capítulo de esta monografía, e incluye toda la información recopilada a través de las bases de datos y analizada por las investigadoras.

Finalmente, se concluye que la apnea del prematuro es una patología frecuente que afecta a la población neonatal ingresada en las UCIN. Se asocia a factores de riesgo como la menor edad gestacional y el bajo peso al nacer. Puede causar graves complicaciones a largo plazo y llegar a comprometer la vida del paciente. Actualmente existe una amplia variedad de terapias que se encuentran bajo análisis y estudio para su correcta implementación, ya que el tratamiento oportuno es necesario para disminuir la morbilidad y mortalidad secundaria a esta patología.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir el tratamiento de la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

### **Objetivos específicos**

1. Definir las terapias no farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la apnea del recién nacido prematuro.
2. Definir las terapias farmacológicas utilizadas para el tratamiento de la apnea del recién nacido prematuro.
3. Especificar la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos utilizados en la apnea del recién nacido prematuro.



## MÉTODOS Y TÉCNICAS

**Tipo de estudio:** monografía de compilación.

**Diseño:** descriptivo.

**Descriptores:** para las búsquedas se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en español y términos de Encabezados de Temas Médicos (MeSH) en inglés, y calificadores como apnea, ventilación mecánica no invasiva con presión continua, CPAP, recién nacido prematuro, *newborn*, *premature*, *prematurity*, metilxantinas, doxapram, método madre canguro, *kangaroo mother care*, KMC, estimulación táctil, relacionados por medio del operador lógico AND (tabla 1).

**Fuentes de información:** se utilizaron fuentes de información primarias, secundarias y terciarias recopiladas de bases de datos como Elton B. Stephens Company (EBSCO), Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), catálogo en línea de la biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala, PubMed, *New Journal of Medicine*, así como revisiones en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Guatemala y la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), entre otros. Se aplicó el motor de búsqueda de Google Académico. Además de la revisión de libros científicos de referencia o consulta como *Avery Neonatology Board Review* primera edición, Manual Harriet Lane de Pediatría, vigesimosegunda edición, y Nelson Tratado de Pediatría, vigesimoprimer edición. Se utilizó Mendeley como gestor de referencias bibliográficas.

**Selección de material a utilizar:** las fuentes de información relevantes y de interés para la investigación cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Estos se realizaron de acuerdo con la población en estudio, neonatos prematuros. También se tomó en cuenta que la fecha de publicación de la fuente correspondiera a los últimos 10 años, que estuviera disponible el texto completo y de libre acceso. Se tomaron en cuenta estudios metaanálisis, ensayos de asignación aleatoria, ensayos clínicos, así como revisiones sistemáticas, discusiones y artículos originales. También se incluyeron revisiones que contienen datos relevantes de la enfermedad, sin importar la fecha de publicación. Se excluyeron fuentes que no cuentan con alguno de los DeCS o MeSH, así como aquellos que se desvían de la temática principal (Tabla 2).

**Plan de análisis:** se revisaron las similitudes o diferencias entre los resultados de cada una las fuentes para analizar la información. De esta manera, se buscó respuesta a la pregunta de investigación: ¿Cuál es el tratamiento de la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos neonatales? Se describió los conceptos para explicar las respuestas de la manera más detallada posible, dentro de los límites de la investigación.



# CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE APNEA DEL PREMATURO

## SUMARIO

- **Definición**
- **Fisiopatología**
- **Clasificación**
- **Epidemiología**
- **Factores de riesgo**

En este capítulo se mencionan conceptos generales del proceso fisiopatológico; principalmente, se abordan definiciones y la clasificación de la apnea del recién nacido prematuro. Datos epidemiológicos relevantes mundialmente y factores de riesgo maternos y neonatales que predisponen al desarrollo de la enfermedad.

### 1.1 Definición

La apnea del recién nacido prematuro se define como la ausencia de flujo aéreo por 20 segundos con repercusiones cardiovasculares, manifestadas como bradicardia y desaturación. La bradicardia en los recién nacidos prematuros se define como la disminución de la frecuencia cardiaca por lo menos 30 latidos por minuto debajo de la frecuencia promedio para la edad. La desaturación se indica cuando se presenta un nivel de saturación por debajo del 85% por 5 segundos o más. En los recién nacidos prematuros pueden ocurrir breves periodos de apnea en ciclos cortos, que no duran más de 5 a 10 segundos, sin repercusiones hemodinámicas. Estos periodos de apnea no son considerados patológicos y se conocen como respiración periódica.<sup>1,2,5</sup>

### 1.2 Fisiopatología

El centro respiratorio maduro en los adultos está formado por neuronas que pertenecen al bulbo raquídeo y a protuberancia del tronco encefálico, distribuidas en un grupo dorsal. Las neuronas del centro neumotáxico controlan la frecuencia y profundidad de la respiración. Finalmente, las del grupo respiratorio ventral controlan funciones de la inspiración y espiración en el impulso respiratorio adicional. Estas neuronas responden a múltiples entradas aferentes como quimiorreceptores y receptores de estiramiento a través de los cuales se modula la ritmicidad, y entradas eferentes hacia músculos que participan en el control respiratorio.<sup>1,6</sup>

Sin embargo, los neonatos prematuros poseen un centro respiratorio inmaduro, el cual tarda semanas y hasta meses en completar su madurez. Los músculos que participan en la respiración son ineficientes. Este grupo de pacientes tienen un mayor requerimiento metabólico basal de oxígeno y su mecánica respiratoria es diferente a la de los adultos.<sup>7</sup>

En la vida intrauterina los pulmones están llenos de líquido. Al nacer, con la primera bocarada de aire los pulmones generan presión inspiratoria negativa, la cual ayuda a vencer la resistencia de las vías respiratorias. El gradiente de presión generado desplaza los líquidos y fluidos hacia el espacio intersticial, donde los vasos linfáticos pulmonares los eliminan gradualmente. El surfactante producido por los neumocitos tipo II disminuye la tensión superficial entre el aire y el líquido y evita el colapso pulmonar. Esta sustancia se secreta al final del embarazo y alrededor de la 35 semana se logra una adecuada producción. Previo a esta edad, los recién nacidos requieren de una administración de surfactante exógeno para una adecuada ventilación y función pulmonar.<sup>7</sup>

Estructuralmente, los neonatos prematuros poseen al nacer diferencias significativas con los adultos. Por ejemplo, su cabeza es más grande, el occipucio de esta también y otras características anatómicas que generan un espacio muerto mayor y los hace sensibles a la obstrucción de la vía aérea superior al flexionarse o hiperextender demasiado el cuello. Además, poseen una cavidad oral más pequeña que los predispone a la obstrucción de la entrada de aire durante el sueño. La epiglotis larga y en forma de omega, así como ausencia de senos paranasales, disminuye la resistencia durante la entrada de aire y prefieren respirar por la nariz. Sin embargo, el aumento de secreciones o edema pueden obstruir las fosas nasales fácilmente y dificultar la ventilación. La tráquea en los neonatos es más estrecha y flexible que en bebés mayores. Las estructuras circundantes no logran sostenerla adecuadamente, lo que la predispone al colapso durante el movimiento, ya sea en la inspiración forzada o durante la espiración. Los recién nacidos, principalmente pretérmino, poseen menos cantidad de alvéolos; estos carecen de comunicación interalveolar, lo que aumenta el riesgo de colapso pulmonar. También el tórax posee diferencias, ya que los músculos intercostales están menos desarrollados y los músculos respiratorios son menos efectivos. Las costillas están horizontalizadas y la inspiración ocurre casi por completo con sobrecarga de trabajo al diafragma, el cual es propenso a la fatiga por su tipo de fibras musculares. Para reducir esta carga y mantener la ventilación por minuto los neonatos respiran más rápidamente, con menores volúmenes corrientes. La fatiga temprana de este músculo puede terminar en insuficiencia respiratoria.<sup>1,7</sup>

Por otro lado, fisiológicamente en los recién nacidos prematuros y secundario a la inmadurez del control respiratorio a nivel central, la sensibilidad a la hipercarbia está disminuida, así como la quimiosensibilidad a la hipoxia. Se define hipoxia a los periodos en los que los niveles de saturación de hemoglobina oxigenada disminuyen respecto a los valores normales, conocidos como normoxemia. La primera respuesta a este estímulo es un aumento de la frecuencia

respiratoria que luego disminuye y puede terminar en el cese de la respiración o apnea, lo que se conoce como una respuesta bifásica en apnea del prematuro (AOP). <sup>1,7,8</sup>

### 1.3 Clasificación de apnea

La apnea se clasifica de la siguiente manera:

Central: se caracteriza por ausencia de flujo en la vía aérea, así como de los movimientos respiratorios causados por menor estímulo del sistema nervioso central hacia los músculos de la respiración. <sup>1,5,9,10</sup>

Obstructiva: también es secundaria a la inmadurez del tronco encefálico que ocasiona ausencia de estabilidad faríngea, la cual puede colapsar como resultado del paso de presión negativa durante la inspiración o incoordinación de la lengua con los músculos superiores coadyuvantes de la respiración. Incluso el mecanismo de obstrucción puede ser ocasionado por una flexión inadecuada del cuello. En este tipo de apnea se observa cese de flujo aéreo con presencia de esfuerzo respiratorio. <sup>1,5,9,10</sup>

Mixtas: es el tipo más común (50-75%) y consiste en que durante el mismo episodio de apnea se presenta una fase central y otra obstructiva. Existe la pérdida de la permeabilidad de la vía aérea superior al final de una pausa central. <sup>1,5,9,10</sup>

Elian Alherish, en su revisión sistemática para *Pediatrics Drugs* menciona que según un estudio realizado con 972 neonatos, los episodios hipoxémicos prolongados con saturación de oxígeno <80% que duren al menos 10 segundos, relacionados o no con apnea, se asocian a mayor riesgo de mortalidad o discapacidad al año y medio de edad. Según esta misma revisión, los periodos prolongados de apnea que se acompañan de bradicardia y desaturación pueden tener consecuencias desfavorables para los neonatos, e incluso requerir reanimación secundaria a un paro cardiopulmonar que puede ser fatal. La curva de disociación oxígeno hemoglobina es mucho más pronunciada en neonatos que en adultos, lo que los hace más sensibles a las desaturaciones en la apnea. <sup>11,12</sup>

Los periodos prolongados o recurrentes de apnea pueden ocasionar fallo respiratorio, lo que hace necesario el uso de métodos invasivos como la intubación. Además de aumentar el riesgo de mortalidad, pueden incrementar la presentación de patologías como la retinopatía del prematuro, así como afectar el desarrollo cerebral del neonato y de otros órganos importantes como el intestino, que puede sufrir necrosis secundaria a la hipoxia. <sup>11</sup>

### 1.4 Epidemiología

Se estima que en el mundo cerca del 11% de los nacimientos son prematuros, cifra que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), comprende a los recién nacidos antes de las 37 semanas. Según la edad gestacional al nacer, se clasifica como prematuros moderados a tardíos los nacidos entre las 32 a 37 semanas; muy prematuros a los comprendidos entre las 28 a 32 semanas de edad gestacional, y prematuros extremos a los menores de 28 semanas. En países desarrollados, su frecuencia oscila entre el 5 a 11%; sin embargo, en países pobres se estima que es de hasta un 40%. La tasa de nacimientos prematuros en Europa es de 5%, mientras que en Latinoamérica es de un 11%, con predominio de cifras mayores el grupo de adolescentes. Según Mendoza L en su artículo “Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro”, Guatemala no es la excepción: durante el año 2010 se reportaron 7.7 nacimientos prematuros por cada 100 nacimientos.<sup>3,13,14</sup>

Se considera que la presentación de apnea del prematuro es inversamente proporcional a la edad gestacional. Henderson-Smart, en un estudio observacional, describe que la incidencia de apnea aumenta con la menor edad gestacional al nacimiento. En este estudio se menciona que todos los recién nacidos menores o igual a 28 semanas de gestación fueron diagnosticados con apnea; a las 30 semanas de edad gestacional la incidencia fue de 85%, y 20% a las 34 semanas. Una revisión narrativa publicada en 2021 por la revista *Journal of Perinatology* menciona las estadísticas descritas, y agrega que la incidencia de esta patología disminuye hasta menos del 10% a partir de las 34 semanas de edad gestacional.<sup>1,2</sup>

Esta patología se relaciona directamente con la incidencia de la prematuridad. Aunque actualmente ha aumentado la sobrevivencia de este grupo de pacientes, se relaciona con un aumento del riesgo de lesión neurológica, hemorragia pulmonar y/o intracraneal, hipoglicemia, hipoxemia, sepsis, secuelas cardiovasculares, retinopatía y complicaciones pulmonares.<sup>15-17</sup>

## **1.5 Factores de riesgo**

Existen múltiples factores relacionados con la prematuridad responsable de la inmadurez del control respiratorio en la apnea. Avery, en su décima edición, menciona los siguientes factores de riesgo:

Factores ambientales como la exposición a toxinas (por ejemplo, la nicotina) se han relacionado con el aumento de riesgo de parto prematuro, por su mecanismo inflamatorio y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), así como otras sustancias —como la cocaína— que afectan el flujo sanguíneo placentario.<sup>16</sup>

El peso y estado nutricional de la madre, así como la obesidad —por ser un estado proinflamatorio— es un factor de riesgo por las patologías asociadas a esta que complican el

embarazo; la diabetes y la hipertensión. El índice de masa corporal (IMC) bajo y la deficiencia de algunas vitaminas y minerales se ha relacionado también con el parto prematuro.<sup>16</sup>

Infecciones intra amnióticas asociadas a rotura prematura de membranas ovulares o corioamnionitis, enfermedades periodontales y las infecciones del aparato urinario también pueden aumentar el riesgo de prematuridad. Además, algunos factores placentarios y gestacionales, como alteraciones en la implantación de la placenta que pueden alterar el flujo y contribuir con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), y desprendimiento o placenta previa. También la sobredistensión uterina, por multiparidad o patologías como polihidramnios, así como alteraciones del útero, ya sea por intervenciones quirúrgicas previas o anomalías anatómicas como cuello uterino corto y la insuficiencia cervical.<sup>16</sup>

Existen también factores principalmente genéticos directamente relacionados con la presentación de apnea. En un artículo publicado por Erickson G, Dobson N y Hunt C, para *Journal of Perinatology* mencionan, en una revisión narrativa, que a través de un estudio retrospectivo se estimó que la heredabilidad de apnea es de un 87% (95% CI 0.64–0.97) en gemelos del mismo sexo y que se ha demostrado que polimorfismos presentes en el gen de adenosina juegan un papel importante en la susceptibilidad de apnea del prematuro.<sup>1</sup>



## CAPÍTULO 2. TRATAMIENTO DE APNEA DEL PREMATURO

### SUMARIO

- **Terapias no farmacológicas**
- **Terapias farmacológicas**

En este capítulo se describen aspectos de las terapias farmacológicas más utilizadas en la apnea del prematuro, su mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinamia, dosificación recomendada e indicaciones de uso. También comprende características de las terapias no farmacológicas, en qué consiste cada una de ellas y sus indicaciones de uso.

### 2.1 Terapias no farmacológicas

#### 2.1.1 *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP)

La muerte prematura se asocia a dificultades respiratorias secundarias a la inmadurez pulmonar de los neonatos. La principal terapia utilizada ante este evento es la suplementación de oxígeno. Este se puede administrar de muchas formas, dependiendo las necesidades del niño; sin embargo, muchas veces llegan a necesitar ventilación mecánica.<sup>18</sup>

Actualmente se cuenta con alternativas como el soporte de presión a la caja torácica o presión positiva continua en la vía aérea. Este método consiste en la aplicación de presión nasofaríngea con gas previamente calentado y humidificado, por medio de una punta binasal, una máscara facial o un tubo endotraqueal. También se requiere de un ventilador convencional, un circuito de burbujas o un controlador de CPAP, dependiendo del dispositivo que se elija o esté disponible. Esta presión es ejercida durante todo el ciclo respiratorio. En la inspiración, el flujo de gas ingresa a una de las dos rutas de flujo separadas, luego se convierte la energía en presión y hay entrega de presión constante. En la exhalación, el gas sale del sistema a través de un tubo de escape que impone poca o nada de resistencia, lo que facilita la exhalación. La terapia respiratoria con CPAP puede ser utilizada en pacientes que conservan la capacidad de iniciar un ciclo respiratorio de manera espontánea.<sup>19-21</sup>

Los CPAP se clasifican en dispositivos de flujo continuo y de flujo variable; entre los métodos de administración de flujo continuo se encuentran el Bubble CPAP (bCPAP) y ventilador CPAP, y entre los dispositivos de flujo variable se encuentran *Infant Flow System* y Benveniste. El bCPAP es muy rentable y es comúnmente utilizado en soporte respiratorio a los recién nacidos. Se recomienda la utilización del CPAP de flujo variable, debido a que permite una transición rápida de la inspiración a la espiración y esto puede reducir el trabajo de respiración, especialmente en la población con apnea conformada por bebés pequeños. El objetivo de la

implementación de CPAP es mantener la capacidad residual funcional (FRC) de los pulmones y favorecer el intercambio de gases para disminuir la apnea, mantener los alveolos distendidos y evitar el colapso, mientras mejora el trabajo respiratorio y disminuye la lesión pulmonar.<sup>19,20,22</sup>

El sistema el CPAP maneja presiones de 4 hasta 6 cm H<sub>2</sub>O; el CPAP nasal (nCPAP), por ejemplo, suele iniciarse a una presión de 5 cm H<sub>2</sub>O con un flujo de 5 L/min y fracción de oxígeno inhalado o FiO<sub>2</sub> al 30%. Los sistemas de flujo variable en cambio van desde 4 a 7 cm H<sub>2</sub>O y el FiO<sub>2</sub> se titula de acuerdo con la pulsioximetría. Según algunos estudios, el nCPAP tiene tasas de fracaso más altas que el BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*), otro dispositivo de ventilación, pero no difieren en otros aspectos como la necesidad de ventilación mecánica, fugas de aire, mortalidad o incidencia de displasia broncopulmonar DBP. Así también, con el nCPAP se logra la estabilidad de las vías aéreas superiores, el mantenimiento de la expansión pulmonar y la prevención del colapso alveolar al final de la espiración.<sup>18-22</sup>

El CPAP se ha utilizado desde hace más de 40 años. Algunos ensayos tempranos describen que mejora la oxigenación y ayuda a regular la respiración, así como a evitar la reintubación. Actualmente es el método de soporte ventilatorio de elección que se recomienda como apoyo respiratorio no invasivo en recién nacidos. Según Judith Benkhe en su artículo de revisión "*Non-Invasive ventilation in Neonatology*", la instauración temprana de CPAP reduce significativamente la necesidad de ventilación mecánica invasiva y administración de surfactante en comparación con la intubación primaria. Se considera al CPAP el gold estándar de las estrategias de ventilación no invasiva.<sup>19,23</sup>

#### 2.1.1.1 Indicaciones de uso

El CPAP se utiliza frecuentemente en síndrome de dificultad respiratoria en bebés prematuros y en otros casos de trastornos respiratorios como taquipnea transitoria de recién nacido, síndrome de aspiración de meconio e hipertensión pulmonar primaria. Esta terapia también es eficaz en el manejo de bebés con infecciones respiratorias. Por su apoyo en el trabajo respiratorio, también es utilizado para el tratamiento de apnea del prematuro tanto de origen obstructivo como central. Su efectividad para las apneas obstructivas consiste en lograr un efecto de entablillado de las vías respiratorias superiores, a las que mantiene abiertas y reduce el riesgo de obstrucción a nivel de la laringe y faringe. En las apneas centrales el mecanismo cómo funciona el CPAP es diferente; aquí, al mejorar el FRC y con esto la oxigenación se reducen las probabilidades de desarrollar apnea central grave, así como el deterioro del intercambio de gases.

<sup>19,22</sup>

Sin embargo, no se recomienda cuando los episodios de apnea son muy recurrentes, ya que el CPAP no puede sostener de manera efectiva la ventilación alveolar durante estos. Por tanto, los neonatos deben ser capaces de generar el esfuerzo respiratorio. Tampoco se recomienda cuando existe deterioro ventilatorio grave  $\text{pH} < 7.25$  y  $\text{PaCO}_2 > 60$  mm Hg.<sup>22</sup>

### 2.1.2 *Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*, NIDCAP

#### 2.1.2.1 Modelo NIDCAP

El recién nacido prematuro carece de madurez en la funcionalidad de órganos y sistemas que permiten una adaptación adecuada hacia la vida extrauterina. El desarrollo de neonatos pretérmino es un proceso en el que se ven involucrados factores propios del desarrollo fetal o intrínsecos y factores medioambientales o extrínsecos. Es por esto que, además de prestar atención al adecuado desarrollo físico y fisiológico del neonato, se involucran los cuidados centrados en el desarrollo (CCD) como medida a la estimulación poco regulada que el recién nacido puede experimentar durante su cuidado.

Con base en el modelo CCD y la teoría sinactiva, que hace alusión al neurodesarrollo neonatal, surge por primera vez en la década de los 80 un programa que lleva por nombre "*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*" (NIDCAP). Su objetivo es un adecuado control de los posibles estímulos que pueden provocar alteraciones conductuales en el recién nacido. Este programa toma en cuenta que el desarrollo neonatal y su capacidad de adaptación está determinado por su entorno, expresado a través de subsistemas comprendidos en la teoría sinactiva: autonómico, fisiológico, motor, estado y atención e interacción, y se entiende cómo los distintos estímulos provocan cambios conductuales en el neonato.<sup>22,24</sup>

- Autónomo: se observa a través de signos vitales como el control de la frecuencia cardíaca, respiratoria y la temperatura corporal, además del sistema digestivo. Está implicado en la fisiología del recién nacido, más prevalente mientras menor es la edad gestacional, y repercute en el resto de los sistemas que componen al neonato.

- Motor: se divide en los movimientos generales de extremidades y tronco, gestos de la cara y movimientos propios de las extremidades. Es medible a partir del nivel de la actividad del neonato, el tono muscular y su postura, y los movimientos generales.

- Estado: referente al estado de conciencia y la competencia para exteriorizar los distintos estados a través de la vigilia, los movimientos oculares, gestos y motricidad gruesa.

- Atención/Interacción: es la competencia del neonato de interactuar con su alrededor, se observan expresiones y la atención que presta.

Los estímulos excesivos hacia el neonato crearán una respuesta inadecuada en el mismo; será incapaz de controlar su mecanismo de defensa, perderá el equilibrio de los subsistemas y presentará signos de estrés. Al contrario, si los estímulos son los adecuados, en el neonato se observarán signos de autorregulación (Tabla 3), la cual se define como la capacidad de conseguir el balance entre sistemas. Este fenómeno se presenta a partir de las 32-35 semanas de edad gestacional.<sup>25,26</sup>

Este programa tiene como objetivo conocer al neonato y aprender a interpretar su comportamiento para, de esta manera, dirigir intervenciones que se adapten a su neurodesarrollo. La federación internacional NIDCAP ofrece educación hacia profesionales de la salud para velar por los beneficios que este método ofrece hacia todos los recién nacidos prematuros.<sup>25</sup>

NIDCAP es un programa complejo que interviene en cambios importantes en el medio ambiente del prematuro, así como cambios conductuales en quienes se encargan de su cuidado. Estudios observacionales demuestran la eficacia de este método implementado en las unidades de cuidados intensivos neonatales, datos que complementan estudios aleatorios controlados.<sup>27</sup>

#### 2.1.2.2 Entrenamiento NIDCAP

El entrenamiento del programa NIDCAP requiere de 12 meses de preparación, con una parte teórica y una práctica. La teórica consiste en la revisión de material bibliográfico previo a la práctica. Esta última se divide en fases: la primera consiste en una introducción oral y un taller de observación a un neonato, con la supervisión de un profesional. En la segunda fase, el alumno comienza a realizar observaciones prácticas de neonatos antes, durante y después de las intervenciones. En la tercera fase, el entrenador y el alumno realizan juntos una observación y analizan la descripción escrita y las recomendaciones. Finalmente, en la práctica avanzada el alumno es capaz de realizar observaciones de recién nacidos de muy bajo peso al nacer, desde el ingreso hasta el alta, incluida la transición al domicilio. Brinda recomendaciones tanto al equipo de salud como a la familia. Finaliza con una autoevaluación de competencias.<sup>25</sup>

#### 2.1.2.3 Intervenciones del método NIDCAP

##### 2.1.2.3.1 Macroambiente

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son áreas de gran estimulación y tienen efecto tanto en el crecimiento como en el desarrollo del recién nacido, principalmente en los prematuros. La vista es el último sentido que madura en los recién nacidos, lo que los hace muy sensibles. Sin embargo, por los procedimientos realizados en áreas como la UCIN la luminosidad tiende a ser intensa. Algunos estudios han demostrado que si se reduce la intensidad de la luz se logra la disminución de la frecuencia cardíaca y la actividad vital, así como disminuir

el estrés, mejorar el patrón del sueño y la alimentación y, con esta, la ganancia ponderal. Según la Sociedad Española de Neonatología, la intensidad luminosa recomendable se adecua entre 10 y 600 luxes. Debe ser una fuente de luz natural que sea gradual y que tenga una transición suave en los ciclos de luz-oscuridad. Se aconseja también el uso de cobertores sobre las incubadoras.

28

Otro componente importante es el ruido; con la disminución de luz se reduce el nivel de ruido. La Sociedad Española de Neonatología recomienda que el nivel de ruido no supere los 40 dB. El sonido debería medirse continuamente por medio de sonómetros, y limitarse las alarmas, conversación y cualquier fuente de ruido en las áreas de neonatos. Según algunos estudios, los estímulos sonoros pueden producir hipoxemia, bradicardia, aumento de la presión intracraneana y arterial, episodios de apnea, estrés, inestabilidad metabólica, alteraciones del sueño y en la alimentación, especialmente en los neonatos prematuros. Además, a largo plazo podría provocar hipoacusia y afección del lenguaje.<sup>28</sup>

#### 2.1.2.3.2 Microambiente

La importancia del cuidado postural en el neonato radica en su alta plasticidad musculoesquelética, que permite deformaciones que podrían afectar el desarrollo. Por tanto, se propone algunas maneras de favorecer al recién nacido, como recogerlo en flexión y estimular la flexión activa del tronco y extremidades, para facilitar la actividad mano-boca. Estudios demuestran que los recién nacidos reaccionan de forma inmediata al tacto y la respuesta más frecuentemente es la hipoxia, por lo que la manipulación debe ser cuidadosa. Debido a esto, se aconsejan las técnicas de mínima manipulación para minimizar el impacto que tiene el ingreso a UCIN, especialmente para los RN muy prematuros. Se recomiendan dos posiciones: el decúbito lateral es el implementado por el método NIDCAP; sin embargo, algunos estudios han descrito que el decúbito prono aumenta la saturación de oxígeno, disminuye el gasto energético y aumenta el periodo de sueño, lo que permite una mejor autorregulación.<sup>29</sup>

Así mismo, es importante considerar los estímulos dolorosos ya que, si son repetidos, pueden provocar alteraciones importantes a nivel hemodinámico, respiratorio y en el desarrollo cerebral: aun así, las medidas farmacológicas deben reservarse para el dolor moderado-severo. Sin embargo, entre las estrategias no farmacológicas para el control de dolor está el amamantamiento, succión no nutritiva con sacarosa oral, contención, método madre canguro y manipulación entre dos personas.<sup>28</sup>

### 2.1.2.3.3 Intervenciones dirigidas a familiares

Se postula que los padres son el pilar fundamental del desarrollo de los niños, por lo que involucrarlos precozmente en el cuidado del neonato mejora su pronóstico. Se recomienda permitir el acceso durante 24 horas para facilitar la lactancia materna y la implementación del método madre canguro, ya que este último permite aumentar los estímulos positivos en el recién nacido prematuro.<sup>28</sup>

El método NIDCAP es útil en la apnea del prematuro, ya que permite —a través de sus herramientas no invasivas— la detección oportuna de los episodios apneicos. Como se describió previamente, la TSD en la que se basa el método NIDCAP comprende 4 subsistemas, entre los cuales se encuentra el sistema autónomo. Este consiste en la observación de los signos de autorregulación como ritmo respiratorio, coloración, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca. En el primer capítulo se menciona que el diagnóstico de apnea se basa en bradicardia o disminución de la frecuencia cardíaca y disminución de la saturación de oxígeno, acompañadas de repercusiones cardiorrespiratorias manifestadas como signos de hipoxia, como la cianosis. El método NIDCAP incluye entre sus estrategias el control de signos vitales como la frecuencia tanto cardíaca como respiratoria, y la monitorización de niveles de oxígeno a través de la oximetría de pulso. Según García A, la implementación del método NIDCAP como práctica habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos permite identificar de forma precoz conductas anómalas o señales de alerta<sup>30</sup>

### 2.1.3 Método madre canguro

Este método, también encontrado en la literatura como *Kangaroo Mother Care* (KMC), se define como el contacto piel con piel entre la madre y el recién nacido, con lactancia materna frecuente y exclusiva, y un alta hospitalaria lo más temprana posible. Fue propuesto por primera vez en 1978 en el Instituto Materno Infantil de Bogotá, Colombia, por Edgar Rey, como una solución a la escasez de incubadoras, la alta incidencia de infecciones nosocomiales y el abandono infantil que ocurría en los hospitales. Actualmente es implementado en todo neonato, con especial atención hacia los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que esta modalidad debe iniciarse tan pronto como lo permita la estabilidad clínica del recién nacido, ya que este método también ha demostrado implicaciones en la efectividad de la interacción madre e hijo.<sup>31-33</sup>

El método madre canguro ha demostrado ser una manera viable y eficaz en las unidades de cuidados intensivos neonatales para disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad. Los tres componentes de este método permiten una mejor adaptación del neonato hacia la vida

extrauterina. El contacto piel con piel proporciona beneficios adicionales al de una incubadora, ya que refuerza el neurodesarrollo, la supervivencia y la conexión madre e hijo. También se ha visto beneficios en la madre, como la menor incidencia de depresión post parto, y mejora de la autoeficacia. Los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer presentan mejor ganancia de peso por día, mejor control de signos vitales como frecuencia cardiaca y respiratoria, y mejores niveles de saturación de oxígeno.<sup>31,32</sup>

En un metaanálisis que involucró a 8 hospitales con un total de 1736 pacientes, los recién nacidos que recibieron cuidados del método madre canguro inmediatamente después de su estabilización al nacimiento, tuvieron 40% menos mortalidad comparados con los recién nacidos que recibieron los cuidados convencionales por medio de incubadora y módulo para mantener la temperatura corporal (3.2% vs 5.3%; RR 0.60; IC 95%, 0.39 a 0.92). Se demostró que los recién nacidos que recibieron cuidados del método madre canguro obtuvieron mayor ganancia de peso corporal por día, mayor frecuencia de lactancia materna a pecho y menores cifras de infecciones. En los estudios incluidos en la revisión, la edad media en que se consideraban estables clínicamente los recién nacidos fue de 10 horas hasta 24.5 días de vida, tomando en cuenta que alrededor del 45% de las pérdidas neonatales se dan en el primer día de vida y aproximadamente el 80% en los próximos 7 días de vida. La mayoría de las muertes neonatales con bajo peso al nacer ocurren antes de poner en práctica el método madre canguro.<sup>33</sup>

La posición canguro es la distinción de este método, y hace alusión al contacto directo entre la piel de la madre y la del recién nacido, idealmente las 24 horas del día. El recién nacido se coloca perpendicular en el tórax de la madre, de esta manera se obtienen los beneficios de una incubadora que mantiene la temperatura corporal del neonato y, al mismo tiempo, es la principal fuente de alimentación y estimulación hacia el bebé. La madre utiliza como ayuda de sostén una tela de algodón o elástica que le proporciona comodidad y mayor seguridad, que al mismo tiempo disminuye el riesgo de obstrucción de la vía aérea del neonato por una mala posición del cuello o hiperextensión de este. Se reduce así la posibilidad de un episodio de apnea de causa obstructiva, ya que una mala posición en el neonato es muy fácil de conseguir dado el menor tono muscular normal para la edad gestacional.<sup>34</sup>

#### 2.1.4 Estimulación sensorial

La estimulación sensorial es uno de los métodos más antiguos utilizados en la apnea del prematuro. Se cree que estímulos tanto táctiles, gustativos como olfativos conducen a la actividad neuronal excitatoria en el tronco encefálico, lo cual desencadena el impulso respiratorio a nivel central.<sup>3</sup>

#### 2.1.4.1 Terapia olfatoria

El olfato, así como el sabor, juegan un importante papel en procesos fisiológicos del recién nacido, como la nutrición, debido a que emiten señales sensoriales con las que el cerebro genera respuestas preabsortivas a nivel central, lo que se conoce como fase cefálica de la alimentación. Esta es muy importante para la activación de procesos comprendidos en la digestión, entre los cuales se incluyen la salivación, movimientos peristálticos, secreción de enzimas y hormonas digestivas.<sup>3,35,36</sup>

Aunque antes se creía que los prematuros eran inmaduros e insensibles, actualmente se sabe que existe presencia de receptores del gusto en el feto a partir de la semana 18 de gestación, mientras que la percepción del sabor se evidencia en la semana 24. Además, se ha demostrado la respuesta a distintos olores a partir de la semana 32, por lo que se cree que previo a esta edad se activa la función olfatoria. Se ha expuesto neonatos prematuros a olores como líquido amniótico, calostro y aceite de menta y se han evidenciado respuestas de succión y reflejos de excitación-abstinencia. Se sugiere entonces que las experiencias sensoriales, tanto olfatorias como gustativas, inician dentro del útero. Además, la mucosa olfatoria es mayor en fetos comprendidos entre los 5 y 9 meses de edad que en los adultos. Se ha comprobado que la exposición a este tipo de estímulos puede desencadenar múltiples respuestas fisiológicas a nivel central, entre estas el estímulo respiratorio en neonatos con apnea.<sup>3,35,36</sup>

Estudios han expuesto prematuros a distintos olores y por medio de imitaciones faciales, han expresado preferencias espontáneas o disgustos por algunos de ellos. Por ejemplo, ante los olores a vainilla reaccionaron con agrado y ante el ácido butírico mostraron desagrado, muy parecido al consenso universal en adultos. La respuesta de los neonatos ante estos estímulos no solo evidenció expresiones faciales y movimientos corporales o bucales, sino también indujo cambios en la frecuencia respiratoria.<sup>36</sup>

Patricia Duchamp-Viret et al. En un ensayo aleatorizado mencionan que en un estudio preliminar se observó la disminución de la frecuencia de la apnea durante 24 horas como efecto a la exposición al olor de la vainilla, sin efectos secundarios negativos. Además, durante el mismo, los parámetros cardiorrespiratorios se mantuvieron estables. Estudios más recientes han comprobado este efecto beneficioso en la apnea.<sup>36</sup>

La primera vez que se estudió fue para ofrecer una alternativa a la apnea refractaria a la cafeína y el doxapram, aunque según estudios como el de Miitra Edraki et al., se puede utilizar tanto en el tratamiento como en la prevención de esta patología. Según este mismo ensayo controlado aleatorizado que incluyó a un grupo de 36 neonatos, la vainilla también tuvo efectos

sobre los niveles de saturación de oxígeno, por lo que esta terapia también evitaría complicaciones relacionadas con la apnea secundarias a la hipoxia.<sup>37</sup>

#### 2.1.4.2 Terapia con estimulación táctil

En la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales se utiliza como terapia y prevención para apnea del prematuro el uso de fármacos y soporte ventilatorio; sin embargo, algunos pacientes aún presentan episodios de apnea, por lo que se utilizan terapias coadyuvantes como la estimulación táctil por medio del personal de enfermería.<sup>38,39</sup>

La estimulación táctil forma parte de la terapia sensorial, con la cual se obtiene la excitación de neuronas a nivel del centro respiratorio, que resulta en el esfuerzo respiratorio. En esta técnica se estimulan partes como la planta de los pies y palmas de las manos, donde se encuentran propioceptores. Cuando estos son estimulados se obtiene una adecuación entre los movimientos de los brazos y piernas del neonato con la frecuencia respiratoria, lo que estimula los movimientos respiratorios. Como parte de la adaptación de factores extrínsecos hacia el neonato en la unidad de cuidados intensivos neonatales, la estimulación táctil se aplica como masajes en forma de presión moderada a recién nacidos pretérmino que se encuentran estables clínicamente. Se acompaña de masajes a manera de caricias, con resultados positivos que evitan la aparición de complicaciones. Aún mientras el neonato se encuentra durmiendo, los movimientos pasivos de los miembros superiores e inferiores tienen una implicación directa con la frecuencia respiratoria y su capacidad de ventilación.<sup>15</sup>

Debe tomarse en cuenta que el uso de esta terapia incrementa la posibilidad de infecciones por contaminación cruzada y podría intervenir con el periodo de sueño del neonato, lo cual repercute de manera negativa con el desarrollo y crecimiento de este. Como aporte positivo se ha demostrado que la terapia por estimulación táctil tiene un efecto directo que acorta el periodo de apnea, lo que conlleva a la reducción del tiempo de exposición a la hipoxia y bradicardia.<sup>39</sup>

## 2.2 Terapias farmacológicas

### 2.2.1 Metilxantinas

Las metilxantinas son un grupo de fármacos que se han utilizado en el tratamiento de apnea del prematuro hace más de 40 años. Según revisiones como Jia-Yi Long et al. y Alherh et al., las primeras utilizations datan cerca del año 1970. Entre este grupo se encuentran la cafeína, la teofilina y la aminofilina; sin embargo, debido a aspectos de su farmacocinética, la que más se prescribe actualmente es la cafeína.<sup>11,12,40</sup>

Las metilxantinas actúan como inhibidores no selectivos de los receptores de adenosina, un nucleósido purínico liberado a nivel del sistema nervioso central durante la hipoxia. Estos receptores se encuentran distribuidos en algunos órganos del cuerpo como cerebro, corazón, vasos sanguíneos, riñones, sistema respiratorio y gastrointestinal. Al inhibir estos receptores se logra una respuesta ventilatoria más activa, aumenta la quimiosensibilidad a nivel central de dióxido de carbono, mejora la contractilidad diafragmática —lo que incrementa la ventilación minuto— y mejora el esfuerzo respiratorio. <sup>41,42</sup>

#### 2.2.1.1 Cafeína

La cafeína es una de las terapias más utilizadas en la prevención y tratamiento de apnea del prematuro, así como la prevención de displasia broncopulmonar (BPD) y reducción de índices de ductus arterioso persistente (DAP). Es el medicamento de elección por su eficacia, mejor tolerancia, mayor vida media y menor presentación de efectos adversos. Disminuye la frecuencia de los eventos de apnea y el tiempo de ventilación mecánica en caso de ser requerida. Es el único fármaco aprobado en 1999 por la U.S Food Drug Administration (FDA) para neonatos nacido entre las 28 a 33 semanas de edad gestacional. Se le atribuye el descubrimiento de su estructura química a Friedlieb Runge en el año 1820. Fue utilizada en el 2013 en China, donde reemplazó de manera progresiva el uso de aminofilina. <sup>12,17,42-46</sup>

##### 2.2.1.1.1 Mecanismo de acción

La 1,3,7-trimethylxanthine  $C_8H_{10}N_4O_2$  o cafeína es estructuralmente parecida a los nucleósidos. Pertenece al grupo de las metilxantinas, que son capaces por su alta liposolubilidad de atravesar la barrera hematoencefálica y estimular el sistema nervioso central como resultado de su antagonismo a los receptores de adenosina acoplados a proteína G A1 Y A2a, presentes principalmente en el cerebro y pulmón, respectivamente. <sup>43,44,47</sup>

Se han descrito otros mecanismos de acción de este fármaco como la inhibición de la fosfodiesterasa, una enzima catalizadora de la degradación de adenosina 3',5'-fosfato cíclica (AMPc), que incrementa las concentraciones de esta en los tejidos. También se le atribuye que es capaz de alterar la translocación de calcio, y logra a dosis altas modificar el almacenamiento intracelular de este ion. Sin embargo, el más importante de sus mecanismos en la apnea es el descrito: su antagonismo contra el receptor de adenosina. Una característica particular es que al pertenecer a las metilxantinas, este grupo de fármacos estimulan el esfuerzo respiratorio espontáneo, aumentan la sensibilidad al dióxido de carbono, el volumen minuto y la actividad diafragmática. <sup>42</sup>

#### 2.2.1.1.2 Farmacocinética

En su presentación oral, la cafeína se absorbe de forma rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, por lo que la disponibilidad plasmática o enteral se alcanza con la misma dosis por ambas vías. Los picos máximos se obtienen entre 30 y 120 minutos después de la administración. El metabolismo se lleva a cabo en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450; sin embargo, en el recién nacido prematuro este sistema es inmaduro, lo que puede prolongar la vida media de la cafeína, que hace el proceso más lento.<sup>3,40</sup>

La principal vía de eliminación es la orina, sin embargo, el proceso es lento. El 85% de cafeína se excreta sin cambios en la orina de neonatos en comparación con el 2% en adultos; y un porcentaje menor se elimina por excreción fecal. Además, existen factores genéticos que pueden afectar la variabilidad de la respuesta por parte de los neonatos. Se estima que la vida media de eliminación y depuración de la cafeína se logra igualar a la de los adultos hasta alcanzar los 5 o 6 meses de vida.<sup>42,47</sup>

#### 2.2.1.1.3 Dosificación

Se recomienda la administración de cafeína en los neonatos prematuros menores de 32 semanas durante las primeras 24 horas de vida. La FDA aprueba dosis de carga de 20 mg/kg intravenoso (i.v) y dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg i.v o vía oral al día, para reducir la presentación de apnea de la prematuridad y como profilaxis de BPD; esta se considera la dosis estándar actualmente.<sup>46,48,49</sup> Los rangos terapéuticos plasmáticos son de 8 y 20 microgramos/ml, los cuales deben mantenerse para evitar los efectos tóxicos del fármaco. No se requieren mediciones plasmáticas diarias, ya que no hay fluctuaciones significativas.<sup>42</sup> Sin embargo, algunos estudios examinan cómo diferentes dosis de cafeína pueden mejorar la respuesta respiratoria de los prematuros; las concentraciones plasmáticas más altas se relacionan con menor tiempo de hospitalización, menor duración de la ventilación y tiempo de oxígeno al alta hospitalaria.<sup>49</sup> Jia-Yi Long et al., en su artículo de revisión para China Pharmaceutical University mencionan un estudio comparativo en 120 bebés menores de 32 semanas con diagnóstico de apnea del prematuro, a quienes se administró dosis carga de 40mg/kg/día y de mantenimiento de 20mg/kg día de citrato de cafeína, durante los primeros 10 días de vida. Aunque se evidenció mejoría del efecto terapéutico, también se incrementaron significativamente los episodios de taquicardia. Finalmente, concluye que aún es cuestionable la utilización de dosis altas del fármaco. También menciona que según el estudio CAP, las dosis seguras y eficaces en la apnea del prematuro son las descritas previamente como dosis estándar según la FDA, y añade que puede incrementarse la dosis de mantenimiento a 10mg/kg/día en apnea persistente.<sup>40,47</sup>

#### 2.2.1.1.4 Indicaciones de uso

Además de su utilidad en la apnea del prematuro —su principal indicación en el área de neonatología—, la cafeína se emplea para la prevención de apnea postoperatoria, reducción de la falla de extubación por su efecto estimulante respiratorio, prevención de la DBP y de la incidencia de DAP. Según Saini y Kumar en su revisión para Indian Journal of Pediatrics, existe evidencia de estudios retrospectivos y metaanálisis de la administración temprana de cafeína y efectos de protección pulmonar. Así también, Cerrera Muiños menciona en su revisión para el Instituto de Nacional de Perinatología que su uso se ha relacionado con la reducción de la presentación de retinopatía del prematuro hasta en un 4%.<sup>42,43</sup>

#### 2.2.1.2 Teofilina

##### 2.2.1.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia

Entre las metilxantinas también encontramos a la teofilina o la 1,3-dimethylxanthine. Aunque se describió previamente el mecanismo de acción de este grupo de fármacos a través de la inhibición de receptores de adenosina, aún hay detalles que no se comprenden del todo. Sin embargo, se sabe que actúa en los receptores A1, A2 Y A3 casi con la misma afinidad, lo que se relaciona con los efectos cardiacos de este fármaco. También aumentan la fuerza de contracción de los músculos diafragmáticos al mejorar la absorción del calcio en los canales mediados por adenosina. A diferencia de la cafeína, esta se administra más de una vez al día por su vida media más corta. También se han registrado más efectos adversos asociados a su uso, entre los cuales se destacan algunos dependientes de la concentración plasmática, por lo que requiere un monitoreo más estricto del nivel sérico que la cafeína.<sup>11,47,50</sup>

Está disponible en dos presentaciones, tanto oral como intravenosa; esta última en forma de aminofilina equivalente a 0.8mg de teofilina, es decir, que se debe incrementar un 25 % de la dosis, idealmente calculado según el peso corporal. Cuando se administra vía oral el fármaco se absorbe casi completamente y el metabolismo de primer paso no es significativo. El volumen de distribución es ligeramente mayor en neonatos y por cada 1mg/kg ingerido se espera que aumente 2mcg/ml. Pequeños aumentos en las dosis incrementan las concentraciones séricas, por lo que requiere un control estricto. En los neonatos el 50% de la teofilina se excreta sin cambios en la orina y el resto se metaboliza en el hígado; sin embargo, el sistema de oxidasa de función mixta no es lo suficientemente maduro, por lo que se utiliza la N-metilación de la cafeína como vía metabólica alterna, por lo que la cafeína se acumula en los recién nacidos en tratamiento con teofilina.<sup>50-52</sup>

Entre las interacciones farmacológicas del fármaco se encuentran todas aquellas que alteren la actividad de las CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4. Infecciones de la vía aérea superior y

algunos fármacos como cimetidina, ciprofloxacino, macrólidos como eritromicina y claritromicina y bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo, pueden alterar la actividad de estas enzimas.<sup>50</sup>

#### 2.2.1.2.2 Dosificación

En el tratamiento de la apnea del prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, algunos artículos describen dosis carga de 5 mg/kg de teofilina anhidra, seguida por una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/día dividido en 3 dosis.<sup>11,47</sup>

#### 2.2.1.2.3 Indicaciones de uso

La teofilina se utiliza al igual que otras metilxantinas en el tratamiento de la apnea del prematuro. Según un metaanálisis que incluyó 5 ensayos clínicos se demostró la disminución de apnea y del uso de ventilación mecánica con la administración de cafeína y teofilina en comparación con el placebo.<sup>53</sup>

#### 2.2.1.3 Aminofilina

##### 2.2.1.3.1 Farmacocinética y farmacodinamia

En el manejo de la apnea del prematuro se utilizan dos principales terapias: la farmacológica y la suplementación de oxígeno. Entre las terapias farmacológicas se incluye las xantinas, una de estas es la aminofilina, que se clasifica como un estimulante del sistema nervioso central y actúa al inhibir los receptores de la adenosina. Entre sus acciones se destacan la broncodilatación y relajación de la musculatura lisa, por lo que también es empleada en patologías como el asma y broncoespasmo; se cree que este mecanismo es secundario a la liberación del AMP cíclico. Además produce vasodilatación coronaria, por lo que se considera un estimulante cardíaco. Su efecto en el músculo liso se relaciona con los principales efectos adversos. Su eliminación es principalmente a través de la vía hepática y su vida media es mayor a 24 horas.<sup>5</sup>

Este fármaco puede interactuar con antibióticos como eritromicina, lincomicina, clindamicina y algunos otros como el carbonato de litio, cimetidina y alopurinol, que frecuentemente se utilizan en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, por lo que se debe tener en cuenta a la hora de emplearla.<sup>5</sup>

##### 2.2.1.3.2 Dosificación

Se recomienda una dosis de carga de 5 a 8 mg/kg y dosis de mantenimiento de 1 a 2 mg/kg/dosis cada 6 a 8 horas. Una desventaja son las múltiples dosis diarias, aún más en esta patología que comprende pacientes recién nacidos. La aminofilina es una forma más soluble de la teofilina, disponible en presentación oral e intravenosa. La presentación parenteral es un

complejo 2:1 de teofilina y etilendiamina. Los niveles terapéuticos en recién nacidos con tasas típicas de aclaramiento oscilan 1 y 4 mg/L, un índice estrecho que requiere una evaluación frecuente de la concentración sérica para garantizar la seguridad del fármaco, ya que se trata de un fármaco que provoca intoxicaciones fácilmente.<sup>5</sup>

#### 2.2.1.3.3 Indicaciones de uso

La aminofilina, por su mecanismo de acción broncodilatador, es utilizada en patologías como el asma; sin embargo, debido a su efecto sobre el centro respiratorio secundario a la inhibición de receptores de adenosina, también es utilizado en la apnea del recién nacido. Las metilxantinas han sido utilizadas durante décadas y se ha demostrado su efectividad para disminuir las crisis de apnea y el uso de asistencia respiratoria mecánica, aunque el tratamiento farmacológico de primera elección es la cafeína.<sup>5,47</sup>

#### 2.2.2 Doxapram

Es un analéptico utilizado como terapia de apoyo en casos de persistencia de apnea aun con el uso de cafeína. Estimula el centro respiratorio y quimiorreceptores periféricos del cuerpo carotídeo y aórtico, y produce la liberación consecuente de catecolaminas y neurotransmisores. Debido a que el mecanismo de acción de este fármaco es diferente al de las metilxantinas, específicamente la cafeína, se cree que pueden actuar sinérgicamente.<sup>54,57-59</sup> El primer reporte de uso del doxapram data de 1985, fue implementado como una alternativa a la cafeína para el tratamiento de problemas respiratorios en recién nacidos. Actualmente se ha asociado con un menor número de eventos de hipoxia, menor duración de la ventilación mecánica y menor incidencia de displasia broncopulmonar. Pocos estudios también han demostrado menores requerimientos de oxígeno. Según Cornelia de Waal, en un estudio observacional publicado en la revista *Neonatology*, pequeños estudios han demostrado incremento en la ventilación minuto y del volumen tidal después de la administración de este fármaco en infusión a dosis mayores de 1mg/kg /h.<sup>11,45 54</sup>

Ha sido debatido ya que los datos obtenidos de animales no han sido comparables con los datos en humanos. Estudios recientes describen que su mecanismo de acción se origina en la estimulación directa de los quimiorreceptores periféricos de las células tipo 1 ubicados en los cuerpos carotídeos. Esto ocasiona la liberación de catecolaminas y neurotransmisores como respuesta al aumento de disponibilidad de calcio citosólico, mediado por canales de calcio dependientes de voltaje por señales eléctricas despolarizantes hacia la membrana celular. En consecuencia, se logra la prevención o reversión de una depresión a nivel de sistema nervioso central o falla respiratoria inducida por fármacos.<sup>55</sup>

Algunos de los efectos adversos descritos son alteraciones en el aparato gastrointestinal, aumento de agitación, nerviosismo e intranquilidad, niveles bajos de potasio en sangre, aumento de la presión arterial, entre otros, aunque debe tomarse en cuenta que los estudios sobre eficacia y seguridad del medicamento son limitados. <sup>56</sup>

#### 2.2.2.1 Indicaciones de uso

Como se mencionó, es utilizado en caso de falta de respuesta al tratamiento farmacológico con metilxantinas, específicamente cafeína. Inicialmente, este fármaco fue utilizado como tratamiento de la depresión o falla respiratorias, pero se ha observado eficacia en la disminución de apneas acompañadas de desaturación en los recién nacido prematuros. (56)(Kruszynski). Su prescripción radica en disminuir los periodos de hipoxia y reducir la necesidad de ventilación mecánica. Recientemente se ha descrito que el uso de doxapram en infusión continua aumenta la actividad del músculo diafragma, aunque este efecto no ha sido estudiado a profundidad. <sup>54,58</sup>

#### 2.2.2.2 Dosificación

La mayoría de los estudios realizados e información disponible sobre la dosificación se basan en la población adulta. Sin embargo, en un estudio llamado "Precision Dosing of Doxapram in Preterm Infants Using Continuous Pharmacodynamic Data and Model-Based Pharmacokinetics: An Illustrative Case Series" se utilizó en un grupo de neonatos prematuros una dosis de carga de 2,5 mg/kg en 15 min, seguido de una dosis de mantenimiento propuesta de 2,0 mg/kg/h por infusión intravenosa o administración oral continua a través de una sonda nasogástrica. Se ajustó incrementos o descenso de 0.5mg/kg/h en la dosis según la indicación del médico, con base en la evolución del paciente. <sup>59</sup>



# CAPÍTULO 3. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE APNEA DEL PREMATURO

## SUMARIO

- **Seguridad y eficacia del tratamiento no farmacológico**
- **Seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico**

En este capítulo se revisan la eficacia y seguridad de las distintas terapias utilizadas en apnea del prematuro, así como sus aplicaciones clínicas en el área de neonatología. Se consultan estudios como ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas, cada uno con sus indicadores estadísticos para facilitar el análisis y permitir el criterio del lector.

### 3.2 Seguridad y eficacia del tratamiento no farmacológico

#### 3.2.1 CPAP

Un estudio controlado aleatorizado multicéntrico realizado por Ishihara Chie, et al, publicado en la revista Pediatrics en el año 2016, compararon la presión positiva continua en las vías respiratorias nasal bifásica (Bi-NCPAP) y regular (Re-NCPAP) para determinar el método más efectivo para reducir los episodios de apnea del recién nacido prematuro posterior al retiro de la ventilación mecánica. El estudio se inició con 135 pacientes asignados de manera aleatoria a los grupos de estudio (67 pacientes en el grupo Bi-NCPAP y 68 pacientes en el grupo Re-NCPAP), sin embargo, 3 pacientes fueron excluidos del estudio, ya que el tratamiento utilizado en ellos no se adecuaba a los criterios de inclusión; por consiguiente, 66 pacientes conformaron cada uno de los grupos. Los incluidos en el estudio debieron cumplir con los siguientes criterios: nacimiento antes de las 30 semanas de edad gestacional, con una edad gestacional corregida mayor o igual de 26 semanas, sin complicaciones como malformaciones congénitas mayores, sepsis, enfermedad neuromuscular, Apgar a los 5 minutos menor de 5 puntos, entre otras, e historia de ventilación mecánica sin antecedente de extubación fallida con parámetros respiratorios estables con una presión inspiratoria pico (PIP) de 14-16cmH<sub>2</sub>O o una presión media en la vía aérea (MAP) de 7-8cmH<sub>2</sub>O, y una fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) menor o igual a 0.35 con una saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) mayor o igual a 85%.

Posterior a la extubación, los pacientes fueron asignados a los grupos de estudio bajo los siguientes parámetros:

- Bi-NCPAP: presión positiva al final de la espiración (PEEP) de  $5.0 \pm 1.0$  cmH<sub>2</sub>O, PIP of  $8.0 \pm 1.0$  cmH<sub>2</sub>O, tiempo inspiratorio de 1 segundo y frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto (rpm).
- Re-NCPAP: PEEP de  $5.0 \pm 1.0$  cmH<sub>2</sub>O.
- Uso de metilxantinas durante las 48 horas de observación posteriores a la instauración de CPAP.
- Detección de periodos de apnea o periodos de apnea mayores a 20 segundos o menores de 20 segundos, acompañados de bradicardia (menos de 100 latidos por minuto) o saturación de oxígeno menor de 85%.
- Extubación exitosa o ausencia de efectos adversos por uso de CPAP o ausencia de reinstalación de ventilación mecánica durante las 48 horas de observación posteriores al retiro de esta.

Finalmente, 132 pacientes completaron 48 horas posteriores a la extubación sin requerimiento de ventilación mecánica ni complicaciones por uso de CPAP. Eran 61 pacientes con Bi-NCPAP y 53 pacientes con Re-NCPAP; en el total se utilizó tratamiento con metilxantinas. Durante las 48 horas posteriores a la extubación se identificó un total de 317 episodios de apnea en el grupo de pacientes con Bi-NCPAP y 548 episodios en el grupo de pacientes con Re-NCPAP. El número de episodios de apnea detectados fue significativamente menor en el grupo de pacientes asignados a Bi-NCPAP, en comparación con los pacientes con uso de Re-NCPAP ( $5.2 \pm 6.5$  versus  $10.3 \pm 10.9$  por paciente, respectivamente,  $P = 0.002$ ). No se mostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de pacientes que presentaron los episodios de apnea al comparar ambos grupos (30% [18/61] para Bi-NCPAP y 17% [9/53] para Re-NCPAP,  $P = 0.129$ ). A pesar de ello, el número de pacientes con un número mayor o igual a 15 episodios de apnea fue menor en el grupo de pacientes con uso de Bi-NCPAP (Bi-NCPAP 8.2% [5/61] versus Re-NCPAP 30% [16/53],  $P = 0.003$ ).

El análisis de Kaplan-Meier de los cambios cronológicos en la fracción de lactantes que nunca habían experimentado AOP indicó una diferencia significativa en el riesgo de AOP entre los dos grupos ( $P = 0,025$ ). El 92% ( $n=61$ ) de pacientes con uso de Bi-NCPAP y el 80% ( $n=53$ ) con uso de Re-NCPAP cumplió con los criterios de una extubación exitosa, por lo tanto, se obtuvo mayor éxito en el retiro de la ventilación mecánica en el grupo de pacientes con uso de Bi-NCPAP ( $P=0.0074$ ).

De un total de 18 pacientes en quienes se suspendió el uso de CPAP, uno presentó efectos adversos dermatológicos manifestados como dermatitis erosiva en la nariz posterior a 23 horas de inicio del modo Re-NCPAP; en 17 pacientes en quienes se retiró el uso de CPAP, fue necesario el reinicio de ventilación mecánica durante las 48 horas de observación posteriores al

retiro. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (7,6 % [5/66] para Bi-NCPAP frente a 18,2 % [12/66] para Re-NCPAP, P = 0.117).<sup>61</sup>

En la revista Pediatrics, Bai Xue-mei et al. publicaron en el 2014 un ensayo clínico donde se estudió la eficacia de la ventilación mandatoria intermitente (sIMV) en recién nacidos pretérmino con diagnóstico de apnea. En este estudio, los pacientes asignados al grupo control se encontraban con uso de nCPAP. Los sujetos de estudio fueron recién nacidos con edad gestacional menor de 34 semanas, peso al nacer menor de 1600 gramos y diagnóstico de apnea del recién nacido prematuro; se excluyó a los pacientes con causas secundarias de la misma. Cada grupo fue conformado por 22 pacientes, sin diferencias significativas en cuanto edad gestacional, sexo, peso, inicio de los periodos de apnea y puntaje de Apgar. Todos fueron tratados con los métodos convencionales utilizados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Segundo Hospital Afiliado de la Universidad de Dalian. Los pacientes que resolvieron con tratamiento farmacológico (aminofilina) fueron excluidos del estudio.

El modo nCPAP fue configurado con 4-6 cmH<sub>2</sub>O y el modo sIMV fue configurado de forma sincronizada con frecuencia respiratoria de 25-30rpm, dependiendo de la presión parcial de dióxido de carbono en muestra de sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>), tiempo inspiratorio de 0,6 a 0,8 segundos, PEEP de 3-4cmH<sub>2</sub>O y presión inspiratoria máxima positiva (PIP) de 15-20cmH<sub>2</sub>O. La FiO<sub>2</sub> fue ajustada para mantener una saturación de oxígeno entre el 88-92%.

Los resultados describen que al pasar 4 horas de iniciada la terapia respiratoria, los episodios de apnea [1.3 (0.0-4.3) con nCPAP y 0.7 (0.0-3.5) con modo sIMV] y bradicardia [0.8 (0.0-2.1) con nCPAP y 0.4 (0.0-2.2) con modo sIMV] se redujeron en ambos grupos. Aunque fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con el modo sIMV, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el aumento de la PaO<sub>2</sub> (67.56±14.12 para nCPAP y 68.51±13.02 para modo sIMV) y SaO<sub>2</sub> (0.85±0.11 para nCPAP y 0.89±0.09 para modo sIMV). Al comparar ambos grupos (p<0.05), no hubo diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de requerimiento de soporte respiratorio entre ambos grupos (nCPAP 3.7±1.2 días, nSIMV 3.5±1.4 días, p<0.05), sin embargo, el grupo de pacientes con modo sIMV evidenció menor incidencia de episodios de insuficiencia respiratoria [nCPAP 27.3% (n=6), nSIMV 9.1% (n=2), P<0.05], menor aumento de los valores de dióxido de carbono en sangre [nCPAP 18.2%(n=3), nSIMV 4.5% (n=1), P<0.05] y menores complicaciones del aparato gastrointestinal [nCPAP 13.6% (n=4), nSIMV 4.5% (n=1), P<0.05].<sup>62</sup>

### 3.2.2 NIDCAP

Martínez E et al. en su publicación para la revista Metas de Enfermería, publicada en el año 2017, efectuaron una revisión de evidencia científica disponible acerca de los resultados de

la aplicación del método NIDCAP y sus potenciales beneficios clínicos en los recién nacidos prematuros. Después de valorar los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron finalmente 18 artículos, que dividieron en 3 grupos. El primero describe los beneficios del método NIDCAP; aquí se incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados, los cuales objetivamente no demuestran beneficios clínicamente importantes. Sin embargo, aunque se postula que el NIDCAP tiene beneficios prometedores en el aspecto cognitivo y motor, la evidencia científica aún es limitada. Así mismo, un estudio longitudinal concluye que los cuidados NIDCAP mejoran significativamente el desarrollo neurológico en aspectos como el comportamiento, la conectividad funcional del cerebro y estructura cerebral. Finalmente, se concluye que los estudios sobre el método NIDCAP se han basado en efectos secundarios sobre la morbilidad neonatal. La evidencia científica sobre este método es limitada y no evidencia que aporte mejorías clínicas en los prematuros. Sin embargo, la mayoría de los estudios tiene limitantes metodológicas y se aconseja realizar más investigación sobre el tema.<sup>63</sup>

En un artículo de Amir Kugelman se menciona que, aunque los prematuros tienen más morbilidades secundario a la inmadurez de sus órganos, también existe la preocupación de que el ambiente de las unidades de cuidados intensivos tenga efectos desfavorables sobre su salud. La modificación ambiental podría disminuir estos efectos iatrogénicos; implica cambios tanto en el micro y macro ambiente ya descritos en las intervenciones del método NIDCAP, el cual sería una estrategia útil para lograrlo. Sin embargo, Amir cita una revisión de Cochrane que analizó la estrategia NIDCAP y concluyó que definir el efecto de una sola intervención es difícil, ya que se incluyen múltiples de estas en la mayoría estudios o para cada intervención solo hay un estudio pequeño que no se repitió. Además, la evidencia disponible sugiere que el beneficio es limitado en el desarrollo general. No hay datos que sugieran efectos nocivos con la implementación del método, lo que lo hace seguro; aun así, los estudios que evalúan sus efectos presentan resultados discutibles.<sup>64</sup>

Wallin L et al. investigaron el impacto de NIDCAP en el desarrollo psicomotor y estado neurológico, a través de una revisión sistemática. Otro de los objetivos del estudio era evaluar los efectos relacionados con los costos de NIDCAP. El estudio comprendía un total de 12 artículos basados en 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados; sin embargo, los estudios incluían muchas variables y eran pequeños, lo que disminuye la calidad de la evidencia. En las variables estudiadas entre los grupos de intervención NIDCAP y control se evidenció una diferencia significativa, que arrojó mejores resultados en el grupo con la implementación del método y fueron más notorios en el desarrollo cognitivo y psicomotor. Además, se evidenció la disminución de la necesidad de soporte respiratorio para el grupo con NIDCAP, tanto en medidas de oxígeno suplementario como CPAP y ventilación mecánica. Finalmente, se considera que el NIDCAP es

un método seguro y no presenta complicaciones ni efectos no deseados en los pacientes. Aun así, la evidencia de los efectos positivos de NIDCAP no es suficiente, por lo que no puede argumentarse el costo sobre el beneficio.<sup>65</sup>

### 3.2.3 Método madre canguro

En un estudio realizado por Boundy E, et al., publicado en 2016 por la revista *Pediatrics*, se realizó una revisión y metaanálisis de un total de 124 artículos, la mayoría de los cuales (n=61,68%) contemplaba una edad gestacional menor de 37 semanas. Parte de los estudios analizados (n=47, 58%) se realizaron con una población menor o igual a 2500 gramos al nacer y el 19% (n=15) estudió recién nacidos con muy bajo peso al nacer (menor o igual a 1500 gramos). En esta revisión se identificó que los cuidados del método de madre canguro, comparados con cuidados convencionales, KMC, se asoció con 23% menor posibilidad de mortalidad (n = 16; 95% CI, 0.60, 0.99;  $I^2 = 67\%$ ) y 11 estudios reportaron cifras de mortalidad durante los primeros 45 días de vida. Se asoció con una disminución no significativa estadísticamente del 21% de mortalidad (95% CI, 0.57 a 1.10;  $I^2 = 77\%$ ), en comparación con 7 estudios donde se reportaron cifras de mortalidad a los 3, 6 y 12 meses, donde se demostró 41% menor mortalidad de los pacientes que recibieron KMC en comparación con los grupos control (95% CI, 0.43 a 0.82;  $I^2 = 0\%$ ). En la población de recién nacidos con bajo peso al nacer se observó 36% menor mortalidad al momento del estudio (n = 15; 95% CI, 0.46 a 0.89;  $I^2 = 72\%$ ). No se observaron diferencias estadísticas de mortalidad en cuanto variables socioeconómicas como lugar de origen, nivel socioeconómico o tasa de mortalidad neonatal. KMC, comparado con otros cuidados convencionales, se asoció con una disminución no estadísticamente significativa del riesgo de apnea en 6 estudios realizados con una población de neonatos con bajo peso al nacer (RR 0.39; 95% CI, 0.13 a 1.14;  $I^2 = 42\%$ ). En promedio, los neonatos que recibieron KMC tuvieron una frecuencia respiratoria de 3 respiraciones por minuto más baja (n = 12; 95% CI, -5.15 a -1.19;  $I^2 = 75\%$ ) y niveles de saturación de oxígeno 0.9% más altos que la población control (n = 14; 95% CI, 0.35 a 1.45;  $I^2 = 92\%$ ). En el análisis de subgrupos se obtuvo una asociación de frecuencia respiratoria más baja y saturación de oxígeno más alta con el método madre canguro.<sup>66</sup>

En el año 2021, Villanueva María et al. publicaron un metaanálisis con el objetivo de determinar el efecto del KMC en la mortalidad y estancia hospitalaria de pacientes nacidos pretérmino (nacidos antes de 37 semanas de edad gestacional) y bajo peso (peso menor de 2,500 gramos al nacer). Se realizó con ensayos clínicos aleatorizados en donde la intervención de KMC o contacto piel con piel iniciara durante la estancia hospitalaria de los pacientes, sin combinación con otras terapias. Fue un grupo control en donde se aplicaron métodos convencionales a los pacientes como el uso de incubadoras, calentador o cunas. Se analizó un total de 16 ensayos

clínicos controlados, con un total de 1738 pacientes intervenidos y 1674 pacientes pertenecientes a los grupos control.

Los resultados mostraron una reducción significativa en el riesgo de mortalidad del 41% en el grupo de pacientes intervenidos, comparado con el grupo control (3.86% versus 6.87%; RR = 0.59, 95% CI 0.44, 0.79; I<sup>2</sup> = 0%; número necesario a tratar para un beneficio adicional (NNTB) = 34; 16 estudios; n= 3,412). En un subgrupo de pacientes fue analizado el impacto en la mortalidad por edad gestacional. En el subgrupo de pacientes con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas no se observaron diferencias estadísticamente significativas (KMC 3.48% versus cuidados convencionales 5.34%, RR=0.7, IC 95% 0,43, 1,13, I<sup>2</sup>= 0, 5 estudios, n=1543), en el subgrupo de pacientes con una edad gestacional menor de 34 semanas se observó una disminución de la mortalidad estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que recibieron cuidados del KMC (KMC 4.32%, cuidados convencionales 8.17%, RR=0.55, IC 95%, 0,38, 0,79, I<sup>2</sup>=0%, NNTB=26, 10 estudios, n=1795). En el subgrupo de pacientes analizados por peso al nacer, se observó un 40% menor de riesgo de mortalidad con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos que recibieron KMC (KMC 3.97%, cuidados convencionales 6.38%, RR=0.60, IC 95%, 0,45, 0,82, I<sup>2</sup>=0%, NNTB= 35, 10 estudios, n=2960). En los pacientes con peso al nacer menor de 1500 gramos no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, los datos favorecen a los pacientes que recibieron KMC.

Para el análisis del impacto en la estancia hospitalaria según edad gestacional únicamente se incluyeron 12 estudios, ya que el resto carecía de los datos necesarios para ser incluidos. En cuanto al subgrupo de pacientes con una edad gestacional menor de 34 semanas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (IC 95%). Al realizar un análisis por peso al nacer se incluyeron 13 estudios, sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (IC 95%).<sup>67</sup>

### 3.2.3 Estimulación sensorial

#### 3.2.3.1 Terapia olfatoria

En 2013 se publicó un ensayo aleatorio controlado doble ciego realizado por Edraki M, et al., donde se determinó el efecto de la terapia olfatoria con vainilla como parte de la prevención de apnea del prematuro. En este estudio participaron 36 neonatos pretérmino con una edad postnatal de 2 días y un peso menor de 2500 gramos, sin comorbilidades, asignados de manera aleatoria al grupo control (n=18) y el grupo de intervención (n=18), quienes fueron observados durante los días 2-7 de edad post natal. Al grupo de intervención se colocó en la incubadora cada 12 horas un algodón bañado con 5cc de solución de vainilla al 2%, a 20 cm de la cabeza del paciente y sin contacto con la piel. Se evitó que durante la intervención hubiera otro tipo de

procedimiento como farmacoterapia con cafeína. Durante los 5 días esta fue la única terapia para el grupo de intervención y ninguna para el grupo control. Ambos grupos fueron monitoreados de manera continua. Si ocurría un episodio de apnea la indicación de tratamiento consistía en estimulación táctil por el equipo de enfermería y, en caso de ser recurrente, se utilizaría farmacoterapia con metilxantinas (aminofilina o teofilina) y se valoraría el uso de CPAP o ventilación mecánica, de manera que al ocurrir esto se excluiría al paciente del estudio.

Los resultados obtenidos del estudio describen una diferencia significativa en los periodos de aparición o ausencia de apnea durante los días 1, 2 y 4, con mayor evidencia de ausencia de apnea en el grupo de intervención (18, 17 y 18, respectivamente) en contraste a la presencia de apnea en el grupo control (12, 7 y 5, respectivamente,  $P < 0.05$ ). En cuanto a los días 3 y 5 de intervención no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0.05$ ). El promedio de aparición de apnea durante los días de intervención fue de 0,4 (desviación estándar=1,4) en el grupo experimental y 3,5 (desviación estándar=3,1) en el grupo control. También se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios para ambos grupos luego de minimizar la edad gestacional como variante dependiente ( $t=8.32$ ,  $p=0.001$ ). El uso de solución de vainilla al 2% evidenció una disminución de 3.1 en la frecuencia de episodios de apnea y la magnitud del efecto fue de 0,72. En ambos grupos se observó una diferencia significativa en la variación del nivel de saturación de oxígeno durante los 5 días intervenidos ( $F=11.59$ ,  $P=0.002$ ), con niveles más altos en el grupo experimental. El número de eventos de apnea asociados a bradicardia disminuyó en los pacientes con terapia olfatoria ( $F=24.93$ ,  $P < 0.0001$  ).<sup>37</sup>

### 3.2.3.2 Estimulación táctil

Cramer S et al. realizaron una revisión sistemática publicada en el año 2018 con el objetivo lograr una descripción general sobre los efectos de la estimulación táctil manual y mecánica en la apnea del prematuro, tanto para la terminación como prevención. En este estudio se incluyeron todos los ensayos clínicos acerca de los efectos de los estímulos táctiles sobre la apnea en prematuros, tanto bebés como en animales, así como estudios que utilizan dispositivos que afectan los patrones de respiración a través de otras formas de estimulación táctil. Se excluyeron los estudios que involucran otros sentidos para la estimulación. A través del proceso de selección quedaron finalmente 15 artículos que cumplían los criterios, cuatro de estos se trataban acerca del efecto de la estimulación táctil sobre la terminación de la apnea y 11 se centraron en el efecto para la prevención de esta. La discusión de los resultados se realizó a través de un formato narrativo, ya que no fueron aptos para un metaanálisis por la heterogeneidad en el diseño de los estudios, el objeto de estudio, la forma de estimulación y la medición del efecto.

Entre los 4 estudios que probaron la estimulación táctil para la terminación de la apnea, dos fueron observacionales y dos, aleatorios cruzados. En los estudios observacionales se comparó las apneas que terminaron con éxito del total de apneas. En los estudios aleatorios cruzados se estimuló a los lactantes alternando la mano con dispositivos automáticos. Todos los estudios variaron considerablemente, tanto en el método de detección de episodios de apnea como de estimulación.

El resultado reportado en uno de los estudios con un globo pulsante que se coloca debajo del cuello fue la reanudación de la respiración, en 99 de los 105 ataques de apnea detectados. En otro estudio que incluyó la estimulación vibratoria se observó la reanudación de la respiración en 9 de 10 apneas. Los otros dos estudios informaron que la estimulación vibratoria fue tan efectiva como la manual para interrumpir los ataques de apnea.

Se seleccionaron 11 estudios en esta revisión, que investigaron el efecto de la estimulación táctil en la prevención de la apnea. Estos presentaron variaciones en la población como la edad gestacional, peso al nacer, fármacos administrado y terapias de soporte ventilatorio; así como variaciones en los métodos de detección de apneas. Los diseños de los estudios incluidos en esta revisión fueron dos ensayos controlados aleatorios, tres estudios cuasiexperimentales contrabalanceados y seis estudios cruzados; de estos, cuatro fueron aleatorios y dos, cuasiexperimentales. En la mayoría de estos estudios se comparó los periodos de duración con y sin estimulación, la cual se mantenía por un tiempo de 5 a 15 min en lugar de estimulación continua. En los ensayos aleatorios controlados, la mitad de los bebés incluidos recibieron solo estimulación continua, y duró 7 días. Entre estos solo un estudio usó estimulación manual, al frotar las extremidades del bebé. Los demás usaron la estimulación mecánica.

La estimulación manual preventiva mostró una disminución significativa en la frecuencia de apnea durante el período de estimulación. Cuatro estudios que usaron un estímulo vibratorio informaron una disminución significativa en episodios de apnea o pausas en la respiración. Tres de estos estudios también mostraron una disminución significativa en la cantidad y/o duración de los episodios hipóxicos. Según el análisis por tipo de apnea, la disminución solo fue estadísticamente significativa para la apnea de tipo central y mixta. Los seis estudios que usaron estimulación oscilante a través de colchones de agua y de aire mostraron efecto variado. Dos estudios informaron una disminución significativa de la apnea durante la estimulación, sin embargo, otros incluso reportan efectos perjudiciales como bradicardia, efectos en la presión arterial y temperatura.

Se postula que la estimulación táctil afecta el control respiratorio al activar la formación reticular del tronco encefálico, que provoca la excitación. Estudios demostraron que la

estimulación vibratoria automática de 250 Hz, ya sea en el pie o en el tórax, es al menos igual de efectiva para terminar con la apnea en comparación con la estimulación manual. Además, los resultados de los estudios implican que la ubicación de la estimulación también influye en el efecto sobre la respiración, y depende de la presencia de ciertos receptores.

La estimulación táctil manual cada 5 de 15 minutos condujo a una apnea significativamente menor en los bebés prematuros; sin embargo, esta medida sobrecarga el trabajo de enfermería, por lo que abre campo a la investigación de la estimulación mecánica. Se cree que los colchones oscilantes de agua y aire imitan el entorno del útero mediante la activación de los propioceptores somáticos o los receptores cutáneos en la piel. Sin embargo, los resultados son contradictorios, como se describió previamente. Debido a esto, Jirapaet se propuso desarrollar un sistema de estimulación más adecuado, factible y económico para la prevención de apnea, el cual consistió en el globo pulsante colocado debajo de la parte superior del tórax, y pulsa entre 16 a 4 veces/min. El globo redujo significativamente la cantidad de apneas centrales y mixtas durante la estimulación; sin embargo, no se han realizado estudios sobre los efectos de la estimulación pulsátil en la prevención de la apnea.

Así también se ha investigado el efecto de la vibración, lo que resultó en una reducción significativa de la apnea o de los intervalos entre respiraciones y la hipoxia intermitente. Otros estudios afirmaron que un estímulo vibratorio sobre la planta del pie o la palma de la mano activa los propioceptores en las articulaciones, lo cual estabiliza la respiración por acoplamiento reflexivo entre los movimientos de las extremidades y la frecuencia respiratoria; sin embargo, fue realizado en adultos y conejos recién nacidos.

Se usaron también colchones que proporcionaban estímulos vibratorios, ya que plantearon la hipótesis de que pequeñas entradas ruidosas pueden estabilizar ritmos inestables. Se postula que la estimulación en el rango de 30 a 60 Hz podría afectar el centro respiratorio a través de mecanorreceptores somáticos o viscerales en la región del tórax. Sin embargo, se demostró que la vibración de la superficie torácica también podría excitar los receptores intrapulmonares a medida que vibra el pulmón, y estos receptores de estiramiento en el pulmón son responsables de la inhibición de la inspiración luego del aumento del volumen pulmonar. Además, se cree que estos receptores actúan sobre el tono del músculo liso de las vías respiratorias, la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardíaca.

Se cree que la estimulación mecánica continua podría influir negativamente en los ciclos de sueño del lactante al despertar o aumentar la cantidad de sueño activo. Sin embargo, se demostró que encender y apagar el colchón vibratorio no producía cambios significativos en el estado de comportamiento ni en el electroencefalograma, lo que sugiere que no provoca

excitación. Aunque no se encontraron efectos negativos sobre los sistemas, aún no está claro si la estimulación continua prolongada podría producir efectos adversos en el infante.

Finalmente, se concluye que los aferentes somáticos pueden influir en la actividad del centro respiratorio, y aunque la estimulación táctil manual es la intervención más común para la interrupción de la apnea, no se ha estudiado la efectividad de las diferentes técnicas. Así mismo, se cree que la estimulación mecánica mejora el tratamiento actual al reducir el riesgo de contaminación cruzada y permitir una respuesta directa, pero se dispone de pocos datos. Para seleccionar la forma de estimulación más efectiva se requiere más conocimiento sobre las vías neuronales y sobre los tipos de apnea.<sup>38</sup>

Osborn D y Henderson-Smart D, en una revisión para Cochrane Library publicada en el año 2002, examinaron el efecto de la estimulación quinesésica como profilaxis en la prevención de apnea del prematuro. Se incluyeron todos los estudios con asignación aleatoria o cuasi-aleatoria de pacientes. La población que se incluyó fue recién nacidos pretérminos o de bajo peso, con riesgo de presentar apnea o bradicardia recurrente. Las terapias incluidas fueron todas de tipo quinesésico como el colchón oscilatorio y los movimientos manuales. Los datos fueron analizados con el software Review Manager (RevMan 5); se siguió el método estándar del Neonatal Review Group para sintetizar los datos, y se utilizó el modelo de efectos fijos para calcular el riesgo relativo, la diferencia de riesgo y la diferencia de medias o la diferencia de medias ponderada. En las estimaciones del riesgo relativo típico y la diferencia de riesgo se utilizó el método de Mantel-Haenszel; para cantidades medidas se utilizó el método de la varianza inversa. Sin embargo, los ensayos incluidos no indican que la estimulación cinestésica profiláctica sea beneficiosa para los lactantes prematuros en la prevención de la apnea y la bradicardia recurrentes. También se evaluaron los efectos adversos como trastornos en los ritmos de sueño/vigilia, de los cuales ninguno se presentó. Ante este resultado, encontrar un efecto de la estimulación cinestésica profiláctica en lactantes prematuros con riesgo de apnea no significa que no exista un posible beneficio de la estimulación cinestésica en el tratamiento de lactantes con apnea del prematuro establecida. Sin embargo, debe estudiarse más, debido a que este estudio encontró varias limitaciones significativas, como las formas de estimulación cinestésica que utilizaron en cada estudio, ya que fueron diferentes. Además, variaron las medidas de detectar apnea o bradicardia y el número de sujetos incluidos en cada ensayo fue relativamente pequeño.

68

### 3.1 Seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico

#### 3.1.1 Metilxantinas

Shivakumar M, et al. publicaron un estudio en 2016, donde se comparó la eficacia y seguridad de las dosis estándar de cafeína y aminofilina en el tratamiento de apnea del prematuro. Fue un estudio aleatorio controlado, doble ciego donde participaron 240 neonatos con una edad de nacimiento menor de 34 semanas de gestación, quienes fueron diagnosticados con apnea del prematuro; se excluyó a pacientes con apnea del prematuro secundaria a otras patologías. Los sujetos de estudio asignados a tratamiento con citrato de cafeína recibieron una dosis inicial de 20mg por kilogramo diluido en dextrosa al 5% para 30 minutos, con una dosis de mantenimiento de 5 mg por kilogramo cada 24 horas en preparación i.v o p.o. Si la respuesta al tratamiento no era adecuada, la dosis aumentaba a 7.5 mg por kilogramo. Los pacientes asignados a tratamiento con aminofilina recibieron una dosis de carga de 5 mg por kilogramo, diluida en solución dextrosa al 5%, con dosis de mantenimiento de 1.5mg por kilogramo cada 8 horas, y se adecuó la dosis a 2mg por kilo si la respuesta no era adecuada.

Los resultados obtenidos de este estudio describen que durante los primeros 4 a 7 días de tratamiento se observaron episodios de apnea más altos en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento con citrato de cafeína ( $p=0.03$ ). La resolución del cuadro de apnea fue completa en ambos grupos, con un promedio de duración del tratamiento de 6 días. La duración del tratamiento fue similar en ambos grupos [24 (14, 35.5) días versus 22 (14, 38) días;  $P=0.97$ ], sin mostrar diferencias en el tiempo de estadía hospitalaria y el alta en el área de cuidados intensivos neonatales. El registro de la frecuencia cardiaca fue significativamente más alto en el grupo tratado con aminofilina ( $P=0.001$ ); por consiguiente, el grupo tratado con citrato de cafeína mostró menor riesgo de presentar episodios de taquicardia (RR 0.30; 95% CI rango 0.15 a 0.60,  $P<0.001$ ). No hubo diferencias significativas en la tolerancia a la alimentación oral (17% versus 22.8%, RR 0.74; 95% CI rango 0.39 a 1.40,  $P=0.35$ ). En ambos grupos se observaron niveles similares de nerviosismo (8% versus 9%, RR 0.87; 95% CI rango 0.31 a 2.49,  $P=0.81$ ) y glucosa en sangre anormales (3% versus 3%, RR 1.02; 95% CI rango 0.21 a 4.92,  $P=0.97$ ).

En cuanto a las dosis administradas de cafeína y su efectividad, 42 de los pacientes con dosis estándar de mantenimiento obtuvieron niveles en plasma de 14.4 (5) mg/L, el 93% ( $n=39$ ) de los pacientes se encontraban con niveles en rango de la ventana terapéutica permitida. El 7.1% estaba en un rango más alto, con una ventana de posibilidades (IC 95%) de riesgo de apnea y niveles de saturación de oxígeno más bajos de lo permitido como normal, de 0,34 (0,02, 6,04) y 0,09 (0,007, 1,17) como niveles que sobrepasan la ventana terapéutica, respectivamente. En el grupo de pacientes que recibieron aminofilina como tratamiento, en 50 neonatos el nivel del

fármaco en plasma como media fue de 12.9 (6.3, 19.5) como mínimo 0.68 y un máximo de 50.37 mg/L. De estos, el 52% (n=26) registró niveles supra terapéuticos, 24% (n=12) obtuvo una ventana terapéutica adecuada y 24% (n=12) niveles infraterapéuticos, con una ventana de posibilidades (IC 95%) de riesgo de apnea y niveles de saturación de oxígeno más bajos de lo permitido como normal, y fue de 0,30 (0,05, 0,1,58) y 0,93 (0,08, 0,10) con niveles inadecuados, respectivamente.

En este estudio se compararon los episodios de apnea por grupos con las siguientes características: adecuado para edad gestacional (AGA) y pequeño para edad gestacional (SGA). En el subgrupo de pacientes con AGA, los episodios de apnea durante los primeros 7 días de farmacoterapia fueron más altos con citrato de cafeína [1-3 días ( $p=0.01$ ) y 4-7 días ( $P=<0.001$ )]. Durante los primeros 4-7 días de terapia este grupo demostró una tasa media de apnea más alta ( $P=0,001$ ). Los niveles más bajos de saturación de oxígeno persistente fueron los del grupo de pacientes tratados con citrato de cafeína en comparación con el tratamiento con aminofilina durante las primeras 72 horas ( $P=0,006$ ). En contraste, durante los días 8-14 de terapia, en el grupo de pacientes que recibieron aminofilina reportaron episodios de valores más bajos de saturación de oxígeno ( $P=0,001$ ). En el subgrupo de pacientes con SGA, durante las primeras 72 horas de tratamiento con cafeína se reportó mayor frecuencia de los episodios de apnea ( $P=0,01$ ), y niveles aislados más bajos de saturación de oxígeno significativamente mayores durante los primeros 7 días de tratamiento [1-3 días ( $P<0.001$ ) y 4-7 días ( $P<0.001$ )]. Los valores medios de frecuencia cardíaca fueron mayores en el subgrupo AGA tratado con aminofilina durante las primeras 24 horas ( $P=0,007$ ) y las primeras 72 horas ( $P=0,002$ ).<sup>70</sup>

Mohd A, et al. compararon dos distintas dosis de cafeína en prematuros para la prevención de apnea. Realizaron un estudio aleatorio controlado con pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de la Universidad Sains Malasia (USM) durante enero 2019 y agosto 2020, con edad gestacional menor de 32 semanas sin comorbilidades. Los sujetos de estudio fueron asignados al azar a uno de los dos grupos que serían formados para las distintas dosis de fármaco por administrar. El grupo de intervención, formado por una población de 40 pacientes, recibió dosis altas de citrato de cafeína (40 mg por kilogramo cada 24 horas como dosis de carga y 20 mg por kilogramo cada 24 horas como dosis de mantenimiento, administradas por vía oral) y el grupo control, formado por una población de 38, recibió dosis bajas (20 mg por kilogramo cada 24 horas como dosis de carga y 10 mg por kilogramo cada 24 horas como dosis de mantenimiento) hasta una edad de 34 semanas, sujeto cambios por evaluación médica según evolución clínica de los pacientes. En la mayor parte de los pacientes no se obtuvo evidencia de episodios de apnea; 7 neonatos presentaron 1-3 apneas en el grupo de intervención y el mismo número de pacientes en el grupo control, 4 neonatos presentaron 4-6 apneas en el grupo de

intervención y 6 en el grupo control, 3 neonatos presentaron >6 apneas en el grupo de intervención y 5 en el grupo control. En los grupos intervención y control no se evidenció diferencia en el número de días y la frecuencia de los episodios de apnea ( $p=0,839$  y  $0,928$  respectivamente).

Se realizó un análisis de regresión para visualizar la relación entre la frecuencia de los episodios de apnea y su duración, en el cual no se obtuvo diferencias significativas en la frecuencia entre ambos grupos de estudio si el factor “intubación” se mantenía de forma constante (coeficiente = 0.22; 95% CI: -0.34, 0.79;  $p = 0.443$ ). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de intervención y el grupo control en los días de duración de los episodios de apnea si el factor “intubación” se mantenía de forma constante (coeficiente = 0.04; 95% CI: -0.52, 0.59;  $p = 0.897$ ).

Los efectos adversos que mostraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos fueron: taquicardia en el 20% de pacientes del grupo con altas dosis de citrato de cafeína, 13% en el grupo con dosis bajas, hipertensión en 40% del grupo de intervención y 29% en el grupo control.<sup>71</sup>

Jin Cheng et al. realizaron un metaanálisis con el objetivo de comparar las dosis altas de mantenimiento de cafeína con las dosis bajas de la misma. Tomaron únicamente en cuenta ensayos controlados aleatorizados, los cuales se dividieron en dos grupos. Un grupo utilizó dosis altas de mantenimiento, de 10–20 mg/kilogramo/día, y otro utilizó dosis bajas, de 5–10 mg/kilogramo/día. La población de los estudios incluyó neonatos prematuros, definidos como los nacidos antes de las 37 semanas de gestación, que presentaron apnea del prematuro con episodios de más de 20 segundos de duración asociada a bradicardia, hipoxemia o hipotonía. El estudio consto de un total de 13 artículos, 6 de ellos revelaron una tasa de efectividad significativamente mayor en el grupo dosis altas de cafeína en comparación con el grupo de dosis bajas (RR: 1.37, 95% de CI: 1,18 a 1,60,  $P < 0,0001$ ). Sin embargo, la incidencia de taquicardia fue significativamente mayor en el grupo dosis altas (RR: 2,02: 95 % CI: 1,30 a 3,12,  $P = 0,002$ ); así mismo, menciona que no hubo diferencias estadísticamente significativas en otros efectos adversos como alteraciones electrolíticas, hipertensión, hiperglucemia, intolerancia alimentaria e inquietud ( $P > 0,05$ ). Tampoco de se evidencian diferencias en la mortalidad hospitalaria.

Entre los ensayos, dos informaron que el grupo con dosis altas demostró una frecuencia de apnea significativamente más baja (DM: -1.55, 95 % de CI: 2.72 a -0.39,  $P=0,009$ ) y una duración de la apnea menor que el grupo de dosis baja (MD: -4.85, 95% de CI: -8.29 a -1.40,  $P=0.006$ ). Aun así, el estudio concluye que, aunque una dosis de mantenimiento más alta puede mejorar la eficacia clínica contra la apnea al mejorar la ventilación minuto y la maduración

pulmonar, también puede aumentar la frecuencia de efectos adversos a nivel cardiaco como taquicardia y presión arterial en algunos pacientes.

En la actualidad, no hay pruebas definitivas de una revisión sistemática o un metaanálisis que respalden qué dosis de mantenimiento es superior, teniendo en cuenta la eficacia y seguridad de la cafeína. Por tanto, aunque este metaanálisis reveló una tasa de efectividad mayor con las dosis altas y seguras, debido a que la cantidad y calidad de estudios analizados fue limitada, no se recomienda la dosis alta de mantenimiento. Se concluye que se necesitan más estudios para confirmar los hallazgos.<sup>17</sup>

Iranpour R et al. destacan que, gracias a su gran eficacia y seguridad, la cafeína es uno de los medicamentos más recetados en neonatología. Su aplicación no ha sido únicamente en la prevención y tratamiento de la apnea, ya que se han descubierto otros beneficios adicionales por su uso, como la disminución en la incidencia de broncodisplasia pulmonar BDP, retinopatía del prematuro (ROP), hemorragia intraventricular (Hiv) y persistencia del ductus arterioso (PDA), especialmente en neonatos con muy bajo peso al nacer <1250g. Estudios han demostrado que tiene beneficios en algunas complicaciones que presenta este grupo de pacientes, como la disminución de los trastornos del neurodesarrollo a los 18 y 24 meses, además de su efecto beneficioso y seguro en la extubación y disminución de la gravedad de la enfermedad pulmonar crónica en neonatos de muy bajo peso.

Actualmente se prescribe la cafeína como profiláctico en recién nacidos que presentan síndrome de distrés respiratorio (SDR) con peso menor de 1250 gramos; sin embargo, no hay estudios en neonatos con un peso mayor. Este estudio, publicado en el año 2022, investigó la efectividad de cafeína profiláctica en bebés con SDR que estaban bajo soporte ventilatorio con CPAP nasal, y que su peso al nacer fue de 1250 a 2000 gramos. Otra característica tomada en cuenta fue la prematuridad, es decir, una edad de gestacional menor de 37 semanas. Se excluyó a los neonatos que presentaron sepsis en los primeros 3 días de nacimiento, enfermedad cardíaca cianótica, anomalías congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, neonatos que requirieron intubación y ventilación mecánicamente asistida en el primer día de vida y asfixia neonatal.

Se evaluó el efecto de la cafeína sobre la disminución de la duración de la terapia no invasiva de soporte respiratorio y requerimientos de oxígeno en dos grupos, uno conformado por 45 pacientes a quienes se les administró la terapia de citrato de cafeína vía intravenosa, y otro grupo de 45 neonatos controles, que recibió placebo o drogas similares. El placebo no pudo aplicarse, por consecuencia el doble ciego tampoco, lo que limitó el estudio; ambos grupos utilizaron nCPAP a presiones de 6cm H<sub>2</sub>O y se procuraron niveles de saturación entre 89-95%.

Se administró surfactante en los neonatos con niveles de  $\text{FiO}_2 > 30\%$  para mantener la saturación de oxígeno en los niveles deseados; cuando el  $\text{FiO}_2$  fue  $< 30\%$  y la dificultad respiratoria mejoró, los pacientes fueron destetados a oxígeno libre en una incubadora o en una campana de oxígeno. Cuando los niveles de  $\text{FiO}_2$  se normalizaron al  $21\%$  se dio por terminada la oxigenación. En los casos de apnea o  $\text{pH}$  inferior a  $7,2$  y  $\text{PaCO}_2$  superior a  $60$  mm Hg, se consideró falla del nCPAP. La dosis de carga administrada fue de  $20\text{mg/kg}$  y la dosis de mantenimiento de  $10\text{mg/kg}$  vía intravenosa hasta que los neonatos lograran la alimentación enteral, donde se trasladó a vía oral. Esta se utilizó hasta que los neonatos lograran destetarse del nCPAP o toleraran la oxigenación libre.

Además, en este mismo estudio se evaluó otros factores que se consideraron resultados secundarios como AOP, DBP, PDA, NEC, neumotórax, Hiv, convulsiones, sepsis nosocomial, ROP y duración de la hospitalización en la UCIN. Finalmente, este estudio demostró como resultado primario que la duración del soporte nCPAP fue estadísticamente más corta en los recién nacidos que recibieron cafeína que en los neonatos del grupo control ( $p = 0,04$ ). La frecuencia de Hiv fue mayor en el grupo control a los 7 días después del nacimiento ( $P = 0,03$ ), aunque durante las primeras 72 horas después no hubo diferencia significativa. La duración media de la hospitalización en la UCIN fue mayor en el grupo de control ( $P = 0,04$ ). La incidencia de apnea de prematuridad (AOP) fue diferente en los dos grupos: se observó un total de 2 casos de apnea en el grupo con terapia con cafeína ( $4,4\%$ ) y 9 neonatos en el grupo control ( $20\%$ ) ( $P = 0,02$ ). No se reveló ningún efecto adverso significativo con las dosis de cafeína. Se ha descrito que las metilxantinas pueden retrasar el vaciado del estómago contenido, reducir la tonicidad del esfínter inferior del esófago y aumentar el reflujo gastroesofágico; sin embargo, este estudio no reveló ningún efecto adverso significativo asociado a la dosis de cafeína. Otros resultados secundarios descritos previamente no tuvieron diferencias significativas.

Se concluye que la cafeína puede reducir la duración media del soporte ventilatorio nCPAP en lactantes con SDR, así como la duración media de la hospitalización en UCIN. La cafeína también reduce la tasa de Hiv e incidencia de apnea del prematuro. Múltiples estudios han demostrado que la administración temprana de cafeína es efectiva y segura para disminuir tanto la incidencia de apnea del prematuro como el uso ventilación mecánica en prematuros con SDR. Además, se menciona que en el ensayo CAP (cafeína para la apnea del prematuro), un ensayo clínico aleatorizado en un grupo de neonatos con terapia de cafeína y otro con placebo, con pesos entre  $500$  y  $1250$  gramos, que los bebés tratados con cafeína fueron separados del ventilador mecánico y de la oxigenoterapia una semana antes que los lactantes que recibieron placebo. Así mismo, este ensayo demostró la eficacia de la cafeína en la profilaxis para AOP y reducción de la incidencia de DBP.<sup>72</sup>

### 3.1.2 Doxapram

Greze E, et al. realizaron un estudio prospectivo aleatorio doble ciego, publicado en 2016 en la revista *Pediatr Drugs*, en 2 hospitales nivel 3 en Francia. Contemplaron como objeto de estudio a recién nacidos mayores de 7 días de vida, nacidos antes de las 37 semanas de edad gestacional con diagnóstico de apnea o hipoventilación resistente al tratamiento con cafeína y CPAP. El objetivo del estudio fue comparar los efectos adversos y eficacia del doxapram con dosis dependientes de género y edad postmenstrual (grupo "GrA", n=39 con edad gestacional de 27.9 +/- 1.4 semanas) en contraste con dosis por peso (grupo "GrW", n=46, con edad gestacional de 27.7 +/- 1.9 semanas), donde los pacientes fueron asignados de forma aleatoria. Los parámetros respiratorios en los pacientes que recibieron terapia farmacológica con cafeína eran similares a los pacientes tratados con CPAP (GrW 91.1% y GrA 87.2%). Ambos grupos tenían un número de pacientes parecido con apneas significativas de base (69.8% del grupo GrW y 3 pérdidas, 84.2% del grupo GrA y 1 pérdida) y estadísticas similares de niveles bajos de saturación de oxígeno (GrW 15%, GrA 21.1%). Pasadas 48 horas del inicio de la terapia farmacológica con doxapram se observó una disminución significativa en el número de pacientes con apnea, con mayor reducción de los episodios de apnea en el grupo GrA (76%) comparado con el grupo GrW (56%)  $p < 0.01$ . Durante este estudio no se observaron efectos adversos severos en ninguno de los grupos, 3 pacientes del grupo GrW presentaron efectos gastrointestinales como distensión abdominal y residuos gástricos. En el grupo GrA no se observaron efectos adversos y ninguno de los pacientes presentaron síntomas neurológicos o cardiovasculares.<sup>73</sup>

Roseanne Vliegthart et al. realizaron una revisión sistemática para la revista *Neonatology*, con el objetivo de identificar y evaluar las pruebas existentes sobre la eficacia y la seguridad del uso de doxapram para la apnea en prematuros menores de 34 semanas. Se consideró un total de 32 estudios, incluidos 4 ensayos clínicos aleatorizados ECA y 28 estudios observacionales sobre el uso de este fármaco en la población y patología descrita. Las estimaciones del efecto del tratamiento se expresaron como riesgo relativo típico para los resultados dicotómicos y diferencia de medias ponderada para los datos continuos, con un intervalo de confianza del 95%. Los resultados de los estudios de cohortes y de casos y controles se resumieron de manera descriptiva y narrativa. Los estudios mostraron diferencias en las características de los pacientes, el diseño del estudio, la dosificación de doxapram y las medidas de resultado. Se encontró un efecto positivo sobre la tasa de apnea en los 16 estudios, aunque algunos ECA y estudios de casos y controles informaron efectos adversos a corto y largo plazo. Es difícil la interpretación de efectos adversos al no disponer un grupo control, sin embargo, algunos de los notificados fueron hipertensión a dosis superiores a 1,5 mg/kg/h, gastrointestinales como NEC, irritabilidad del SNC como convulsiones, prolongación del QT e hipopotasemia. La

aplicabilidad de la revisión se consideró baja por la heterogeneidad de los estudios, debido a la diferencia de dosis, duración de tratamiento y definición de apnea. Finalmente, se sugiere que el doxapram puede ser útil en el tratamiento de apnea. No está claro si es únicamente cuando se administra con cafeína, tampoco si el beneficio a corto plazo sobre la apnea reducirá la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de DBP. Además, el fármaco puede tener efectos adversos, sobre todo a dosis altas; tampoco están claros los efectos generales sobre el desarrollo neurológico a largo plazo. Por tanto, no se recomienda el uso rutinario del doxapram. Si llegara a usarse en forma individual debe considerarse la dosis efectiva más baja posible y monitorizar estrictamente los posibles efectos adversos. También se indicó que es necesario realizar urgentemente un ECA multicéntrico grande para recomendar utilizar o excluir esta terapia en el tratamiento de apnea en recién nacidos.<sup>59</sup>



## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

La apnea del prematuro (AOP) es una afección que se caracteriza por el cese de la respiración por un período mayor de 20 segundos o menor, acompañado de repercusiones hemodinámicas (hipoxia o bradicardia). Los neonatos prematuros poseen estructuras y órganos infradesarrollados, entre estos el sistema respiratorio, lo que conduce un control a nivel central inmaduro. Los músculos respiratorios son ineficientes, lo cual afecta su mecánica pulmonar, que difiere a la de los adultos. Además, tienen requerimientos metabólicos de oxígeno mayores; es decir, fisiológicamente están predispuestos a patologías como AOP, que dentro de sus factores de riesgo comprende la menor edad gestacional y el bajo peso al nacer. Con base en su mecanismo y presentación, la AOP puede clasificarse como central, obstructiva y mixta, esta última es la que se presenta con mayor frecuencia.<sup>2,7</sup>

Autores como Henderson-Smart describen que la incidencia de AOP es inversamente proporcional a la edad gestacional, ya que en un estudio observacional se encontró que el 100% de neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional fueron diagnosticados con AOP. La cifra disminuyó al 85% en los pacientes nacidos a las 30 semanas de edad gestacional y hasta el 20% en neonatos de 34 semanas. Instituciones como la OMS estima que el 11% de partos a nivel mundial son prematuros, y es la primera causa de mortalidad en niños menores de cinco años en el mundo. La frecuencia de este problema aumenta en países de bajos ingresos, que reportan las tasas más altas.<sup>2,4,53</sup>

Algunos factores que se han asociado a la apnea son los mismos que incrementan los partos prematuros, entre estos las infecciones durante el embarazo y sustancias consumidas durante el mismo; sin embargo, se ha propuesto que factores genéticos pueden predisponer a los neonatos a padecer apnea, como los polimorfismos presentes en el gen de adenosina. Un nucleósido con acción inhibitoria que se produce a nivel del SNC durante los periodos de hipoxia posee receptores en órganos como corazón cerebro, riñones, vasos sanguíneos y sistema gastrointestinal y aparato respiratorio, a los cuales están dirigidas muchas de las terapias disponibles actualmente para el tratamiento de AOP.<sup>1,16,42</sup>

La AOP requiere tanto de terapias farmacológicas como no farmacológicas. Dentro de las terapias no farmacológicas, una de las más destacadas es la terapia respiratoria con presión positiva continua nasal o CPAP, como método coadyuvante al tratamiento de la inmadurez del sistema respiratorio de los pacientes. Este permite el correcto suministro de oxígeno, sin ser un método invasivo, aunque debe tomarse en cuenta que para ello se requiere del esfuerzo inspiratorio espontáneo del paciente; de lo contrario, estará indicada la terapia bajo ventilación mecánica invasiva.<sup>18,21</sup>

Dentro de las modalidades posibles para la aplicación de CPAP se encuentra el nCPAP, el cual es configurado de manera inicial con una presión de 5 cmH<sub>2</sub>O y Fio<sub>2</sub> del 30%, lo que suele ser suficiente para el correcto funcionamiento pulmonar. Sin embargo, se conocen otros métodos como el Bi-nCPAP, el cual tiene menores tasas de fracaso de tratamiento, como se demostró en un estudio controlado multicéntrico aleatorizado realizado por Ishihara Chie, et al., donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de apnea comparando pacientes con uso de Bi-nCPAP y nCPAP convencional. En este estudio también se demostró menor incidencia de efectos adversos con el uso de nCPAP frente al uso de Bi-CPAP. <sup>18-22,61</sup>

A pesar de ser un modo de soporte ventilatorio no invasivo con altas tasas de efectividad, no debe utilizarse en casos de episodios de apnea muy frecuentes o recurrentes, por su limitada capacidad para mantener una adecuada respiración alveolar durante estos episodios. Otra limitante para su uso es una condición respiratoria deteriorada grave indicada por valores de gasometría. En tal caso, se recomienda utilizar terapia de soporte invasiva. En un ensayo clínico realizado por Bai Xue-mei se comparó la eficacia del modo SIMV frente al nCPAP para el tratamiento de apnea, y se demostró que ambas terapias eran eficaces en la reducción de episodios de apnea y bradicardia; sin embargo, los pacientes a quienes se trataron con soporte ventilatorio invasivo en modo SIMV demostraron menores datos de episodios de insuficiencia respiratoria, menores datos de hipoxia en los cuales se valoró niveles de CO<sub>2</sub> en sangre, y menos complicaciones del aparato gastrointestinal. <sup>22,62</sup>

Entre estas terapias también encontramos el NIDCAP, un método que comprende estrategias para favorecer la autorregulación del recién nacido prematuro. Entre estas se incluyen intervenciones en el macroambiente —como la luz y el nivel de ruido— y el microambiente, que incluye la postura, manipulaciones y estímulos dolorosos que pueden alterar los signos vitales del recién nacido, y finalmente pueden causar alteraciones a nivel hemodinámico y respiratorio. El objetivo de este programa es involucrar a los padres de familia, de ser posible 24 horas al día, con acceso a las UCIN. Amir, en una revisión para la revista médica Cochrane, menciona que se trata de un método con limitaciones para evaluar su efectividad, por el número elevado de intervenciones que este sugiere; sin embargo, no existen datos que sugieran a este método como nocivo o peligroso para la salud del neonato; por lo tanto, se considera un método seguro. <sup>25,28,29,62</sup>

Una revisión sistemática realizada por Wallin L, et al. menciona una diferencia significativa positiva en el desarrollo cognitivo y psicomotor, así como una disminución en los días de soporte respiratorio, por lo que consideran el método NIDCAP como seguro y eficaz. Martínez E et al. realizan una revisión de la literatura donde mencionan mejoría en el comportamiento, conectividad funcional y estructura del cerebro. Aclaran que los estudios sobre este método son

limitantes, ya que evalúan su efecto ante la morbilidad neonatal, con evidencia científica limitada, por lo que se aconseja realizar más investigaciones. Además, no se encontraron estudios específicos que demuestren su efecto en AOP.<sup>63,65</sup>

Otra medida no farmacológica utilizada en el tratamiento y prevención de apnea del prematuro que debe ir de la mano con el método NIDCAP es el método madre canguro. Es una terapia que se caracteriza por la posición canguro en la cual el neonato permanece perpendicular sobre el tórax de su progenitora, lo cual permite el contacto piel con piel y favorece la estabilización del cuello, así como una adecuada entrada de aire que ayuda a prevenir los episodios apneicos de tipo obstructivo. Boundy E. realizó un metaanálisis en el cual identificó que el KMC se asoció con 23% menos posibilidad de mortalidad en pacientes con edad gestacional menor de 37 semanas, comparado con otros métodos convencionales. Por otra parte, en los pacientes con bajo peso al nacer se identificó 36% menos mortalidad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los episodios de apnea en los pacientes con bajo peso al nacer.<sup>34,66</sup>

Villanueva M, et al. en el 2021 publican un metaanálisis en el cual refieren resultados similares a los mencionados por Boundy E. En este estudio se observó una disminución del 41% del riesgo de mortalidad. Un subgrupo de pacientes fue analizado por peso al nacer; en los pacientes con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos hubo una disminución del 40% de riesgo de mortalidad, por lo tanto, concluye que el KMC es un método seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes prematuros, y agregan la eficacia demostrada por Boundy en el tratamiento de apnea del prematuro.<sup>67</sup>

La estimulación sensorial comprende varias estrategias implementadas a través de los sentidos de los neonatos, ya que se ha demostrado la presencia de receptores para la conducción de estímulos y producción consecuente de actividad excitatoria a nivel central, que logran estimular el centro respiratorio inmaduro.<sup>3, 35, 36</sup> El olfato, por ejemplo, es el primer sentido que se desarrolla en la vida intrauterina y su estimulación provoca respuestas en los neonatos, que van desde expresiones y movimientos faciales hasta cambios en la frecuencia respiratoria. Esta información ha impulsado la investigación en esta área, con el fin de proveer una medida no invasiva, sin efectos adversos, que beneficie a los neonatos con AOP, como los estudios que incluyen el aroma a vainilla.<sup>3, 35-37</sup> Entre estos encontramos el ensayo aleatorio controlado doble ciego realizado por Edraki et al. donde se encontró que el uso de solución de vainilla al 2% disminuye la frecuencia de episodios de apnea, y evidencian niveles más altos de saturación en el grupo que recibió esta intervención.

La estimulación táctil se realiza sobre las plantas de los pies y palmas de las manos, donde se encuentran los propioceptores que recogen el estímulo y llevan la información a nivel central. Se obtiene como respuesta movimientos en extremidades y músculos respiratorios, lo que favorece a los neonatos prematuros porque en ellos dichos movimientos son insuficientes. Los estudios revisados por Cramer et al. sobre esta terapia muestran resultados contradictorios, que varían dependiendo el diseño de estos: mencionan que existen diferentes formas de aplicar la estimulación táctil y falta evidencia científica sobre su efectividad. La vibratoria ha conseguido buenos resultados, al igual que la manual, y evidenciado alteraciones sobre la frecuencia respiratoria. Osborn D y Henderson-Smart D, en cambio, en su revisión describen el efecto de la estimulación táctil sobre la prevención de la apnea, incluso así no como un tratamiento de la AOP instaurada.<sup>15,38</sup>

La alta frecuencia de esta patología incrementa la investigación para los fármacos que ayuden a disminuir la incidencia y que, además, puedan utilizarse en el tratamiento de casos de AOP ya instaurada. Entre los más utilizados están las metilxantinas. Un grupo de fármacos que actúa de diversas maneras, aunque principalmente a través de la inhibición de los receptores de adenosina, como la cafeína, el fármaco más utilizado en la prevención y tratamiento de AOP. La cafeína se destaca debido a muchas características favorables para el área de neonatología, como su presentación oral e intravenosa, que poseen la misma disponibilidad plasmática. Además, su metabolismo hepático no se asocia a efectos adversos frecuentes, aunque el hígado prematuro es enzimáticamente inmaduro. Así mismo, es un fármaco aprobado por la FDA en el tratamiento de AOP, prevención de apnea postoperatoria, BDP, PDA y ROP. Finalmente, su dosificación única al día la hace más conveniente en la práctica clínica<sup>41,42,74</sup> En este mismo grupo se encuentra la teofilina que, a diferencia de la cafeína, se administra varias veces en el día y requiere un control sérico más estricto, lo que disminuye la inclinación por su uso además algunos ensayos clínicos aleatorizados como el de Arif Zulqarnian et al demuestran una menor efectividad en comparación con la cafeína. Su presentación está disponible vía oral e intravenosa. Esta última es la aminofilina, otro estimulante del SNC perteneciente a las metilxantinas y que también ha sido utilizado en el tratamiento de AOP, aunque con menos frecuencia, ya que el más utilizado es la cafeína.<sup>5,40,47,75</sup>

Entre todas las terapias, la más estudiada en esta patología y en neonatos prematuros es la cafeína. Existen estudios que comparan fármacos con mecanismo de acción similares y que han demostrado resultados diferentes. Shivakumar M, et al. en el año 2016 realizaron un estudio aleatorio controlado en el que demuestran menos episodios de apnea asociados al uso de cafeína en comparación a la aminofilina. En este estudio se reportó más episodios de taquicardia con el

uso de aminofilina administrada vía intravenosa, la cual es un complejo de teofilina y etilendiamina en proporción 2:1.<sup>69</sup>

La dosis de cafeína utilizada actualmente en AOP es de 20mg/kg/día como dosis carga y 10mg/kg/día como mantenimiento; sin embargo, existen estudios que han implementado dosis más altas de 40mg/kg/día como dosis carga y 20mg/kg/día, como el ensayo clínico aleatorio controlado realizado por Mohd A et al. en el año 2020. Este incluyó dos grupos de neonatos menores de 32 semanas. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el número de días y frecuencia de episodios de apnea en el grupo que recibió dosis mayores de cafeína frente al grupo con dosis menores. Se reportó mayor evidencia de taquicardia e hipertensión en el grupo con dosis altas de citrato de cafeína.<sup>70</sup>

Así mismo, Jin Cheng et al. en un metaanálisis publicado en el año 2018 —que incluyó un total de 13 artículos sobre dosis de altas de mantenimiento 20-10mg/kg/día en comparación con dosis bajas 5-10 mg/kg/día de citrato de cafeína para el tratamiento de AOP en neonatos menores de 37 semanas de edad gestacional— reporta que 2 de estos encontraron frecuencias de apnea significativamente menores en los neonatos que utilizaron dosis más altas de cafeína. Sin embargo, la incidencia de taquicardia fue significativamente mayor en el grupo que utilizó dosis altas de cafeína, aunque en otros efectos adversos no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, estas dosis altas podrían aumentar los efectos adversos a nivel cardiaco secundario a la taquicardia; además, no se conocen los efectos a largo plazo en el neurodesarrollo, por lo que aunque se considera que la intervención es efectiva, la evidencia disponibles es insuficiente para recomendar las dosis altas de citrato de cafeína en AOP.<sup>17</sup>

Se ha investigado otras patologías que se benefician de la administración de cafeína. Según Iranpour R, en un estudio publicado en el año 2022 sobre la efectividad de cafeína profiláctica en bebés con SDR que estaban bajo soporte ventilatorio con nCPAP, se redujo la duración media este. También disminuyó la incidencia de AOP, la duración media de la hospitalización en UCIN y la tasa de Hiv.<sup>72</sup> Otros estudios demuestran su efectividad en la prevención de PDA, ROP y reducción de la falla de extubación. Estos beneficios influyen en la elección del fármaco para su administración en la población pediátrica.<sup>42,44</sup>

Otro medicamento que se ha estudiado como terapia en AOP es el doxapram, un analéptico utilizado en AOP; sin embargo, no es el de primera línea y se ha implementado como coadyuvante a otros fármacos como la cafeína o, en casos de apnea refractaria, cafeína y CPAP. Actúa de manera distinta a la metilxantina al estimular el centro respiratorio a través de quimiorreceptores periféricos del cuerpo carotídeo y aórtico, que liberan catecolaminas y neurotransmisores para lograrlo.<sup>54,55</sup> Greze E, et al. en estudio del año 2016 en el que se

administró doxapram a neonatos menores de 37 semanas con diagnóstico de AOP, demostraron una disminución significativa de los episodios de apnea, sin la presencia de efectos adversos severos asociados al mismo. Sin embargo, Roseanne Vliegthart et al. en una revisión sistemática sobre la eficacia y la seguridad del doxapram para la AOP en menores de 34 semanas, encontraron disminución en la incidencia de apnea pero se observó efectos adversos a dosis altas como hipertensión, NEC, convulsiones, prolongación del QT e hipopotasemia. Por tanto, no se recomienda su uso de forma rutinaria. Si llega a usarse debe considerarse la dosis efectiva más baja posible y deben monitorizarse estrictamente los efectos adversos; sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para definir si incluir o no esta terapia y los estudios disponibles son controversiales con respecto a los efectos adversos. <sup>59,73</sup>

## CONCLUSIONES

La apnea del prematuro tiene una relación inversamente proporcional a la edad gestacional. Su incidencia es hasta un 99% en neonatos menores de 28 semanas y se reduce hasta un 85% en recién nacidos de 30 semanas y un 20% en mayores de 34 semanas. Los datos epidemiológicos sobre apnea del prematuro disponibles están desactualizados: el último registro corresponde al año 2010 a nivel latinoamericano. Así mismo, no se encuentran estudios sobre la incidencia de esta patología en Guatemala.

Entre las terapias utilizadas para la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos encontramos a las metilxantinas, de las cuales la cafeína tiene el mayor número de estudios y ensayos clínicos realizados. Esto se debe a que actualmente es la más utilizada por su conveniente presentación, eficacia demostrada y pocos efectos adversos relacionados con su uso. La dosis aprobada por la FDA son dosis carga de 20mg/kg/día y dosis de mantenimiento de 10mg/kg/día. Otra metilxantina ampliamente utilizada es la teofilina o aminofilina en su presentación intravenosa; sin embargo, se asocia con mayor frecuencia a efectos adversos que la cafeína, por lo que no es la primera elección. Un nuevo fármaco ha demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de esta patología: se trata del doxapram, un analéptico que estimula el centro respiratorio. Este fármaco aún no está aprobado por la FDA debido a que los estudios realizados presentan como limitante pocos pacientes intervenidos.

Las terapias no farmacológicas implementadas en la apnea del prematuro incluyen el método NIDCAP; sin embargo, aunque esta estrategia colabora en la detección de los signos de alarma de apnea del prematuro y beneficia el desarrollo estructural y funcional del cerebro, no existen estudios que demuestren beneficio directamente sobre esta patología. Otra alternativa a los fármacos que se ha considerado es el método madre canguro, una intervención que describe el apego del neonato a la madre inmediatamente este se encuentre clínicamente estable. Aunque no es una intervención estrictamente aplicada para la prevención y tratamiento de esta patología, ha demostrado en pocos estudios que mejora el desarrollo neurológico del paciente, favorece la lactancia materna a pecho y disminuye el riesgo de episodios de apnea de causa obstructiva.

La estimulación sensorial ha sido aplicada y estudiada en pocos casos para la prevención y tratamiento de esta condición. Se ha descrito intervenciones como masaje en las extremidades del recién nacido, así como la terapia olfatoria con vainilla, con lo cual se proporciona al neonato de una forma agradable un estímulo hacia el centro respiratorio, evita los episodios de apnea y disminuye su frecuencia.

Finalmente, el desarrollo y crecimiento adecuado del prematuro depende de todos los factores, incluido su micro y macroambiente durante la estancia en la unidad de cuidados

intensivos. Es por ello que los estímulos agresivos y dolorosos influyen en el resultado de todas las terapias y procedimientos utilizados en los neonatos, por lo que de suma importancia analizar su uso y modo de implementación para beneficio del paciente.

## RECOMENDACIONES

Los estudios y ensayos clínicos sobre las terapias no farmacológicas dirigidas al tratamiento de la apnea del prematuro son escasos. Los resultados de los pocos estudios disponibles sobre su efectividad son inconclusos y contradictorios, por lo que es necesaria la realización de más y nuevos estudios para ofrecer una alternativa efectiva y más segura a los neonatos prematuros.

Entre las terapias farmacológicas, la más utilizada es la cafeína, por su seguridad y eficacia en recién nacidos pretérmino; sin embargo, es necesario el estudio e implementación de terapias alternativas para los pacientes que no responden a este fármaco. Los profesionales de la salud deben conocer las terapias existentes para ofrecer otros tratamientos a estos pacientes.

Los nacimientos prematuros son prevenibles. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) debe mejorar las estrategias del control prenatal que favorezcan la disminución de los factores de riesgo que predisponen los partos prematuros, para así disminuir la incidencia de las complicaciones asociadas a la prematurez, como la apnea del prematuro.

Incentivar la investigación sobre datos epidemiológicos de las patologías asociadas a la prematurez, debido a que su incidencia es alta, sobre todo en países de ingresos bajos, y no se dispone de datos estadísticos actualizados hace más de 12 años. Se recomienda a futuros investigadores realizar trabajos de campo a nivel nacional para conocer la incidencia y factores de riesgo asociados a la prematurez en Guatemala, para brindar una atención adecuada y tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta patología.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol* [en línea]. 2021 [citado 3 Jul 2022]; 41(9): 2111–23. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-021-01010-z>
2. Eichenwald EC, Wattenberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Goldsmith J, et al. Apnea of prematurity. *Pediatrics* [en línea]. 2016 Ene 1 [citado 4 Jul 2022]; 137(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
3. Pergolizzi J, Kraus A, Magnusson P, Breve F, Mitchell K, Raffa R, et al. Treating apnea of prematurity. *Cureus* [en línea]. 2022 Ene [citado 1 Jul 2022];14(1):1–10. doi: 10.7759/cureus.21783
4. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: Suiza; 2018. [20 Jul 2022] Nacimientos prematuros [aprox 4] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
5. Rosero Zambrano TA. Estudio comparativo entre aminofilina y cafeína en el control de apneas y en el tiempo de permanencia con ventilación mecánica de recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas en el hospital general Enrique Garcés de Quito en 2017 y 2018. [tesis Pediatría en línea]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020. [citado 3 Jul 2022] Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/18398/TESIS%20%20DRA.%20TARYN%20ROSERO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Guyton AC, Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13 ed. Barcelona, España: Elsevier Inc; 2016. Capítulo 41. Regulación de la respiración; p. 539–543.
7. Saikia D, Mahanta B. Cardiovascular and respiratory physiology in children. *Indian J Anaesth* [en línea]. 2019 Sep [citado 4 Jul 2022]; 63(9): 690-697. Disponible en: [https://journals.lww.com/10.4103/ija.IJA\\_490\\_19](https://journals.lww.com/10.4103/ija.IJA_490_19)
8. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* [en línea]. 2014 Ene [citado 11 Jul 2022]; 168(3):250–257. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4371

9. Rivera Cerdas M. Apnea del Prematuro. Guías de práctica clínica [en línea]. Costa Rica: ACONE; 2020 [citado 23 Jul 2022]. Disponible en: <https://aconecr.com/wp-content/uploads/2020/06/Apnea-del-prematuro-.pdf>
10. Shawn KA. Enfermedades del aparato respiratorio. En: Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM. Nelson Tratado de Pediatría. 21 ed. Barcelona, España: Elsevier Inc; 2020: vol.1 p. 930–932.
11. Alhersh E, Abushanab D, Shaibi S, Badriyeh D. Caffeine for the treatment of apnea in the neonatal intensive care unit: A systematic overview of meta-analyses. *Pediatr Drugs* [en línea]. 2020 Jun [citado 23 Jul 2022]; 22(4):399–408. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40272-020-00404-4>
12. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. *PEDN* [en línea]. 2016 [citado 23 Jul 2022]; 57(5):408-412. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957216000048>
13. Salazar Veloz JM, Guevara Moreira DN, Dominguez Vera JE. Causas más frecuentes de amenaza de parto prematuro en el Hospital Universitario. *Reciamuc* [en línea]. 2021 Ene [citado 30 Jul 2022]; 5(1): 70-77. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/594>
14. Mendoza Tascón LA, Claros Benítez D, Mendoza Tascon LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev chil de obstet ginecol* [en línea]. 2016 Ago [citado 21 Jul 2022]; 81(4):330–342. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262016000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
15. Abdel Mageed ASA, Olama KA, Abdel Rahman SA, El-Gazzar HE. The effect of sensory stimulation on apnea of prematurity. *J Taibah Univ Med Sc* [en línea]. 2022 Abr 1 [citado 4 Jul 2022]; 17(2):311–319. doi:10.1016/J.JTUMED.2021.10.016
16. Wallenstein MB, Carmichael SL, Stevenson DK. Prematuridad y recién nacidos muertos. En: Gleason CA, Juul SE. Avery. Enfermedades del recién nacido. 10 ed. Barcelona, España: Elsevier Inc; 2018. p.78-81.
17. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res*

Inter [en línea]. 2018 Dic [citado 23 Jul 2022]; 2018: 1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9061234>

18. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* [en línea]. 2020 Oct 15 [citado 23 Jul 2022]; (10)1-43. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002271.pub3>
19. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* [en línea]. 2019 [citado 23 Jul 2022]; 115(4):432–450. doi: 10.1159/000499361
20. Rajendra Prasad A, Murki S. Noninvasive Respiratory Support in Neonates: A Review of Current Evidence and Practices. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2021 Jul [citado 23 Jul 2022]; 88(7):670–678. doi: 10.1007/s12098-021-03755-z
21. Firestone K, Horany B, de Leon-Belden L, Stein H. Nasal continuous positive airway pressure versus noninvasive NAVA in preterm neonates with apnea of prematurity: a pilot study with a novel approach. *J Perinat* [en línea]. 2020 Aug [citado 11 Jul 2022]; 40(8):1211–1215. doi: 10.1038/s41372-020-0661-x
22. Diblasi RM. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir Care* [en línea]. 2009 Sep [citado 23 Jul 2022]; 54(9):1209-1235. Disponible en: <https://rc.rcjournal.com/content/54/9/1209.short>
23. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int* [en línea]. 2019 [citado 13 Jul 2022]; 116:177-183. doi: 10.3238/arztebl.2019.0177
24. Ponce J, Jiménez M, Martínez J, Pabón M. Programa NIDCAP para el recién nacido prematuro, efectos a corto y largo plazo. Revisión bibliográfica. *Rev ROL Enferm* [en línea]. 2021 May 3 [citado 12 Jul 2022];44(11–12):736–750. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/357510251\\_Programa\\_NIDCAP\\_para\\_el\\_recien\\_nacido\\_prematuro\\_efectos\\_a\\_corto\\_y\\_largo\\_plazo\\_Revision\\_bibliografica](https://www.researchgate.net/publication/357510251_Programa_NIDCAP_para_el_recien_nacido_prematuro_efectos_a_corto_y_largo_plazo_Revision_bibliografica)
25. Tardáguila Rodríguez de Rivas L. Cuidados centrados en el desarrollo y la familia. Efectividad del NIDCAP. [trabajo de fin de grado en Enfermería]. España: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. Disponible en:

[https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/685180/tardaguila\\_rodriguez%20de%20rivas\\_luciatfg.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/685180/tardaguila_rodriguez%20de%20rivas_luciatfg.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

26. Barra L, Marín A, Coó S. Cuidados del desarrollo en recién nacidos prematuros: fundamentos y características principales. *Andes Pediatr* [en línea]. 2021 [citado 12 Jul 2022]; 92(1):131-137. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2695>
27. Klein V, Zores-Koenig C, Dillenseger L, Langlet C, Escande B, Astruc D, et al. Changes of infant and family centered care practices administered to extremely preterm infants during implementation of the NIDCAP program. *Front Pediatr* [en línea]. 2021 Sep 3 [citado 12 Jul 2022]; 9(718813):1-14. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.718813>
28. Acevedo Harillo D, Rico Becerra JI, Lopez Martínez A. La filosofía de los cuidados centrados en el desarrollo del recién nacido prematuro (NIDCAP): Una revisión de la literatura. *Enfermería Global* [en línea]. 2017 [citado 23 Jul 2022]; 16(4):577-589. doi: 10.6018/eglobal.16.4.263721
29. Gómez Martínez E, Barreda Martínez P. Tratamiento del recién nacido prematuro según el programa Newborn Individualized Developmental Care and Assessment (NIDCAP). *Cuest.fisioter* [en línea]. 2019 [citado 23 Jul 2022]; 48(2):133-148. Disponible en: <https://www.cuestionesdefisioterapia.es/es/2019/05/01/tratamiento-del-recien-nacido-prematuro-segun-el-programa-newborn-individualized-developmental-care-and-assessment-nidcap/>
30. Alvarez Garcia A. Sensibilidad y valor predictivo de la pauta de Observación del Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program para la detección de alteraciones en el neurodesarrollo del neonato prematuro. [tesis Doctorado Psicología Clínica en línea]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2014.[citado Jul 19 2022]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/284316/aag1de1.pdf?sequence=1>
31. Sánchez Mogrovejo P, Osejos Moreira D, Crespo Moreno A, Soria Garcés X. Análisis del método madre canguro en recién nacidos prematuros menores de 36 semanas y menores de 2500 gramos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco Obstétrico de Nueva Aurora “Luz Elena Arismendi y “Hospital Matilde Hidalgo de Procel” en el año 2018. *Rev Ecuat Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2022];19(1): 39–44. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996437/cientifica-sep-19-01-2018-40-45.pdf>

32. Mekonnen AG, Yehualashet SS, Bayleyegn AD. The effects of kangaroo mother care on the time to breastfeeding initiation among preterm and LBW infants: A meta-analysis of published studies. *Int Breastfeeding J* [en línea]. 2019 Feb 19 [citado 12 Jul 2022]; 14(1): 1-6. doi:<https://doi.org/10.1186/s13006-019-0206-0>
33. Arya S, Naburi H, Kawaza K, Newton S, Anyabolu CH, Bergman N, et al. Immediate “Kangaroo Mother Care” and survival of infants with low birth weight. *N Engl J Med* [en línea] 2021 [citado 12 Jul 2022]; 384:2028–2066. doi: 10.1056/NEJMoa2026486
34. MontealegrePomar A, Bohorquez A, Charpak N. Systematic review and meta-analysis suggest that Kangaroo position protects against apnoea of prematurity. *Acta Paediatr* [en línea]. 2020 Ene [citado 12 Jul 2022];119(2): 1–17. doi: [10.1111/apa.15161](https://doi.org/10.1111/apa.15161)
35. Muelbert M, Lin L, Bloomfield FH, Harding JE. Exposure to the smell and taste of milk to accelerate feeding in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2019 Jul 16 [citado 23 Jul 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013038.pub2>
36. Duchamp-Viret P, Nguyen HK, Maucort-Boulch D, Remonter L, Guyon A, Franco P, et al. Protocol of controlled odorant stimulation for reducing apnoeic episodes in premature newborns: a randomised open-label Latin-square study with independent evaluation of the main endpoint (PREMODEUR). *BMJ Open* [en línea]. 2021 [citado 23 Jul 2022]; 11(9):e047141. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34518252>
37. Edraki M, Pourpulad H, Kargar M, Pishva N, Zare N, Montaseri H. Olfactory Stimulation by Vanillin Prevents Apnea in Premature Newborn Infants. *Iran J Pediatr* [en línea]. 2013 Jun [citado 15 Jul 2022]; 23(3):261–268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684469/>
38. Cramer SJE, Dekker J, Dankelman J, Pauws SC, Hooper SB, te Pas AB. Effect of tactile stimulation on termination and prevention of apnea of prematurity: A systematic review. *Front Pediatr* [en línea]. 2018 Mar [citado 23 Jul 2022]; 6(45): 1-11. doi: 10.3389/fped.2018.00045
39. Cramer SJE, van Zanten HA, Boezaard M, Hoek PM, Dekker J, Hooper SB, et al. High variability in nurses’ tactile stimulation methods in response to apnoea of prematurity—A neonatal manikin study. *Acta Paediatr* [en línea]. 2021 Ago 31 [citado 13 Jul 2022];110:799–804. doi: 10.1111/apa.15564

40. Long JY, Guo HL, He X, Hu YH, Xia Y, Cheng R, et al. Caffeine for the pharmacological treatment of apnea of prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors. *Front Pharmacol* [en línea]. 2021 Jul 26 [citado 11 Jul 2022];12. doi: 10.3389/fphar.2021.681842
41. Williamson M, Poorun R, Hartley C. Apnoea of prematurity and neurodevelopmental outcomes: Current understanding and future prospects for research. *Front Pediatr* [en línea]. 2021 Oct 25 [citado Jul 2022];9(755677):1-9. doi: 10.3389/fped.2021.755677
42. Carrera Muiños S, Santillan Briceño V, Cordero González G, Yllescas Medrano E, Fernandez Carrocera L, Barrera Martínez PI, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos?. *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2015 [citado 17 Jul 2022]; 29(3):106-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.004>
43. Saini SS, Kumar P. Caffeine duration for apnea of prematurity: all bets are off! *Indian J Pediatr* [en línea]. 2021 Dec 11 [citado 18 Jul 2022]; 88(12):1169–1169. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03984-2>
44. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. *Children* [en línea]. 2019 Oct 24 [citado 4 Jul 2022];6(118):1-17. doi: 10.3390/children6110118
45. Engbers AGJ, Völler S, Poets CF, Knibbe CAJ, Reiss IKM, Koch BCP, et al. The pharmacokinetics of caffeine in preterm newborns: no Influence of doxapram but important maturation with age. *Neonatology* [en línea]. 2021 Mar 1 [citado 5 Jul 2022]; 118(1):106–13. doi:10.1159/000513413
46. Puia-Dumitrescu M, Smith PB, Zhao J, Soriano A, Payne EH, Harper B, et al. Dosing and safety of off-label use of caffeine citrate in premature infants. *J Pediatr* [en línea]. 2019 Ago [citado 2022 Jul 10]; 211:27–32. doi:10.1016/j.jpeds.2019.04.028.
47. Lin YC, Tan YL, Yen TA, Chen CY, Tsao PN, Chou HC. Specific premature groups have better benefits when treating apnea with caffeine than aminophylline/theophylline. *Front Pediatr* [en línea]. 2022 Feb 24 [citado 11 Jul 2022];10(817624):1-7. doi: 10.3389/fped.2022.817624
48. Barrera Quezada F. Guías de Práctica Clínica en Pediatría. Hospital Clínico San Borja Arriarán [en línea]. 8 ed. Santiago, Chile: Centro de asistencia e investigacion clinica pediatria; 2018 [citado 10 Jul 2022]. Disponible en:

[https://www.savnet.cl/revistas/guias\\_pcp\\_2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://www.savnet.cl/revistas/guias_pcp_2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf)

49. Faramarzi F, Shiran M, Rafati M, Farhadi R, Salehifar E, Nakhshab M. Prediction of pharmacokinetic values of two various dosages of caffeine in premature neonates with apnea. *Indian J Pharmacol* [en línea]. 2021 [citado 10 Jul 2022]; 53(2):108-114. Disponible en: <http://www.ijp-online.com/text.asp?2021/53/2/108/316952>
50. Jilani TN, Preuss CV, Sharma S. Theophylline [en línea]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022[citado 25 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>
51. Frymoyer A, Van Meurs KP, Drover DR, Klawitter J, Christians U, Chock VY. Theophylline dosing and pharmacokinetics for renal protection in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatric Research* [en línea]. 2020 Sep 12 [citado 11 Jul 2022];88(6):871–877. doi: 10.1038/s41390-020-01140-8
52. Abduljalil K, Gardner I, Jamei M. Application of a physiologically based pharmacokinetic approach to predict theophylline pharmacokinetics using virtual non-pregnant, pregnant, fetal, breast-feeding, and neonatal populations. *Front. Pedir* [en línea]. 2022 May [citado 22 Jul 2022]; 10:a840710. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840710>
53. Henderson Smart DJ, de Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2010 Dec 8 [citado 13 Jul 2022];(12):1-21. doi: [10.1002/14651858.CD000140.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000140.pub2)
54. de Waal CG, Hutten GJ, Kraaijenga JV, de Jongh FH, van Kaam AH. Doxapram treatment and diaphragmatic activity in preterm infants. *Neonatology* [en línea]. 2019 [citado 5 Jul 2022];115(1):85–88. doi: 10.1159/000493359
55. Cunningham KP, MacIntyre DE, Mathie A, Veale EL. Effects of the ventilatory stimulant, doxapram on human TASK-3 (KCNK9, K2P9.1) channels and TASK-1 (KCNK3, K2P3.1) channels. *Acta Physiol* [en línea]. 2020 Feb 1 [citado 11 Jul 2022];228(2):1-13. doi: 10.1111/apha.13361
56. Flint RB, Halbmeijer N, Meesters N, van Rosmalen J, Reiss I, Van Dijk M, et al. Retrospective study shows that doxapram therapy avoided the need for endotracheal intubation in most premature neonates. *Acta Pediatr Esp* [en línea]. 2017 May [citado 2022 Jul 8]; 106(5):733–9.

Disponible

en:

[https://www.researchgate.net/publication/313022612\\_Retrospective\\_study\\_shows\\_that\\_doxapram\\_therapy\\_avoided\\_the\\_need\\_for\\_endotracheal\\_intubation\\_in\\_most\\_premature\\_neonates](https://www.researchgate.net/publication/313022612_Retrospective_study_shows_that_doxapram_therapy_avoided_the_need_for_endotracheal_intubation_in_most_premature_neonates)

57. Kruszynski S, Stanaitis K, Brandes J, Poets CF, Koch H. Doxapram stimulates respiratory activity through distinct activation of neurons in the nucleus hypoglossus and the pre-bötzing complex. *J Neurophysiol* [en línea]. 2019 Apr [citado 27 Jul 2022]; 121(4):1102–1110. doi: 10.1152/jn.00304.2018
58. Poppe JA, Van Weteringen W, Völler S, Willemsen SP, Goos TG, Reiss IKM, et al. Use of continuous physiological monitor data to evaluate doxapram therapy in preterm infants. *Neonatology* [en línea]. 2020 Dec [citado 27 Jul 2022]; 117(4):438-445. doi:10.1159/000509269
59. Vliegenthart RJS, Ten Hove CH, Onland W, Van Kaam AHLC. Doxapram treatment for apnea of prematurity: a systematic review. *Neonatology* [en línea]. 2017 [citado 2022 Jul 4]; 111:162–71. doi: 10.1159/000448941
60. Poppe JA, van Weteringen W, Sebek LLG, Knibbe CAJ, Reiss IKM, Simons SHP, et al. Precision dosing of doxapram in preterm infants using continuous pharmacodynamic data and model-based pharmacokinetics: an illustrative case series. *Front Pharmacol* [en línea]. 2020 May 12 [citado 9 Jul 2022];11(665):1-11. doi: 10.3389/fphar.2020.00665
61. Chie I, Satoshi I, Yoshiteru O, Eiji K, Takuya T, Yutaka Y, et al. Effects of infant flow Bi-NCPAP on apnea of prematurity. *Pediatr Int* [en línea]. 2016 Jun [citado 18 Jul 2022]; 58(6):456–60. Disponible en: [https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/65832/1/PediatrInt58\\_456.pdf](https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/65832/1/PediatrInt58_456.pdf)
62. Bai XM, Bian J, Zhao YL, Zhang L, Darshana S, Lui ZJ. The application of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation in primary apnea of prematurity. *Turk J Pediatr* [en línea]. 2014 [citado 18 Jul 2022]; Disponible en: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=c2f71586-593e-44f6-8354-3703504ed1fb%40redis>
63. Martínez Martín E, Macarro Ruiz D, Manrique Tejedor J, Figuerol Caldero MI, Martínez Martín S. Evaluación del desarrollo y cuidado individualizado del RN (NIDCAP). *Metas enferm* [en línea]. 2015 Jun [citado 17 Jul 2022]; 20(5):50-57. Disponible en:

<https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=0736f58e-0392-4a61-b391-99ac2eccc756%40redis>

64. Amir K, Liron BL, Huda J, Gil D, Sholomit BD, Segal E, et al. Less is more: modern neonatology. *Rambam Maimonides Med J* [en línea]. 2018 Jul 30 [citado 19 Jul 2022];9(3):1-12. doi: 10.5041/rmmj.10344
65. Lars W, Mats E. Newborn individual development care and assessment program (NIDCAP): a systematic review of the literature. *Worldviews Evid Based Nurs* [en línea]. 2009 [citado 20 Jul 2022];6(2):54-69. doi: 10.1111/j.1741-6787.2009.00150.x
66. Boundy EO, Dastjerdi R, Spiegelman D, et al. Kangaroo mother care and neonatal outcomes: a meta-analysis. *J Pediatr* [en línea]. 2016 [citado 22 Jul 2022]; 137(1):1-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702019/>
67. Villanueva Uy MET, Van Haute MQ, Kasahara ES, De Leon Mendoza S. A meta-analysis on the effect of kangaroo mother care on preterm mortality. *Acta Med Philipp* [en línea]. 2021 Dec 21 [citado 20 Jul 2022]; 55(9):968–989. doi: 10.47895/amp.v55i9.3745
68. Osborn DA, Henderson Smart DJ. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev* [en línea]. 2002 Abr 22 [citado 18 Jul 2022]; (2):1-17. doi: 10.1002/14651858.CD000373
69. Shivakumar M, Jayashree P, Najih M, Simon Lewis LE, Ramesh BY, Kamath A, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine and aminophylline for apnea of prematurity in preterm ( $\leq 34$  weeks) neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* [en línea]. 2017 Feb [citado 15 Jul 2022]; 54:279-283. doi: 10.1007/s13312-017-1088-0
70. Mohd Kori AM, Van Rostenberghe H, Ibrahim NR, Yaacob NM, Nasir A. A randomized controlled trial comparing two doses of caffeine for apnoea in prematurity. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2021 Apr 23 [citado 15 Jul 2022];18(9):1–8. doi: 10.3390/ijerph18094509
71. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* [en línea]. 2018 Dec 24 [citado 17 Jul 2022];2018(9061234):1–11. doi: 10.1155/2018/9061234
72. Iranpour R, Armanian AM, Miladi N, Feizi A. Effect of prophylactic caffeine on noninvasive respiratory support in preterm neonates weighing 1250-2000 g: a randomized controlled trial.

Arch Iran Med [en línea]. 2022 Feb 1 [citado 21 Jul 2022];25(2):98–104. doi: 10.34172/aim.2022.16

73. Greze E, Benard M, Hamon I, Casper C, Haddad FE, Boutroy MJ, et al. Doxapram dosing for apnea of prematurity based on postmenstrual age and gender: a randomized controlled trial. Pediatric Drugs [en línea]. 2016 Dec 1 [citado 14 Jul 2022];18(6):443–449. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/307978920\\_Doxapram\\_Dosing\\_for\\_Apnea\\_of\\_Prematurity\\_Based\\_on\\_Postmenstrual\\_Age\\_and\\_Gender\\_A\\_Randomized\\_Controlled\\_Trial](https://www.researchgate.net/publication/307978920_Doxapram_Dosing_for_Apnea_of_Prematurity_Based_on_Postmenstrual_Age_and_Gender_A_Randomized_Controlled_Trial)
74. Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, Ch ZA. Comparison of caffeine versus theophylline for apnea of prematurity. Pak J Med Sci [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2022]; 35(1):113-116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408648/>
75. Rebentisch A, Kovey K, Denslow S. An evaluation of twice-daily dosing of caffeine for apnea of prematurity. J Pediatr Pharmacol Ther [en línea]. 2021 [citado 21 Jul 2022]; 26(3):253-257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021238/>

## ANEXOS

Tabla No.1 Términos de búsqueda para recién nacido prematuro y apnea.

| DeCS  | MeCS  | Calificadores                             | Conceptos relacionados                             | Operadores Lógicos  |
|-------|---|---|--|---|
| Apnea | "apnea"; "sleep apnea, newborn, primary"      | /drug therapy<br>/physiopathology         | "neonatal respiratory diseases"                    | <p><b>WITH:</b></p> <p>"apnea" WITH "newborn"</p> <p>"apnea" WITH "central"</p> <p>"apnea" WITH "primary"</p> <p><b>NOT:</b></p> <p>"apnea" NOT "adult"</p>                   |
| CPAP  | "CPAP"; "continuous positive airway pressure" | /adverse effects<br>/therapy<br>/benefits | "respiratory, artificial"; "ventilator mechanical" | <p><b>WITH:</b></p> <p>"CPAP" WITH "apnea"</p> <p>"CPAP" WITH "premature"</p> <p><b>NOT:</b></p> <p>"CPAP" NOT "adults"</p> <p>"CPAP" NOT "respiratory distress syndrome"</p> |

|                         |   |  |  |   |
|-------------------------|---|--|--|---|
| Recién nacido prematuro | “preterm infants”; “premature infant”; “premature”: “neonatal | /diagnosis<br>/risk group  | “premature”; “gestational age”; “low-birth-weight”               | <b>WITH:</b><br>“neonatal” WITH “preterm”<br>“preterm” WITH “infant”<br><br><b>NOT:</b><br>“neonatal” NOT “term”<br>“birth” NOT “term”            |
| Metilxantinas           | “methylxanthine”  | /therapeutic use<br>/administration and dosage                     | “caffeine”; “theophylline”                                       | <b>WITH:</b><br>“methylxanthine” WITH “apnea”<br><br><b>NOT:</b><br>“methylxanthine” NOT “adults”   |
| Doxapram                | “doxapram”  | /administration and dosage<br>/adverse effects<br>/therapeutic use | “respiratory system agents”; “central nervous system stimulants” | <b>WITH:</b><br>“doxapram” WITH “apnea” WITH “preterm”<br><br><b>AND:</b><br>“doxapram” AND “apnea”<br><br><b>NOT:</b><br>“doxapram” NOT “adults” |

|                      |                             |  |   |   |
|----------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Método Madre-Canguro | Kangaroo-Mother Care Method | /therapy<br>/treatment<br>/infant care | "premature";"low birth weight".                 | <p><b>WITH:</b></p> <p>"method" WITH "kangaroo"</p> <p>"method" WITH "kangaroo" WITH "NIDCAP"</p> <p><b>AND:</b></p> <p>"madre" AND "canguro"</p> <p><b>NOT:</b></p> <p>"method kangaroo" NOT "animals"</p> |
| Estimulación Táctil  | Tactile stimulation         | /therapy<br>/infant care               | "premature infants"; "neonatal intensive care". | <p><b>WITH:</b></p> <p>"tactile stimulation" WITH "apnoea"</p> <p><b>AND:</b></p> <p>"tactile stimulation" AND "premature"</p> <p><b>NOT:</b></p> <p>"tactile stimulation" NOT "children"</p>               |

**Fuente:** Elaboración propia según base de datos de Descriptores en Ciencias de la Salud de la Biblioteca Virtual en Salud.

Tabla 2. Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

| Tipo de estudio                           | Termino de búsqueda  | Número de estudios |
|---|--|--------------------|
| Todos los artículos                       | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 75                 |
| Revisiones                                | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 24                 |
| Corte transversal                         | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 1                  |
| Casos y controles                         | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 2                  |
| Cohorte                                   | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 5                  |
| Revisiones Sistemáticas                   | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 4                  |
| Metaanálisis                              | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 6                  |
| Ensayos clínicos con asignación aleatoria | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 12                 |
| Ensayos clínicos                          | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 10                 |
| Literatura Gris                           | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 4                  |

|                           |  |   |
|---------------------------|--|---|
| Guías de práctica clínica | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 3 |
| Tesis                     | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 2 |
| Página web                | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 1 |
| Artículo de opinión       | Apnea y prematuro [DeCs]<br>(APNEA) AND (PREMATURE) [MeSH] | 1 |

Fuente: Elaboración propia

Tabla No.3 Signos de autorregulación y de estrés organizados por subsistemas

| Subsistema      | Respuesta de autorregulación   | Respuesta de estrés   |
|-----------------|--|---|
| <i>Autónomo</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiración regular</li> <li>- Coloración de piel rosada</li> <li>- Funciones viscerales estables</li> <li>- Niveles de saturación de oxígeno normales</li> <li>- Ritmo cardiaco regular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiración irregular, lenta o rápida con algunas pausas</li> <li>- Coloración anormal; ictericia, rubicunda, grisácea, pálida, marmórea o cianótica</li> <li>- Náuseas, vómitos, ruidos gastrointestinales aumentados</li> <li>- Desaturaciones</li> <li>- Alteraciones del ritmo cardiaco</li> </ul> |

|                               |  |  |
|-------------------------------|--|--|
| <i>Motor</i>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Movimientos suaves de brazos piernas y tronco</li> <li>- Posición flexionada o recogida</li> <li>- Tono y postura relajados</li> <li>- Mano en la boca</li> <li>- Buen agarre</li> <li>- Sonrisa presente</li> <li>- Reflejo de búsqueda</li> <li>- Reflejo de succión</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensión o hipotonía de las extremidades</li> <li>- Posición arqueada</li> <li>- Separación de los dedos</li> <li>- Boca abierta</li> <li>- Bostezo</li> <li>- Movimientos con patrón continuo y desorganizados</li> </ul> |
| <i>Estado de conciencia</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueño robusto</li> <li>- Llanto robusto y rítmico</li> <li>- Auto tranquilización</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueño profundo</li> </ul>   |
| <i>Atención e interacción</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Succión</li> <li>- Sonrisa</li> <li>- Mirada</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Boca abierta</li> <li>- Bostezo</li> <li>- Movimiento de ojos sin contacto visual</li> </ul>  |

Fuente: adaptada de, Tardáguila Rodríguez de Rivas L.

## SIGLARIO

|                  |  |                   |   |
|------------------|--|-------------------|---|
| AOP              | Apnea of prematurity<br>Apnea del prematuro  | PaCO <sub>2</sub> | Presión parcial de dióxido de carbono                             |
| bCPAP            | Bubble continuous positive airway pressure   | PDA               | Persistencia del ductus arterioso                                 |
| BiCPAP           | Bilevel positive airway pressure   | PEEP              | Presión positiva al final de la expiración                        |
| CCD              | Cuidados centrados en el desarrollo  | PIC               | Presión intracraneal  |
| CPAP             | Continuous positive airway pressure<br>Presión positiva continua en la vía aérea             | PIP               | Presión inspiratoria pico   |
| dB               | Decibeles  | RCIU              | Restricción del crecimiento intrauterino                          |
| DBP              | Displasia broncopulmonar   | Re-NCPAP          | Presión positiva continua en las vías respiratorias nasal regular |
| ECA              | Ensayos clínicos aleatorizados   | RNMP              | Recién nacido muy prematuro                                       |
| EG               | Edad gestacional   | ROP               | Retinopatía del prematuro   |
| FC               | Frecuencia cardiaca  | SDR               | Síndrome de distrés respiratorio                                  |
| FDA              | Food and drug administration   | SNC               | Sistema nervioso central  |
| FiO <sub>2</sub> | Fracción de oxígeno inhalado   | sIMV              | Ventilación mandatoria intermitente                               |
| nCPAP            | Nasal continuous positive airway pressure<br>Presión positive continua en la vía aérea nasal | T                 | Temperatura corporal  |
| NEC              | Enterocolitis necrotizante   | TSD               | Teoría sinactiva  |

NIDCAP Neonatal individualized UCIN Unidad de cuidados intensivos  
developmental care and neonatales  
assessment program

OMS Organización mundial de la salud

# REGISTRO Y CONTROL DE REVISIONES DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN



Coordinación de Trabajos de  
Graduación COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas USAC



## Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 045\_22MCOGG

Modalidad: Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: Tratamiento de la apnea del prematuro en la unidad de cuidados intensivos

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Dr. Cesar Oswaldo García García

**Instrucciones:** En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

|                                | Nombre              | Tel. móvil | Correo electrónico                |
|--------------------------------|---------------------|------------|-----------------------------------|
| Asesor                         | Rosly Cruz Cruz     | 40962889   | roslycruz@hotmail.com             |
| Revisor                        | Carla Marina García | 57523915   | cgarcia2520@medicina.usac.edu.gt  |
| Co asesor (si fuera necesario) | Alejandro Córdoba   | 52012278   | acordoba2196@medicina.usac.edu.gt |

| Fecha de revisión | Constancia de revisión |         |   |
|-------------------|------------------------|---------|---|
|                   | Asesor                 | Revisor | Co asesor   |
| 27 abril 2022     |                        |         |   |
| 26 mayo 2022      |                        |         | DR. ALEJANDRO CORDOBA C.<br>Médico y Cirujano<br>Colegiado No. 2960 |
| 16 junio 2022     |                        |         | DR. ALEJANDRO CORDOBA C.<br>Médico y Cirujano<br>Colegiado No. 2960 |
| 28 julio 2022     |                        |         |   |



Coordinación de Trabajos de  
Graduación COIRAG  
Facultad de Ciencias Médicas USAC



|                |   |  |   |
|----------------|---|--|---|
| 1 agosto 2022  |  |  | DR. ALEJANDRO CORDOBA C.<br>Médico y Cirujano<br>Colegiado No. 2960 |
| 22 agosto 2022 |  | Dra. Carla M. García González<br>Anestesiología<br>Col. 10.275 |   |

# CARTAS OFICIALES

Guatemala, agosto 2 de 2022

Coordinación de trabajos de graduación (COTRAG)  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Por este medio hago constar que yo: Rosly Cruz Cruz, especialista en Pediatría y Neonatología, con número de colegiado activo 12371, he revisado y aprobado la monografía: Tratamiento de la apnea del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales, realizada por Karla María Oliva Adrover con número de identificación personal 3263896951014 y con registro estudiantil 201600862 y Zeidy Paola Ramírez López con con número de identificación personal 2992102860101 y con registro estudiantil 201500719, de tal manera pueda ser presentada ante COTRAG para su revisión.

Sin otro particular, agradeciendo su atención cordialmente:



Dra. Rosly Cruz Cruz  
Pediatría y Neonatóloga  
Col. 12371

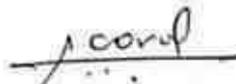
Dra. Rosly Cruz Cruz  
Jefa de la Unidad de Neonatología  
Hospital Roosevelt

Guatemala, agosto 2 de 2022

Coordinación de trabajos de graduación (COTRAG)  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Por este medio hago constar que yo Alejandro Córdoba Castañeda especialista en Pediatría, con número de colegiado activo 2960 he revisado y aprobado la monografía; Tratamiento de la apnea del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales, realizada por Karla María Oliva Adrover con número de identificación personal 3263896951014 y con registro estudiantil 201600862 y Zeidy Paola Ramirez López con con número de identificación personal 2992102860101 y con registro estudiantil 201500719, de tal manera pueda ser presentada ante COTRAG para su revisión.

Sin otro particular, agradeciendo su atención cordialmente:



Dr. Alejandro Córdoba Castañeda  
Jefe de Departamento Pediatría  
Hospital Roosevelt

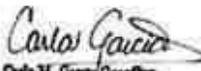
DR. ALEJANDRO CORDOBA C.  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 2960

Guatemala, agosto 2 de 2022

Coordinación de trabajos de graduación (COTRAG)  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Por este medio hago constar que yo: Carla Marina García González especialista en Anestesiología, con número de colegiado activo 10275 he revisado y aprobado la monografía: Tratamiento de la apnea del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales, realizada por Karla María Oliva Adrover con número de identificación personal 3263896951014 y con registro estudiantil 201600862 y Zeidy Paola Ramírez López con número de identificación personal 2992102860101 y con registro estudiantil 201500719, de tal manera pueda ser presentada ante COTRAG para su revisión.

Sin otro particular, agradeciendo su atención cordialmente:



Dra. Carla M. García González  
Anestesiología  
Céd. 10.275

Dra. Carla María García González  
M.Sc. Anestesia



# CARTA DE REVISION DE ASPECTOS GRAMATICALES

Guatemala, 16 de agosto de 2022

**Doctora**  
**Magda Francisca Velásquez**  
**Coordinación de Trabajos de Graduación**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Universidad de San Carlos de Guatemala**

Atentamente, hago constar que he efectuado la revisión de la monografía titulada *Tratamiento de la apnea del prematuro en las unidades de cuidados intensivos neonatales*, de las estudiantes Karla María Oliva Adrover y Zeidy Paola Ramírez López. Para los usos que a las interesadas convengan, extiendo y firmo en la fecha arriba indicada.



Nanci Franco Luin

Nanci Franco Luin  
Lic. en Letras  
Col. 8013



## REPORTE ANTIPLAGIO



# Informe del Detector de Plagio Viper

Monografía apnea prematuros plagio.docx **escaneado**  
2022

Porcentaje Total

**5%**

0.8%

Immature control of breathing and apnea of pr...  
<https://www.nature.com/articles/s41372-021-01010->

0.7%

Precision Dosing of Doxapram in Preterm Infa...  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.20>

0.3%

La filosofía de los cuidados centrados en el d...  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&f](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&f)

0.3%

ANÁLISIS DEL MÉTODO MADRE CANGUR...  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/05/996437/ci>

0.3%

The Pharmacokinetics of Caffeine in Preterm ...  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626528/>



Apnoea of Prematurity and Neurodevelopmen...  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573>



Developmental and family centered care. Effe...  
<https://1library.net/document/zwm473iq-developmer>



Protocol of controlled odorant stimulation for r...  
<https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e047141>



A Randomized Controlled Trial Comparing Tw...  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922783/>



High variability in nurses' tactile stimulation m...  
<https://research.monash.edu/en/publications/high-va>



Small-molecule modulators of mitochondrial c...  
<https://core.ac.uk/download/322786883.pdf>



The effects of kangaroo mother care on the ti...  
<https://0-internationalbreastfeedingjournal-biomedce>



Prediction of pharmacokinetic values of two v...

|      |   |
|------|---|
|      | <a href="https://www.up-online.com/article.asp?issn=0253-76">https://www.up-online.com/article.asp?issn=0253-76</a>   |
| 0.1% | Morbilidad y mortalidad por enfermedad de la ...<br><a href="http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view">http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view</a> |
| 0.1% | Gpc_completa_premat - Ministerio De Salud ...<br><a href="https://xdoc.mx/documents/gpccompletapremat-min">https://xdoc.mx/documents/gpccompletapremat-min</a>                        |
| 0.1% | Changes of Infant- and Family-Centered Care...<br><a href="https://www.sciencegate.app/document/10.3389/fpe">https://www.sciencegate.app/document/10.3389/fpe</a>                     |
| 0.1% | Cuestiones de Fisioterapia vol. 48 n. 2   Siido...<br><a href="https://siidon.guttmann.com/ar/cuestiones-fisioterapi">https://siidon.guttmann.com/ar/cuestiones-fisioterapi</a>       |
| 0.1% | Caffeine for the Treatment of Apnea in the Ne...<br><a href="https://www.academia.edu/55531068/Caffeine_for_t">https://www.academia.edu/55531068/Caffeine_for_t</a>                   |
| 0.1% | Doxapram Treatment and Diaphragmatic Acti...<br><a href="https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/p">https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/p</a>                     |
| 0.1% | Thieme E-Journals - American Journal of Peri...<br><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/a">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/a</a>                |

0.1%

Programa NIDCAP para el recién nacido pre...  
<https://aidon.guttmann.com/es/registro/programa-ni>

0.1%

Artículo de investigación  
<https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsmv/artic>

0.1%

Caffeine Duration for Apnea of Prematurity: Al...  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-021>

0.1%

Nasal continuous positive airway pressure ver...  
<https://www.nature.com/articles/s41372-020-0661-x>

0.1%

The Pharmacokinetics of Caffeine in Preterm ...  
<https://pure.eur.nl/en/publications/the-pharmacokine>

0.1%

Cuidados del desarrollo en recién nacidos pre...  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract)

0.1%

Acta Medica Philippina | ScienceGate  
<https://www.sciencegate.app/source/1252548807>

0.1%

Effectiveness of feeding supplementation in pr...  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-021>

-  Evaluación del desarrollo y cuidado individuali...  
<https://www.enfermera21.com/revistas/metas/articu>
-  Repositorio Institucional Universidad de Cuan...  
<https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/3>
-  Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los reci...  
<https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-repr>
-  Estimulación quinesiótica para la prevención ...  
<https://www.cochrane.org/es/CD000373/NEONATAI>
-  La filosofía de los cuidados centrados en el d...  
<https://revistas.um.es/global/articulo/view/263721/0>
-  Comparative efficacy and safety of caffeine a...  
<https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/co>
-  Non-Invasive Ventilation in Neonatology (15.0...  
<https://www.garzteblatt.de/int/archive/article/206023>
-  Epidemiología de la prematuridad, sus determi...  
<https://papersity.org/p/189350017/epidemiologia-de-l>



# CONSTANCIA DE REVISION DE REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Biblioteca y Centro de Documentación  
"Dr. Julio De León Méndez"



## Constancia provisional de revisión de referencias bibliográficas

Por este medio la Biblioteca y Centro de Documentación Doctor Julio de León Méndez hace constar que: \_\_\_\_\_ Karla María Oliva Adrover y \_\_\_\_\_ Zeidy Paola Ramírez López \_\_\_\_\_

Carnet: \_\_\_\_\_ 201600862, \_\_\_\_\_ 201500719 \_\_\_\_\_

Cui: \_\_\_\_\_ 3263896951014, \_\_\_\_\_ 2992102860101 \_\_\_\_\_

Tel.: \_\_\_\_\_ 30274933, \_\_\_\_\_ 31131758 \_\_\_\_\_

se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación con título: \_\_\_\_\_ TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO EN LAS

UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES \_\_\_\_\_

Fecha de revisión: 12 de agosto 2022

Grado a obtener: Médico y Cirujano

Asesor: Rosly Cruz Cruz

Revisor: Carla Marina García González

Nombre de la persona que revisó: \_\_\_\_\_ Rosa Alicia Espinoza \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Biblioteca y Centro de Documentación  
"Dr. Julio De León Méndez"



**Nota:** Al restablecerse la plataforma de la biblioteca nuevamente se hará la constancia oficial.