

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**USO DEL CITRATO DE CAFÉINA EN EL PACIENTE PREMATURO Y SUS
EFECTOS A LARGO PLAZO EN EL NEURODESARROLLO**

MONOGRAFÍA

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

Stephanie Anayr Tello Rodas

Jennifer Michelle Pablo España

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2022



**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. STEPHANIE ANAYR TELLO RODAS 201407256 2826802330101
2. JENNIFER MICHELLE PABLO ESPAÑA 201407637 3032157980108

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:

**USO DEL CITRATO DE CAFEÍNA EN EL PACIENTE PREMATURO
Y SUS EFECTOS A LARGO PLAZO EN EL NEURODESARROLLO**

Trabajo asesorado por la Dra. Ana Lucía Díez Recinos y revisado por el Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

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


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora


USAC
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-


Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano


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

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. STEPHANIE ANAYR TELLO RODAS 201407256 2826802330101
2. JENNIFER MICHELLE PABLO ESPAÑA 201407637 3032157980108

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

**USO DEL CITRATO DE CAFÉINA EN EL PACIENTE PREMATURO
Y SUS EFECTOS A LARGO PLAZO EN EL NEURODESARROLLO**

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

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Guatemala, 2 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. STEPHANIE ANAYR TELLO RODAS
2. JENNIFER MICHELLE PABLO ESPAÑA



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

**USO DEL CITRATO DE CAFÉINA EN EL PACIENTE PREMATURO
Y SUS EFECTOS A LARGO PLAZO EN EL NEURODESARROLLO**

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

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:

Dra. Ana Lucía Díez Recinos



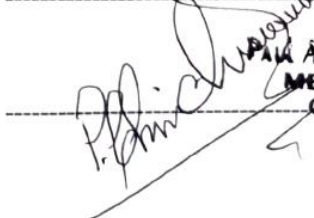
Ana Lucía Díez Recinos
Médico y Cirujano
Col. 14127

Revisor:

Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos

Registro de personal:

20100161



PAUL ANTULIO CHINCHILLA SANTOS
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado 3154

DEDICATORIA

En primer lugar, se la dedicamos a Dios porque a Él le debemos todo lo que tenemos y lo que somos.

A nuestras familias por ser una importante influencia a lo largo de nuestra carrera, dándonos el ejemplo de superación, humildad y perseverancia.

A todas las personas que han contribuido a nuestra formación personal y académica, gracias por estar y por su apoyo continuo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Dios por brindarnos sabiduría y perseverancia.

A nuestras familias por creer en nosotras, por su apoyo incondicional y brindarnos sus consejos.

A nuestra asesora, la Dra. Ana Lucía Díez y nuestro revisor, el Dr. Paul Chinchilla, por brindarnos todo su apoyo, conocimiento y experiencia en la realización de esta monografía.

A todos los profesionales de la salud que dedicaron su tiempo y conocimiento durante este largo camino.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

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

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Planteamiento del problema.....	v
Objetivos.....	vii
Métodos y técnicas	viii
 Contenido temático	
CAPÍTULO 1. Acciones farmacológicas del citrato de cafeína y el neurodesarrollo.....	1
CAPÍTULO 2. Beneficios y efectos adversos del uso del citrato de cafeína.....	11
CAPÍTULO 3. Criterios de uso y suspensión del tratamiento con citrato.....	23
CAPÍTULO 4. Análisis	30
 Conclusiones.....	 34
Recomendaciones.....	36
Referencias bibliográficas	37
Anexos	48
Siglarario.....	54

PRÓLOGO

Actualmente, la incidencia de partos prematuros en Guatemala, sigue siendo una de las principales causas de complicaciones clínicas en el recién nacido, principalmente los prematuros de bajo peso, que frecuentemente ameritan el uso de ventilación mecánica invasiva, presentan afecciones a nivel pulmonar, circulatorio y neurológico. Para disminuir diversas complicaciones, se han investigado diversas opciones terapéuticas poco invasivas, como el uso citrato de cafeína, el cual se ha convertido en el fármaco de elección en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Las autoras de esta monografía recabaron diversas fuentes bibliográficas a nivel internacional, detallando aspectos farmacológicos sobre el citrato de cafeína, efectos terapéuticos a corto y largo plazo y, sobre todo, profundizando en los beneficios en cuanto al neurodesarrollo, efectos adversos, impacto económico, dosificación y recomendaciones de su utilización en los recién nacidos.

El propósito de esta investigación es describir los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro, basados en diversos estudios a nivel mundial. Aún no existen estudios realizados en Guatemala, por lo que considero relevante emitir recomendaciones basadas en guías internacionales, con el objeto de ser una herramienta de ayuda para la práctica clínica, futuras investigaciones y la creación a futuro de una guía para el uso de citrato de cafeína en la población guatemalteca.

Dra. Ana Lucía Díez

INTRODUCCIÓN

El nacimiento de recién nacidos prematuros (RNPT) cada vez es más común a nivel global, aumentando su incidencia y con ello, las alteraciones a nivel neurológico, respiratorio y gastrointestinal; siendo el parto prematuro la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel neonatal.^{1, 30, 44} Debido a la carga sanitaria que representan los partos prematuros, es necesaria la prevención de las morbilidades relacionadas con la prematuridad, ya que se espera un aumento de niños con complicaciones respiratorias, particularmente en aquellos con patologías pulmonares crónicas. Para reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas con la prematuridad, así como las lesiones pulmonares, neurológicas y gastrointestinales, los médicos han encontrado un nuevo enfoque con técnicas de ventilación no invasivas desde los primeros minutos de vida.¹

Desde 1970, se ha prescrito el uso de las metilxantinas en bebés prematuros para prevenir la apnea del prematuro (AOP) y reducir la necesidad de soporte ventilatorio invasivo. De las metilxantinas, la cafeína es el fármaco de elección, siendo uno de los cinco tratamientos más recetados en neonatología, debido a su vida media más larga, su amplio rango terapéutico, menos efectos adversos, rentabilidad y menor necesidad de control a nivel plasmático, que la teofilina y la aminofilina.^{1,7} Una característica de la cafeína es ser un alcaloide y pertenecer a un grupo de xantinas trimetiladas.¹⁰ Se une competitivamente inhibiendo los receptores de adenosina A1 y A2A, estimulando el sistema nervioso central (SNC), aumenta la frecuencia respiratoria y volumen minuto, estimula los centros respiratorios y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar.⁷ Se conoce que la cafeína posee una presentación oral así como una intravenosa (IV). La dosis recomendada para la AOP aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) es de 20 mg/kg de peso utilizado como dosis de carga. Por vía oral, se recomienda administrar citrato de cafeína con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día de peso, por medio de una sonda nasogástrica. Sin embargo, en diversos estudios se ha evidenciado una menor incidencia de eventos adversos con la administración por vía intravenosa.⁴

El citrato de cafeína tiene una amplia gama de efectos terapéuticos, ya sea a corto o largo plazo. Cabe mencionar enfermedades como la apnea del prematuro (AOP), la displasia broncopulmonar (DBP), la persistencia del ductus arterioso (PDA), la retinopatía del prematuro (ROP) y los efectos en el neurodesarrollo y la neuroprotección; como se evidenció en el ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, *Caffeine for Apnea of Prematurity* (CAP), el cual tuvo un seguimiento de 11 años.²⁹

Debido a los largos períodos de apnea, el recién nacido prematuro puede llegar a presentar cianosis o bradicardia, llegando a requerir reanimación y el uso de ventilación mecánica. Además, estos episodios de apnea pueden llegar a causar daño neurológico, interrumpir la función gastrointestinal, y la función de otros órganos.³⁴ Entre los efectos neuroprotectores de la cafeína se encuentra la inhibición adenosinérgica de las neuronas inspiratorias en el tronco encefálico. También se menciona la disminución de las agresiones hipóxicas; un efecto antiinflamatorio neuroprotector contra la lesión de la sustancia blanca periventricular, aumento de la mielinización, promoción de proceso y maduración oligodendroglial, mejora la plasticidad neuronal a nivel de receptores de N-metil-D-aspirado, promueve la arborización en sustancia blanca expuesta a hipoxia, modula las actividades sinápticas, modifica las redes neuronales, reduce la ventriculomegalia y el riesgo de displasia broncopulmonar.^{1, 21} Se ha reportado una disminución de la incidencia de parálisis cerebral y un aumento en el puntaje de los índices de neurodesarrollo en los niños que recibieron tratamiento con cafeína.⁴

Un estudio de cohorte retrospectivo, el cual incluyó a 404 recién nacidos, dividido en dos grupos. En el primer grupo se utilizó presión nasal positiva continua y el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) al presentar una fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) mayor de 0.40 y una dificultad respiratoria severa. Mientras que en el segundo grupo el único requerimiento para utilizar la VMI fue que los lactantes necesitaran reanimación cardiopulmonar, luego de las primeras 72 horas del uso de VMI, se utilizó soporte no invasivo mediante uso de cafeína. En ambos grupos se utilizaron terapias adyuvantes no invasivas como la cafeína, el doxapram y la ventilación nasal; no obstante, en el segundo grupo se utilizaron con mayor frecuencia estas terapias adyuvantes. Se evidenció una tasa de parálisis cerebral y deficiencia visual o auditiva más baja en ambos grupos. Cabe mencionar que el hallazgo más importante en el segundo grupo, fue una reducción en los resultados de muerte o deterioro del neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida, en comparación con el primer grupo. Aún no está claro cómo el citrato de cafeína ha logrado reducir la discapacidad del neurodesarrollo, sin embargo, los resultados de este estudio se han atribuido a la reducción del uso de VMI y el uso prolongado de la cafeína.⁵²

En el ensayo CAP se demostró que además de los efectos ya mencionados, el uso a largo plazo del citrato de cafeína evidencia tasas reducidas de deterioro del neurodesarrollo a los 18 meses de edad postmenstrual (edad gestacional más las semanas de vida del recién nacido) en pacientes con alguna de las siguientes características: parálisis cerebral, retraso cognitivo, pérdida auditiva severa y ceguera bilateral. El resultado del seguimiento a los 11 años demostró de manera definitiva que el citrato de cafeína mejoró la función motora en comparación con los pacientes que recibieron placebo.⁵

Se han evidenciado múltiples beneficios del uso del citrato de cafeína a lo largo de los años, sin embargo, aún no se cuentan con estudios suficientes que evalúen los beneficios a largo plazo, respecto al neurodesarrollo de los neonatos prematuros. Por lo que la siguiente investigación pretende describir los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro, así como exponer los beneficios, efectos adversos y definir los criterios de uso y suspensión de tratamiento. En Guatemala la cafeína aún no ha sido utilizada como fármaco de elección en RNPT, por diversos factores, como el costo elevado y la falta de disponibilidad del citrato de cafeína en la presentación intravenosa. A causa de esto, actualmente no se cuenta con estudios, guías o protocolos en Guatemala respecto a la utilización de la cafeína en neonatos prematuros. La finalidad de esta investigación es brindar recomendaciones basadas en estudios internacionales respecto al uso del citrato de cafeína y ser una herramienta de apoyo para futuros estudios en la población guatemalteca.

El presente estudio es una monografía de compilación, de diseño descriptivo. Se realizó una investigación documental acerca de los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro, utilizando literatura actualizada, durante los últimos 10 años, sobre los temas relacionados con el citrato de cafeína y sus efectos a largo plazo. Se abarcan temas como la farmacocinética, farmacodinamia, efectos terapéuticos y adversos, dosificación, el impacto económico a nivel internacional y nacional. Para ello se empleó el uso de los descriptores -DeCS- y MeSH- y metabuscadores como PubMed, Google Scholar, SciELO, Cochrane y EBSCO, abarcando estudios de tipo observacional, analítico, transversal, descriptivos y comparativos, usando Mendeley como gestor bibliográfico. Para evitar complicaciones en los RNPT, es importante estar actualizados con las terapias farmacológicas y no farmacológicas, para disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Por lo que se invita al lector a enriquecer sus conocimientos, por medio de esta monografía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de nacimientos prematuros (<37 semanas de edad gestacional) ha ido en aumento a nivel mundial; así mismo, las complicaciones clínicas que comúnmente suelen presentarse en estos pacientes, sobre todo si presentan extremo bajo peso al nacer (peso <1,000 gr).¹ Según datos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) de zona 6, se reportan alrededor de 500 nacimientos cada mes, de los cuales 100 son prematuros con diversas afecciones de salud, 35 son ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales durante periodos de hasta 4 meses.² Los prematuros de extremo bajo peso, frecuentemente ameritan el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI), la cual se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones y compromiso neurológico.³ Para disminuir estas complicaciones, se ha investigado el uso de diversas estrategias menos invasivas con diferentes opciones farmacológicas, siendo el citrato de cafeína el fármaco de elección actualmente.¹

Se sabe que la cafeína actúa sobre los receptores de adenosina A1 y A2, los cuales están distribuidos en el cerebro, corazón, vasos sanguíneos, riñones, sistema respiratorio y el aparato gastrointestinal. La adenosina inhibe el SNC, principalmente durante los eventos de hipoxia. La cafeína bloquea los receptores de adenosina, estimulando así el centro respiratorio, incrementando la sensibilidad al dióxido de carbono (CO₂), induciendo la broncodilatación y mejorando la contractilidad del diafragma, lo que lleva a un incremento de la ventilación minuto, disminuyendo los eventos de hipoxia; dando resultados positivos en la reducción de la apnea del prematuro (AOP), displasia broncopulmonar (DBP), el uso de VMI, cierre del conducto arterioso permeable; mejorando los resultados neurológicos a largo plazo.^{1,4}

En un estudio realizado en 14 hospitales escuela en Canadá, Australia y el Reino Unido, se brindó tratamiento farmacológico con citrato de cafeína y placebo en un grupo aleatorio de pacientes prematuros, dando seguimiento a los casos durante 11 años. El uso de cafeína se asoció a un menor riesgo de deficiencia motora en niños de 11 años con muy bajo peso al nacer (MBPN); demostrando así que la terapia con citrato de cafeína en neonatos es eficaz y segura hasta la edad de escuela primaria.⁵ El citrato de cafeína es la metilxantina de elección debido a su eficacia y por su gama de efectos terapéuticos. Este fármaco ha sido utilizado por más de 40 años; sin embargo, en la última década ha sido aceptado de mejor manera, al conocer mejor sus efectos a corto y largo plazo.⁶

A pesar de su efectividad, en Guatemala la cafeína aún no se emplea como fármaco de elección en pacientes prematuros debido al costo y a la falta de acceso a la presentación intravenosa del fármaco. Por ello, no se cuenta con estudios, guías o protocolos establecidos en el país respecto al uso de la cafeína como tratamiento en neonatos prematuros. La presente investigación pretende detallar los beneficios terapéuticos del uso del citrato de cafeína en bebés prematuros y su relación con el neurodesarrollo a largo plazo. Las recomendaciones que se emitan con este estudio tienen el objeto de ser una herramienta para crear una guía a futuro, para la práctica clínica guatemalteca, según las recomendaciones internacionales respecto al uso del citrato de cafeína en pacientes prematuros.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro.

Objetivos Específicos:

1. Describir las acciones farmacológicas del citrato de cafeína y su relación en el neurodesarrollo en el paciente prematuro.
2. Exponer los beneficios y efectos adversos del uso del citrato de cafeína en prematuros.
3. Definir los criterios de uso y suspensión de tratamiento con citrato de cafeína en pacientes prematuros
4. Establecer recomendaciones para el uso del citrato de cafeína en pacientes prematuros.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Con el propósito de identificar la terminología y los calificadores que dieron acompañamiento a los descriptores para describir los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro, se utilizó la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual de Salud, se amplió así el uso de la terminología común y la búsqueda en distintos idiomas y se proporcionó un medio consistente para la recuperación de la información. También, se utilizó la *Medical Subject Headings* (MeSH) por la *National Library of Medicine* de Estados Unidos, utilizando los recursos de MEDLINE y PubMed por el *National Institute of Health* para descriptores y definiciones de terminología médica internacional. En la tabla 1 (ver anexo 1) se describen los parámetros de búsqueda utilizados en esta monografía.

Se realizó una monografía con un enfoque cualitativo, con diseño descriptivo, una investigación documental acerca de los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro, revisando artículos científicos relevantes, exponiéndolos e interrelacionando los diversos puntos de vista ofreciendo un panorama general del tema, (ver anexo 2). Para ello se utilizaron los descriptores DeCS y MeSH y metabuscadores como PubMed, Google Scholar, SciELO, Cochrane y EBSCO, abarcando estudios de tipo observacional analítico transversal, descriptivos y comparativos, utilizando Mendeley como gestor bibliográfico.

Para tener una literatura más actualizada sobre todos los temas a tratar en esta monografía, se incluyó toda aquella bibliografía en idioma español e inglés que fue publicada de enero 2011 a abril de 2021. La revisión preliminar de literatura realizada mostró una disponibilidad de al menos 3,113 artículos referentes a los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro encontrados por medio del DeCS y MeSH en distintas plataformas.

Esta monografía se desarrolló en cuatro capítulos, los cuales fueron divididos de la siguiente manera; Capítulo 1: Acciones farmacológicas del citrato de cafeína y sus efectos en el neurodesarrollo; Capítulo 2: Beneficios y efectos adversos del uso del citrato de cafeína en pacientes prematuros; Capítulo 3: Criterios de uso y suspensión del tratamiento con citrato de cafeína en pacientes prematuros; Capítulo 4: Análisis de información.

CAPÍTULO 1. ACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL CITRATO DE CAFEÍNA Y SUS EFECTOS EN EL NEURODESARROLLO

SUMARIO

- ✓ Farmacocinética
- ✓ Farmacodinamia
- ✓ Efectos de la cafeína en el neurodesarrollo y neuroprotección
- ✓ Presentación farmacológica

Las metilxantinas como terapia farmacológica se han utilizado principalmente para estimular la respiración, disminuyendo el número de episodios de apnea, así como la necesidad y duración de la ventilación mecánica invasiva en bebés prematuros. El citrato de cafeína es la metilxantina de elección por su valor terapéutico más amplio, siendo más efectiva que la teofilina o la aminofilina para estimular el sistema nervioso central (SNC) y respiratorio, además de tener una vida media más prolongada, más fácil de administrar, menor costo y menor necesidad de control a nivel del fármaco.^{1,7}

Entre los efectos farmacológicos más frecuentes de las metilxantinas se encuentra la estimulación del SNC, disminuyen el efecto depresivo sobre el disparo respiratorio que produce el oxígeno respirado y aumenta la sensibilidad al CO₂, lo que conlleva a una disminución de los eventos hipóxicos, entre otros efectos. Estimulan el esfuerzo respiratorio espontáneo, para reducir el número de crisis apnéicas y la asistencia respiratoria mecánica.⁸

En el presente capítulo se describen la farmacocinética, farmacodinamia, mecanismo de acción y presentación farmacológica del citrato de cafeína, así mismo la relación que conlleva en el neurodesarrollo de los pacientes prematuros.

1.1 Farmacocinética

La cafeína es un alcaloide vegetal derivado de la xantina, con una estructura similar a la adenosina, presente en más de 60 especies de plantas. Es considerada por algunos como una droga psicoactiva, barata y fácilmente disponible; consumida en el café, té negro, té verde, bebidas, como coadyuvante en algunos fármacos y empleada en cosméticos. Ha sido utilizada en la dieta humana durante miles de años, por sus efectos estimulantes y conductuales.^{9,10,11}

Friedlieb Ferdinand Runge es considerado como el padrino de la cafeína; fue quien la aisló por primera vez en 1820. La describe como una xantina trimetilada con sus compuestos estrechamente relacionados como la teobromina y la teofilina. Finalmente, en 1852-1919, Emil Fischer, químico alemán, quien recibió el Premio Nobel de Química, describió la estructura química de la cafeína. Químicamente, este alcaloide se relaciona con el metabolismo de los ácidos nucleicos, especialmente con las purinas, que son compuestos metabólicamente importantes. La cafeína contiene abundantes compuestos químicos, los cuales pueden llegar a causar o potenciar sus efectos, provocando resultados no deseados. Clínicamente, la cafeína es utilizada como un estimulante del SNC, siendo indicada como tratamiento de primera línea para tratar la AOP, en estos casos, es administrada por vía intravenosa bajo la forma de citrato de cafeína.^{12,13}

1.1.1 Absorción:

El citrato de cafeína oral se absorbe por vía gastrointestinal de forma rápida, sin sufrir casi el metabolismo de primer paso.⁷ La vía de administración, ya sea oral o intravenoso, no afecta a su farmacocinética, ya que la biodisponibilidad del fármaco es casi completa luego de ser administrada.¹ Llega rápidamente a nivel del líquido cefalorraquídeo y en menos de 1 hora al torrente sanguíneo sin acumularse, ni almacenarse en el organismo.^{1,14}

1.1.2 Distribución:

La concentración máxima a nivel del torrente sanguíneo tanto con la administración del fármaco por vía oral como con la vía intravenosa es similar y se alcanza entre treinta minutos a dos horas, con una biodisponibilidad casi completa y no se ve alterada por la alimentación concomitante.⁶

La cafeína, una vez es absorbida por la vía gastrointestinal, llega rápidamente a la circulación sanguínea y a su vez atraviesa la barrera hematoencefálica, alcanzando los mismos valores a nivel del líquido cefalorraquídeo.^{1,14}

En los recién nacidos, el citrato de cafeína se excreta principalmente sin cambios en la orina y el resto se metaboliza a través del sistema enzimático CYP1A2 a nivel hepático.⁷

1.1.3 Metabolismo:

El citrato de cafeína es metabolizado principalmente en el hígado por medio de enzimas como el CYP1A2, monooxigenasa microsomal del citocromo P450 y la enzima xantina oxidasa, las cuales maduran proporcionalmente con una mayor edad gestacional (EG), por lo que los bebés prematuros tienen un metabolismo más lento que en comparación

a los niños y adultos. La cafeína es acetilada por la N-acetiltransferasa, sin embargo, esta no se desarrolla por completo antes del año de edad, así mismo la 8-hidroxilación está ausente en los recién nacidos.^{7,6}

El proceso que predomina en el metabolismo de la cafeína en los RNPT es la N-desmetilación 1, 3 y principalmente 7. La vida media de la cafeína en los neonatos prematuros es larga, oscilando entre 65 h y 102 h.^{7,6}

Los recién nacidos tienen una capacidad limitada para metabolizar la cafeína.¹⁵ El metabolismo del citrato de cafeína dependerá de la madurez de las enzimas hepáticas producidas principalmente en el hígado, lo cual depende de la edad posnatal del recién nacido, independientemente del peso al nacer y edad gestacional, afectando la vida media a nivel plasmático del fármaco.¹

1.1.4 Eliminación:

En los recién nacidos, el mecanismo de excreción es en un 86% sin cambios en la orina y el resto se metaboliza por medio del sistema enzimático CYP1A2. A diferencia de los adultos, con una tasa de eliminación por vía renal del 4%. La tasa de eliminación es extremadamente lenta en bebés prematuros y a término, siendo 17 veces menor que en los adultos.^{7,6}

El aclaramiento se eleva de manera proporcional con el aumento de la edad posnatal, llegando a alcanzar una meseta a los 120 días; el volumen de distribución aumenta conforme la ganancia de peso del bebé. La vida media de la cafeína es prolongada, esta empieza a disminuir conforme el bebé cumple las 60 semanas de edad postconcepcional, llegando a alcanzar los valores de un adulto.^{7,6}

La eliminación de la cafeína por medio de la excreción renal en las primeras semanas de vida es más lenta en los RNPT y a término, en comparación con los niños o adultos, debido a la inmadurez del metabolismo hepático y renal. El aclaramiento de la cafeína dependerá de la EG, la edad postconcepcional, la nutrición parenteral y las comorbilidades, con valores que varían entre 0,08 y 0,13 ml/kg/min.¹ A pesar de que la eliminación de la cafeína es demasiado lenta en lactantes, la vida media de la eliminación se reduce gradualmente a medida que se prolonga el tratamiento con este fármaco.¹⁶

1.1.5 Vida Media:

Debido al metabolismo y a la excreción urinaria lenta del fármaco en los RNPT, la vida media sérica de la cafeína en estos pacientes es muy larga, oscila entre 40 y 230 h, siendo

17 veces mayor que la de los adultos.¹ Esto se mantiene incluso hasta las 38 semanas, hasta a alcanzar la madurez de la biotransformación hepática, la cual irá disminuyendo conforme avanza la edad postconcepcional, con una vida media de 2-4 horas a los 6 a 8 meses.^{1,6}

1.1.6 Interacciones farmacológicas:

El uso de cafeína y el metabolismo de la monooxigenasa del citocromo P450 hace aumentar la susceptibilidad de interactuar con otros fármacos que son un sustrato para inhibir o inducir dicha enzima hepática. Dentro de los medicamentos se encuentra el ketoconazol, fluconazol y la cimetidina, los cuales inhiben el metabolismo de la cafeína y, por lo tanto, se deben ajustar a una menor dosis mientras estos medicamentos se usan de forma concomitante. Medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína, el fenobarbital y difenilhidantoína, por otro lado, la eliminación es aumentada o el metabolismo de la cafeína es potenciado y se necesitará administrar dosis más elevadas.^{14,6}

Una de las formas de reducir la concentración de cafeína es por la inducción de su metabolismo. Entre los inductores, hay características sociodemográficas como el sexo masculino, así también diversos fármacos como el uso de rifampicina, benzodiazepinas, fenobarbital y omeprazol. Así mismo, los niveles de cafeína pueden aumentar al inhibir su metabolismo. Generalmente sucede en pacientes del sexo femenino con alguna hepatopatía, y con el uso de algunos medicamentos como antimicóticos, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, metilxantinas como teofilina, quinolonas y alopurinol.¹⁰

La interacción de algunos fármacos puede causar mayor efecto, así como la toxicidad de la cafeína, como lo son, las quinolonas, en especial el ciprofloxacino y ofloxacino, como el ketoconazol y fluvoxamina al inhibir la CYP1A2. La cafeína puede aumentar la absorción y la biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetilsalicílico y ergotamina. Al combinarse con teofilina puede reducir su eliminación. En otros casos, como con el uso de clozapina, la cafeína inhibe de forma competitiva su metabolismo, con la probabilidad de aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos adversos.¹⁰

1.2 Farmacodinamia

1.2.1 Mecanismo de Acción

Existen tres mecanismos de acción que explican las propiedades farmacológicas de la cafeína, los cuales son: 1) La inhibición de la fosfodiesterasa 2) La translocación de canales de calcio 3) El antagonismo contra el receptor de adenosina; el cual explica la mayor parte de

sus efectos sobre la actividad del SNC, así como el peristaltismo intestinal, respiración, la presión arterial, lipólisis, liberación de catecolaminas y liberación de renina.^{4,6}

El primer mecanismo descrito involucra a la fosfodiesterasa, una enzima que cataliza la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC), la cual es inhibida por la cafeína, lo que conduce a la estimulación del SNC.^{4,6}

El segundo mecanismo, la translocación de los canales de calcio. Los canales de calcio sensibles a rianodina, situados en los retículos endoplasmáticos y sarcoplasmáticos son activados por la cafeína, conduciendo a la liberación de calcio intracelular. Al contar con la concentración de cafeína necesaria para activar los canales de calcio, también provoca la homeostasis del calcio y la inhibición de los canales sensibles a la IP3.^{10,4}

Como tercer y último mecanismo de la cafeína, es el antagonismo contra el receptor de adenosina. La adenosina es un nucleósido de purina presente en el cerebro que aumenta con la inflamación. Se conocen cuatro receptores: A1, A2a, A2b y A3. Estos receptores tienen su efecto en el adenilato ciclasa, dando numerosos efectos.⁷ Esta metilxantina es un inhibidor específico de dos de estos receptores, el A1 Y A2a. Estos receptores tienen diferentes propiedades. El citrato de cafeína se une a los receptores de adenosina A1 y A2a. Al bloquear estos receptores con valores de constante de inhibición (K_i) de 44 y 44 mmol/l respectivamente.^{6,7} La activación del receptor A1 produce sedación, antinocicepción, efectos anticonvulsivos, bradicardia, vasoconstricción, broncoconstricción, antidiuresis y disminución de la filtración glomerular, así como un aumento de la sensibilidad a la insulina; se asocia con la inhibición de la adenilato ciclasa, inhibición de la liberación del transmisor, activación del canal de potasio y cambios en el recambio de fosfoinosítidos. La activación de los receptores A2a estimula el adenilato ciclasa y causa vasodilatación, broncodilatación, depresión respiratoria central y estimula las vías respiratorias periféricas, inhibición plaquetaria, disminución de la actividad locomotora e inmunosupresión.⁷

1.2.2 Acciones farmacológica

La cafeína estimula el centro respiratorio, sensibilizando a la hipercapnia, provocando un aumento en la frecuencia respiratoria media, así como del volumen tidal; mejorando así el flujo sanguíneo pulmonar, la sensibilidad al CO₂, función diafragmática y el patrón respiratorio.¹⁷ La cafeína abarca distintos efectos en los distintos sistemas del cuerpo, entre los cuales encontramos:

- Efectos en la función renal

Se conoce que las metilxantinas incrementan el flujo sanguíneo renal y la filtración en los glomérulos, induciendo a la diuresis. Se han realizado estudios que confirman el efecto diurético de la cafeína y también se menciona un aumento de la eliminación de creatinina y excreción urinaria de calcio. Diversas revisiones concluyeron que la cafeína estimula la diuresis leve, similar al estimulado por el agua. A dosis adecuadas, la cafeína no muestra cambios en las concentraciones de sodio, potasio, fósforo o calcio sérico.^{1,17,18} El efecto diurético ocurre por antagonizar los receptores de adenosina A1 y A2a.⁴

- Efectos respiratorios

Mejora la oxigenación aumentando la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂, disminuyendo así los niveles de hipoxia, mejorando la respuesta de la hipercapnia. Sin embargo, a nivel periférico, la cafeína posee efectos en la respiración, al bloquear los receptores de adenosina A2 en el cuerpo carotídeo.^{4,1}

A la cafeína se le ha atribuido específicamente propiedades como el aumento de la ventilación, del tono del músculo esquelético, del metabolismo y consumo de O₂, así mismo, la disminución de la fatiga del diafragma.¹⁹

- Efectos cardiovasculares

La cafeína genera un aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo con un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el corazón, produciendo taquicardia. Se ha evidenciado una variación en la frecuencia cardíaca luego de administrar metilxantinas en neonatos, con una intensidad notable en recién nacidos con alguna patología agregada. También produce una disminución en la resistencia vascular periférica, mejorando la perfusión de los órganos, pero debido a lo impredecible de la absorción y distribución se han producido efectos tóxicos a nivel cardiovascular y nervioso, por lo que actualmente no se emplea como un agente inotrópico.^{1,4}

- Efectos gastrointestinales

Hay un aumento de la secreción gástrica, así como la duración del reflujo gastroesofágico (RGE), una disminución de presión sobre el esfínter gastroesofágico y la disminución del flujo mesentérico, en los neonatos bajo tratamiento con cafeína, cuadro clínico que mejora luego de algunas semanas posteriores a la suspensión del tratamiento.¹

- Efectos sobre la inflamación

Los receptores de adenosina se encuentran en las células que intervienen en procesos inflamatorios y en células del sistema inmunitario, por lo que la cafeína modula las funciones de las células inmunitarias por el antagonismo de los receptores de adenosina.^{17,18} El bloqueo de estos receptores pueden generar dos efectos: 1) se puede producir un efecto proinflamatorio y 2) puede ocurrir un efecto antiinflamatorio; esto depende del tipo de receptor que se involucre.¹⁸

Se ha observado un efecto antiinflamatorio debido a la reducción de la interleucina-10 en sangre y aspirado traqueal luego de la administración de una dosis de cafeína. Sin embargo, se considera que los efectos de la cafeína sobre los procesos inflamatorios son dosis dependientes, ya que también se ha evidenciado una disminución de la interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), quienes actúan como citocinas proinflamatorias.¹⁸

- Efectos sobre el crecimiento y el metabolismo

Los neonatos prematuros de EG al nacimiento de entre 28 a 33 semanas, que han sido tratados con cafeína, evidencian un alto consumo de oxígeno y energía con una pobre ganancia de peso, lo cual se extiende durante las 4 semanas iniciales de tratamiento. Luego de las primeras 3 semanas bajo el uso de cafeína, se ha documentado un descenso de la velocidad de crecimiento. Sin embargo, según mediciones realizadas a los 18 y 21 meses, este efecto desapareció. El uso de la cafeína reduce la ganancia ponderal de una manera temporal.¹⁸

Hay un aumento del 5% al 15% en la tasa de metabolismo debido a la administración de cafeína. Este incremento del metabolismo se asocia al incremento en las concentraciones en sangre de ácidos grasos, glicerol y lactato. Otro de los posibles efectos de uso de la cafeína, es la disminución de la sensibilidad a la insulina y el deterioro de la tolerancia a la glucosa, reportando hallazgos no consistentes para los niveles séricos de glucosa; se cree que es resultado del aumento de adrenalina en plasma.¹⁸

- Efectos en el sistema nervioso central

La velocidad del flujo cerebral se encuentra disminuido, asociándose al riesgo de hemorragia o leucomalacia periventricular con dosis elevadas.¹

- Otros efectos

Puede generar efectos antidepresivos, ansiolíticos, neuroprotector y mejora la función cognitiva. El bloqueo del receptor A2a de la adenosina puede ayudar a la prevención de la cirrosis hepática.⁴

1.3 Efectos de la cafeína en el neurodesarrollo y neuroprotección

Se han reportado cambios dopaminérgicos en seres humanos y animales tras la exposición a la cafeína. En el 2018, Manalo y Medina sugirieron que estos efectos se pueden deber a la modulación de los receptores A de la adenosina y también inducen efectos protectores contra la pérdida neuronal dopaminérgica. Se ha reportado que la cafeína atenúa ciertas enfermedades neurológicas por medio de la modulación de las vías dopaminérgicas.¹⁸

También se ha evidenciado que la cafeína puede modular el sistema glutamatérgico en diferentes regiones del cerebro. En el 2014, John et al y en el 2002 Solinas et al. Reportaron que la exposición a la cafeína aumenta las concentraciones de glutamato. La cafeína también induce varios efectos en los receptores GABAérgicos.¹⁸

De las 24 a las 40 semanas de gestación, se da lugar a múltiples eventos críticos para el desarrollo del cerebro, incluyendo el crecimiento axonal y de la subplaca cerebral, la diferenciación de oligodendrocitos premielinizantes y proliferación y migración de las neuronas GABAérgicas del ácido γ -aminobutírico. Estos procesos son demasiado vulnerables a factores patogénicos, como eventos hemorrágicos, eventos hipóxico-isquémicos e inflamación; los cuales pueden ser exacerbados por factores ambientales, como la exposición durante la estadía en la UCIN y la malnutrición.¹⁷

Como se mencionó anteriormente, la cafeína actúa en los receptores de adenosina, ejerciendo distintos efectos a nivel cerebral conforme la edad del paciente. Durante el período neonatal, su liberación causa lesiones sobre la materia blanca periventricular, asociado a una disminución en la mielinización debido a una alteración en la maduración de los oligodendrocitos. En los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con cafeína, se ha evidenciado un efecto neuroprotector.⁴ Los eventos de hipoxemia intermitente son frecuentes en los recién nacidos extremadamente prematuros, lo que se relaciona con malos resultados, ROP, sibilancias, DBP, retrasos cognitivos o del lenguaje y deterioro motor.²⁰

El efecto neuroprotector de la cafeína actúa de diversas formas, como la inhibición adenosinérgica de las neuronas inspiratorias en el tronco encefálico, ya que es un inhibidor no selectivo de los receptores de adenosina A2 y A1 en el cerebro y quimiorreceptor periférico. Disminuye las agresiones hipóxicas; evidenciado ser fármaco antiinflamatorio neuroprotector

contra la lesión de la sustancia blanca periventricular, aumento de la mielinización, promoción de proceso y maduración oligodendroglial, mejora la plasticidad neuronal a nivel de receptores de N-metil-D-aspirado, promueve la arborización en sustancia blanca expuesta a hipoxia, modula las actividades sinápticas, modifica las redes neuronales, reduce la ventriculomegalia y el riesgo de BPD.^{1,21}

Varios estudios han demostrado el papel neuroprotector de la cafeína, revelando una disminución en la incidencia de parálisis cerebral y un aumento del puntaje en los índices de neurodesarrollo.⁴ Se ha evidenciado que una dosis única de cafeína después del evento hipóxico isquémico lleva a la neuroprotección, la inmunomodulación y la recuperación funcional parcial.²²

En un estudio realizado en ratones recién nacidos, se demostró que la cafeína protege su cerebro después de eventos de hipoxia isquémica, evidenciando disminución de la atrofia cerebral y el comportamiento de las ratas en la activación de la función motora en pruebas de campo abierto. Lo que confirma las propiedades neuroprotectoras de la cafeína reportada en humanos. Tal estudio refiere que una manera potencial de administrar la cafeína sería por medio de la lactancia materna, ya que se ha evidenciado que la ingesta materna continua de cafeína en el período prenatal reduce el daño cerebral después de eventos hipóxico-isquémicos en ratas bebés.²³

En el 2010, Supcun demostró, por medio de estudios de electroencefalograma de amplitud integrada, que la cafeína aumenta la actividad neuronal cortical de los RNPT; sin embargo, no evidenció su papel neuroprotector. Schmidt y colaboradores demostraron que el uso de cafeína no disminuye las lesiones cerebrales diagnosticadas por ultrasonido, de las cuales destacan ecodensidades parenquimatosas, leucomalacia quística periventricular, dilatación ventricular y hemorragia ventricular.⁴

El uso de VMI prolongada es un factor de riesgo primordial en el resultado del desarrollo neurológico. Más recientemente, en estudios realizados con terapia prolongada con cafeína se ha evidenciado que reduce los eventos hipóxicos recurrentes en los bebés prematuros. Entre los efectos favorables se encuentra la estabilización hemodinámica, sistémica y cerebral, y su capacidad para mitigar la depresión respiratoria hipóxica, pudiendo influir en la neuroprotección. Los beneficios en cuanto la administración dentro de las 48 a 72 horas posteriores al nacimiento, la menor necesidad de tratamiento médico y quirúrgico del conducto arterioso permeable ha demostrado que la cafeína puede estabilizar las fluctuaciones en la presión arterial sistémica. Así mismo estabiliza el flujo sanguíneo cerebral mejorando la saturación de oxígeno y autorregulación cerebral, lo cual beneficia neurológicamente a los bebés prematuros. Diversos estudios han vinculado los beneficios

cardiovasculares con la fisiología cerebral y las alteraciones estructurales del cerebro para describir los efectos neuroprotectores de la cafeína.¹²

Además, los efectos neuroprotectores de la cafeína pueden estar relacionados con el ion calcio y/o la proteína de unión al elemento sensible al monofosfato de adenosina cíclica, la cual media la transcripción de genes esenciales como el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro, implicado en la supervivencia y maduración de las neuronas en desarrollo.²¹ Aún no está claro cómo el uso de citrato de cafeína como terapia temprana y uso prolongado en los pacientes prematuros conduce a buenos resultados. Se piensa que la estabilización hemodinámica disminuye el riesgo de lesión neurológica, al mejorar el gasto cardíaco y la presión arterial en estos pacientes; así mismo un mayor crecimiento de dendritas y espinas neurales.¹

1.4 Presentación Farmacológica:

La cafeína se encuentra disponible como citrato de cafeína, la cual se puede adquirir en formulaciones orales e inyectables. Anteriormente, también estaba disponible como una inyección intramuscular de benzoato de cafeína. Sin embargo, en vista del desplazamiento de la bilirrubina de los sitios de unión de la albúmina en los recién nacidos, esta presentación ha perdido popularidad.⁶

La presentación endovenosa se encuentra a la venta en Latinoamérica en dosis para adultos (250 mg/ml), lo cual dificulta obtener la dosis neonatal al tener que diluirlas, aumentando el riesgo de error e incorrecta dilución. El excipiente contenido en estos productos es el benzoato de sodio. La literatura refiere que no debe administrarse a recién nacidos por su unión firme a la albúmina, lo cual desplaza a la bilirrubina, aumentando la bilirrubina libre, llegando a provocar ictericia; aumentando el riesgo de convulsiones, hemorragia intraventricular y kernicterus. En el año 2007, un grupo de profesionales farmacéuticos, se propuso investigar y crear una preparación de cafeína IV libre de benzoato de sodio.¹⁴

CAPÍTULO 2. BENEFICIOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL USO DEL CITRATO DE CAFEÍNA

SUMARIO

- ✓ Efectos terapéuticos
- ✓ Efectos adversos
- ✓ Beneficios en la economía guatemalteca

Los partos prematuros ocurren antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG). A nivel mundial, se estima que 15 millones de bebés nacen de manera prematura, lo cual contribuye a más de un tercio de las muertes neonatales anuales a nivel global.²⁴ La prematuridad se sigue considerando como la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en el mundo, representando una carga importante para la salud mundial.²⁵ La EG inmadura afecta una variedad de sistemas de órganos, aumentando el riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico, respiratorias y complicaciones gastrointestinales.²⁶

Las tasas de mortalidad infantil en Guatemala han disminuido en los últimos treinta y ocho años, siendo el nacimiento prematuro una de las primeras diez causas de mortalidad infantil, con un 4.46%. En la tesis de *morbilidad y mortalidad de prematuros* se menciona un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, la cual reporta una incidencia del 9.6% de partos prematuros, evidenciando tasas similares en países desarrollados, así como en países en vía de desarrollo, con una tasa del 9% en 11 países de Latinoamérica. Por lo que la prematuridad debería ser una prioridad de salud debido a su prevalencia y complicaciones que conlleva, como el uso frecuente de ventilación mecánica invasiva (VMI), asociado a un mayor riesgo de infecciones y compromiso neurológico, así mismo generando un mayor impacto económico.^{3,27,28}

En el presente capítulo se describen los efectos terapéuticos a corto plazo y a largo plazo de la cafeína sobre los RNPT, así como los efectos adversos y los beneficios que representa en la economía guatemalteca.

2.1 Efectos terapéuticos:

2.1.1 Corto plazo

- **Apnea del prematuro (AOP)**

La AOP se define como el cese de la respiración por 20 segundos o más, en los neonatos; o como una causa respiratoria acompañada de bradicardia (<100 latidos por minuto), cianosis, o palidez. Se puede clasificar la apnea del prematuro en tres: central, obstructiva o mixta, presentándose entre un 50-60%, de las cuales un 40% son de origen central, 10% obstructiva y 50% mixta. Es un problema frecuente en los RNPT, especialmente en los extremadamente prematuros. Su incidencia varía; sin embargo, está inversamente relacionada con la edad gestacional. Si bien la incidencia es del 10% en neonatos mayores de 34 semanas de gestación, en los neonatos que nacen entre las 30 a 34 semanas de gestación, la incidencia va del 20 al 85%. El 95% de los nacidos con extremadamente bajo peso (peso menor a 1,000 g) son reportados con AOP.^{29,30,31,32}

La incidencia de AOP aumenta mientras la EG es menor, con un promedio del 7% de neonatos entre las semanas 34 a 35, a un 1% de neonatos nacidos antes de las 29 semanas de EG.³³

Largos períodos de apnea pueden ocasionar cianosis o bradicardia, llegando a requerir reanimación del recién nacido, además, pueden llegar a causar daño cerebral, interrumpir la función intestinal, entre otros órganos. En combinación con la hipoxemia, se han evidenciado anomalías electroencefalográficas y leucomalacia (lesión que afecta el tejido cerebral), conduciendo a dificultades en el comportamiento neurológico.^{34,35}

La frecuencia y duración de los episodios de apnea puede disminuir debido a varias intervenciones. Entre estas intervenciones respiratorias se incluye la presión positiva continua en las vías respiratorias y terapias farmacológicas, como metilxantinas, siendo la más importante la cafeína, las cuales han sido utilizadas durante más de 40 años (Gentle et al., 2018).^{29, 35, 36}

El pilar de la terapia farmacológica para la AOP son las metilxantinas. Predominantemente, son dos las metilxantinas utilizadas, el citrato de cafeína y la teofilina, las cuales tienen una eficacia similar.²⁵ No obstante, la literatura indica que la metilxantina de elección es la cafeína, debido a su eficacia, mejor tolerabilidad y mayor índice terapéutico, así como por tener una vida media más prolongada y menos efectos adversos; convirtiéndola en el fármaco de elección en las UCIN en los últimos 40 años.^{29,31,37,38,39}

La eficacia y seguridad de la cafeína se demostró en el 2006, a través del ensayo CAP, un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. “En el ensayo CAP, los RNPT con MBPN se aleatorizaron para recibir placebo o citrato de cafeína a una dosis de carga de 20 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 h que podría incrementarse a 10 mg/kg/24 h para apnea persistente.”²⁹

Además, en pequeños estudios aleatorizados, se ha demostrado que la cafeína puede prevenir la apnea postoperatoria y los episodios de desaturación de oxígeno en RNPT, luego de ser sometidos a anestesia general, sin embargo, en vista del pequeño número de lactantes estudiados, se recomienda administrar el citrato de cafeína con cautela.⁴⁰

- **Displasia broncopulmonar (DBP)**

Hace más de 50 años, Northway y colegas describieron la enfermedad pulmonar crónica en RNPT, expuestos a ventilación mecánica prolongada, con uso de altas concentraciones de oxígeno y la llamaron “Displasia Broncopulmonar” (DBP).⁴¹

La ventilación mecánica causa lesiones en el pulmón por medio de diferentes traumas, esta lesión pulmonar es, generalmente, la mayor causa de DBP.⁴² La BDP se caracteriza por una dependencia de O₂ a los 28 días postnatales, lo que genera cambios estructurales en la formación de alvéolos y arterias del tejido pulmonar. En los RNPT menores de las 32 semanas, esta patología se presenta entre el 25 y el 40% de los casos debido a múltiples factores, entre los cuales están involucrados la prematuridad, persistencia del conducto arterioso, procesos inflamatorios, el desarrollo de distrés respiratorio, el bajo peso al nacer, el factor genético y el uso de VMI.^{43,44}

El citrato de cafeína es utilizado en el tratamiento de la AOP, ya que estimula el centro respiratorio, causando broncodilatación y aumento de la ventilación minuto en los eventos de hipoxia. El uso de la cafeína disminuye la incidencia de DBP en recién nacidos con MBPN y favorece la supervivencia sin provocar discapacidad neurológica.⁴⁵

La inhibición de los receptores de adenosina A2, modulan la permeabilidad capilar, la inflamación y remodelación pulmonar; dando resultado un efecto protector sobre la DBP. Además, a nivel pulmonar aumenta la función de los centros respiratorios y la actividad diafragmática.⁴

Otro efecto de la cafeína es relajación del músculo liso bronquial y una mejor contractibilidad del músculo esquelético. Zainab demostró que la función de los músculos respiratorios aumenta con el uso de cafeína, mejorando de forma temprana el destete de la VMI.⁴ Los hallazgos del estudio de Alur et al, que evaluó las concentraciones de cafeína en

suelo, indican que las concentraciones más altas se asocian con una incidencia reducida de enfermedad pulmonar crónica, que incluía DBP.⁴⁶

- **Persistencia del Conducto Arterioso (PDA)**

La Persistencia de Conducto Arterioso (PDA), es una condición clínica común en RNPT. Los recién nacidos con DA tienen un gran riesgo de presentar varias morbilidades como la displasia broncopulmonar, disminución de la perfusión de órganos y la muerte.⁴⁷

La PDA ocurre en el 2 a 5% de neonatos antes de las 32 semanas de EG, y cerca del 60% antes de las 29 semanas de EG.⁴⁸ Al cuarto día tras el nacimiento, el conducto arterioso permanece permeable en 10% de los recién nacidos entre 3 a 37 semanas de EG, 8% en aquellos nacidos entre las 25 a 28 semanas y un 9 % en aquellos nacidos a las 24 semanas.⁴⁹ En un estudio realizado en Corea del Sur, en 25 RNPT con PDA, el gasto ventricular izquierdo disminuyó progresivamente durante 4 horas después de la carga de cafeína. El flujo de la vena cava superior (VCS) disminuyó y el flujo de derivación ductal aumentó a la hora y luego se recuperó a las 4 horas a los valores iniciales. El diámetro del PDA disminuyó significativamente solo 4 horas después de la carga de cafeína.⁵⁰ Se ha encontrado que la cafeína tiene efectos favorables en los bebés prematuros con PDA. Se observó una menor incidencia de fracaso de la extubación y displasia broncopulmonar y una necesidad reducida de tratamiento quirúrgico, en comparación con los bebés prematuros que no lo tenían. “En un metaanálisis reciente, de 5 estudios de cohortes, la terapia temprana con cafeína dentro de los 3 días de vida se asoció con una disminución del 29 % en la incidencia de PDA y una disminución del 59 % en el PDA que requirió tratamiento quirúrgico para su cierre.”⁵⁰

El efecto benéfico de la cafeína sobre el cierre del conducto arterioso se enfoca en el papel antagónico sobre las prostaglandinas y en su efecto diurético.⁴

- **Transición al soporte ventilatorio no invasivo**

La terapia con cafeína facilita la transición a la asistencia respiratoria no invasiva en los RNPT bajo VMI. Al administrar la cafeína cerca del momento de la extubación, los bebés prematuros han demostrado una reducción significativa en el fracaso de la extubación en un período de una semana.⁵¹

Se ha documentado que el uso de dosis altas de cafeína en periodos de periextubación son más efectivos para prevenir la AOP y reducción del destete temprano de la VMI. “Un ensayo aleatorizado de tres regímenes diferentes de dosis de mantenimiento de citrato de cafeína (3, 15 y 30 mg/kg) para el manejo de periextubación de 127 bebés nacidos con menos

de 32 semanas de gestación reveló una apnea significativamente menor en los dos grupos de dosis más alta en comparación con el grupo de dosis más baja.”⁵¹

2.1.2 Largo plazo

- **Neurodesarrollo**

Se realizó un estudio de seguimiento en 14 hospitales escuela en Canadá, Australia y el Reino Unido, desde el 7 de mayo de 2011 hasta el 27 de mayo de 2016, de niños que se habían inscrito en el grupo aleatorizado de placebo y cafeína controlada para la apnea del prematuro entre el 11 de octubre de 1999 y el 22 de octubre de 2004. Fueron elegidos un total de 1202 niños cuyo peso al nacer variaba entre 500 a 1250 g.⁵

En el resultado primario del estudio inicial, la cafeína demostró reducir las tasas de muerte antes de una edad corregida de 18 meses o la supervivencia con al menos 1 de los factores de riesgo predominantes en estos pacientes, los cuales eran: parálisis cerebral, retraso cognitivo, pérdida auditiva severa y ceguera bilateral. A una edad corregida de 5 años, la cafeína ya no mostró mejoría significativa en la tasa de supervivencia sin discapacidad, pero los análisis secundarios sugieren beneficios de la cafeína en el rendimiento motor, incluido el rendimiento neonatal, sin encontrar efectos nocivos a largo plazo.⁵

No se puede afirmar de manera definitiva que el citrato de cafeína mejora la función motora en la edad escolar primaria. Sin embargo, en el análisis secundario y luego de su seguimiento, los niños que fueron asignados al azar para recibir terapia con cafeína mostraron un mejor desempeño de la función motora, desde la primera infancia hasta la escuela primaria, en comparación con el grupo aleatorio que fueron asignados para recibir placebo. Se evidenciaron tasas reducidas de deterioro motor a los 18 meses, a los 5 años y ahora a los 11 años. Se argumenta una verdadera relación causal entre la reducción observada en el deterioro motor y la terapia con citrato de cafeína en neonatos.⁵

En dicho estudio se encontró que la cuarta parte de los casos de deterioro motor pueden atribuirse a padecer parálisis cerebral. Sin embargo, el trastorno del desarrollo de la coordinación es un resultado motor adverso más frecuente que la parálisis cerebral. Se ha demostrado que la terapia con cafeína en neonatos puede reducir la tasa de trastornos del desarrollo de la coordinación a los 5 años de edad. Además, se puede atribuir gran parte de los beneficios luego de utilizar la cafeína en lactantes, presentando una interrupción más temprana de la presión positiva en las vías respiratorias, en comparación con los asignados a recibir placebo.⁵

El uso prolongado de ventilación mecánica es un factor de riesgo de mucha importancia para el desarrollo neurológico deficiente en los bebés muy prematuros. A diferencia de los efectos duraderos sobre la función motora, la terapia con cafeína neonatal no mejoró la función cognitiva a la edad de 5 años, o la función académica a los 11 años. Se cree que los primeros efectos beneficiosos de la terapia con cafeína neonatal observados en el desarrollo cognitivo a los 18 meses fueron superados por el ambiente social en el que se desarrollaron los lactantes durante su niñez.⁵

En un estudio de cohorte retrospectivo, el cual incluyó a 404 recién nacidos, abarcan dos grupos de pacientes con una EG <30 semanas. En el primer grupo se incluyeron recién nacidos en los años 2004/2005; el segundo grupo los recién nacidos en los años 2010/2011. En el segundo grupo se utilizaron con más frecuencia terapias adyuvantes no invasivas como la cafeína, el doxapram y la ventilación nasal dando como resultado una tendencia menor a DBP. La tasa de incidencia de parálisis cerebral y deficiencia visual o auditiva se redujeron en ambos grupos. Sin embargo, el hallazgo más importante en el segundo grupo es una reducción en los resultados de muerte o deterioro del neurodesarrollo (NDI) a los 24 meses de edad corregida, en comparación con el primer grupo. Las posibles explicaciones para esta mejoría en el resultado del desarrollo neurológico es la correlación principalmente con una disminución de casi el 50% tanto en la evaluación del índice de desarrollo mental y de desarrollo psicomotor, la reducción de la VMI y DBP, así como el aumento del uso de cafeína como terapia adyuvante.⁵²

No está claro cómo el citrato de cafeína ha logrado reducir la discapacidad del neurodesarrollo en los bebés. Sin embargo, con el uso prolongado de cafeína se ha evidenciado que podría atribuirse a un mayor crecimiento de dendritas y espinas en las neuronas. Como bien se ha mencionado, el mecanismo de la cafeína es ser un inhibidor no selectivo de los receptores de adenosina A2A y A1, encontrados en el cerebro, además de tener función antiinflamatoria neuroprotectora contra la lesión de la sustancia blanca periventricular. La cafeína aumenta la mielinización, promueve la maduración oligodendroglial en la materia blanca lesionada, mejorando la plasticidad neuronal. El beneficio del uso de cafeína temprana o uso prolongado es difícil de determinar y sigue siendo un área de mayor investigación.⁵²

Se realizó una búsqueda en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas sobre intervenciones neonatales las cuales informan sobre la parálisis cerebral. Se incluyeron 43 revisiones Cochrane. Se incluyeron las siguientes intervenciones: en recién nacidos con asfixia perinatal y evidencia de encefalopatía neonatal (tres); en RNPT o con bajo o MBPN (treinta y tres); y en otros grupos específicos de recién nacidos "en riesgo" (siete). De las

revisiones realizadas, se concluyó que una de las intervenciones posiblemente efectivas, es el uso de cafeína profiláctica al reducir la incidencia de parálisis cerebral, en comparación con el uso de placebo para la extubación endotraqueal en los RNPT (CR 0,54; IC del 95%: 0,32 a 0,92; un ensayo; 644 niños).⁵³

- **Retinopatía del prematuro (ROP)**

La retinopatía del prematuro es un trastorno vasoproliferativo del desarrollo de los vasos retinianos, la cual involucra factores nutricionales y dependientes de oxígeno. Afecta a los bebés prematuros y puede provocar una discapacidad visual grave e irreversible o ceguera si no se trata.⁵⁴ Es la principal causa prevenible de ceguera infantil.⁵⁵

La Clasificación Internacional de la ROP (ICROP) describió las etapas y zonas de gravedad de la ROP. Las etapas generalmente progresan secuencialmente y describen la gravedad de la enfermedad. Se describen cinco estadios: los estadios 1 y 2 representan la fase temprana, el estadio 3, la fase vascular, en la que se produce la neovascularización intravítrea. Las etapas 4 y 5, representan la fase fibrovascular, con desprendimiento de retina.⁵⁶

La cafeína es utilizada a nivel mundial para la prevención de la apnea y facilitar la extubación endotraqueal de los recién nacidos con VMI. Estudios como Sonic Hedgehog, estudios sobre factores de crecimiento y morfógenos, VEGF y factor inducible por hipoxia (HIF)-1 α , así como enzimas que degradan la matriz, indican que la cafeína ejerce poderosos efectos sobre los eventos moleculares que puede conducir al efecto protector observado sobre la ROP.⁵⁷

En el ensayo CAP se evidenció que a los 18 a 21 meses, hubo una tendencia hacia tasas más bajas de todas las etapas de ROP en lactantes bajo tratamiento con cafeína, versus el grupo tratado con placebo. Se ha relacionado que la duración más corta de la presión positiva en el uso de VMI y el uso de oxígeno suplementario, además de disminuir los eventos de hipoxia intermitente en los pacientes que fueron tratados con cafeína, puede haber contribuido en la reducción del riesgo de sufrir ROP grave. Estudios en animales han dado como resultado posibles mecanismos que justifiquen la mejoría de ROP con el uso de cafeína.⁵⁸

Ya que la cafeína actúa en los receptores del subtipo de adenosina, en la retina modulan la inflamación, la neuroprotección y la angiogénesis, por lo que se ha visto una notable mejoría en cuanto a sus beneficios terapéuticos. Sin embargo, debido a su patogenia multifactorial, en la actualidad no existe ningún agente farmacológico único que pueda atacar

las complejas interacciones de los factores de crecimiento, el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y la alteración de la membrana para prevenir la ROP.^{57,58}

2.2 Efectos adversos

Los efectos adversos que se han relacionado con más frecuencia con el uso de citrato de cafeína son comparativamente menores. Dentro de los efectos secundarios transitorios incluyen, taquicardia, hipertensión, temblores, vómitos, rara vez convulsiones opistótonas, tónico clónicas y efectos metabólicos como hiperglucemia, hipopotasemia e ictericia. Los eventos adversos que se han manifestado con poca frecuencia incluyen taquicardia, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, aumento de los niveles de diuresis, aclaramiento de creatinina, excreción de sodio y calcio. Entre otros efectos del uso de la metilxantina se encuentra el aumento de la tasa metabólica, aumento del consumo de oxígeno, arritmias cardíacas, nerviosismo y en niveles tóxicos pueden provocar convulsiones.^{6,7,59}

Por lo general, la cafeína es una droga muy segura. Sin embargo, en vista de su amplio índice terapéutico, los efectos adversos son relativamente menores y la relación riesgo-beneficio parece extremadamente insignificante.⁶

Romagnoli et al. evaluaron la eficacia y los efectos secundarios del citrato de cafeína, utilizando dos dosis diferentes en 23 bebés prematuros para prevenir la apnea idiopática. El primer grupo recibió una dosis de carga intravenosa de 10 mg/kg, mientras que en el segundo grupo de 10 neonatos recibieron una dosis diaria de mantenimiento de 2,5 mg/kg. Manifestando taquicardia con una frecuencia cardíaca de 180 latidos por minuto, vómitos, hiperglucemia, regurgitación, entre otros problemas de alimentación en 11 lactantes del primer grupo y del segundo grupo, únicamente a 2 lactantes con problemas de alimentación, siendo manifestaciones transitorias y algunas veces espontáneas. Romagnoli et al. creen que los efectos secundarios no fueron a causa de la cafeína en sí, sino a las concentraciones sanguíneas de teofilina o, más probablemente, al efecto acumulativo de la cafeína y la teofilina.⁷

Se han informado casos de sobredosis de cafeína accidental en bebés prematuros, describiendo diversas anomalías neurológicas, cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, otros estudios han evidenciado que a niveles de cafeína de 30 a 40 µg/ml no se han presentado efectos secundarios significativos. El ensayo CAP no demostró efectos adversos significativos a corto o largo plazo con el uso de cafeína en bebés prematuros. De forma aleatoria se trataron a un grupo de bebés con cafeína, quienes ganaron menos peso durante las primeras 3 semanas, pero a las 4 semanas no hubo diferencia en cuanto al aumento de

peso. Los lactantes del grupo de cafeína a los 18–21 meses y a los 5 años no difirieron sus percentiles para el peso, la altura y el perímetro cefálico dentro del grupo que recibió placebo.⁵⁸

En la mayoría de servicios de cuidados neonatales se realizan controles de los niveles sanguíneos en los recién nacidos, sobre todo cuando se sospecha de efectos tóxicos. La mayoría de prematuros alcanzan niveles de cafeína en sangre entre 5 y 20 mg/L, con las dosis recomendadas y utilizadas habitualmente. El inicio de los efectos tóxicos se suele manifestar cuando se alcanzan concentraciones que oscilan entre 160 y 300 µm/ml. Se debe tener un constante monitoreo para distinguir los signos de toxicidad, los cuales son taquicardia sinusal, hipertonía, sudoración, insuficiencia cardiaca, edema pulmonar y trastornos metabólicos. En caso de toxicidad se requiere: corrección de la hipopotasemia e hipercalcemia, y administración de anticonvulsivantes en caso de convulsiones.^{7,14}

En un estudio retrospectivo, descriptivo, el cual evaluó neonatos entre 23 a <31 semanas de gestación, quienes fueron admitidos en UCIN, en un centro médico académico, iniciaron dosis de mantenimiento de cafeína a 5 mg/kg/día y recibieron >1 semana de tratamiento para AOP, entre el 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2019. Luego de que los recién nacidos fueran categorizados en 4 grupos, dependiendo de la dosis de cafeína que recibieron. El grupo 1: incluyendo neonatos que continuaron tras las 24 horas con 5 mg/kg/día durante el tratamiento; grupo 2: 7.5 mg/kg/día; grupo 3: 10 mg/kg/día; grupo 4: 5 mg/kg/12 h. Quienes recibieron una dosis elevada de mantenimiento, al 13.7% se le disminuyó la dosis o se discontinuó su uso debido a los efectos secundarios de la cafeína asociados a taquicardia.⁶⁰ Sin embargo, un meta análisis mostró que las dosis altas de mantenimiento de citrato de cafeína (10-20 mg/kg/día) son más efectivas que las dosis bajas y seguras de mantenimiento (5-10 mg/kg/día).⁶¹ Sin embargo, no hay estudios suficientes que demuestren la eficacia y seguridad de estas dosis.

- **Enterocolitis necrotizante**

En diversos estudios retrospectivos han evidenciado resultados no favorables con respecto a una posible asociación con el tratamiento con cafeína y la enterocolitis necrotizante (NEC). En un ensayo con uso de cafeína en neonatos con apnea del prematuro, mostró una tendencia hacia NEC versus el grupo tratado con placebo, sin embargo, es importante destacar que en el ensayo CAP no se observó diferencias en las tasas de NEC en los grupos de tratamiento.⁷

Algunos estudios analizaron la velocidad de flujo sanguíneo mesentérico en prematuros luego de haber utilizado una dosis de carga de cafeína de 25 a 50 mg/kg,

evidenciando un descenso de la velocidad, sin embargo, en estudios con dosis de carga de 10 mg/kg de cafeína base el cual se administra de manera oral, equivalente a 20 mg/kg de citrato de cafeína IV, no reveló cambios significativos en la velocidad de flujo mesentérico. Según datos clínicos de diversos estudios disponibles, incluyendo el estudio CAP, no hay evidencia de que la cafeína sea la causante de la etiología de la NEC.^{7,62}

En una investigación realizada con registro de datos de salud de cuatro UCIN, del año 2010 al 2013, con recién nacidos menores de 28 semanas de EG bajo tratamiento con citrato de cafeína, se evidenció que a una mayor exposición, dosis o duración del tratamiento no se asoció con un mayor riesgo a NEC.⁶³

- **Inflamación**

Un estudio evaluó la modulación de la liberación de citocinas luego de que un grupo de neonatos fueran tratados con cafeína, con dosis suficientes para alcanzar concentraciones de 10 a 20 µg/ml en la sangre del cordón umbilical, lo cual disminuyó la secreción de TNF-α e IL-10, sin embargo, las dosis más altas de cafeína provocaron una respuesta proinflamatoria. Así mismo, un estudio anterior en bebés tratados con cafeína por apnea del prematuro, dio resultados que las concentraciones de cafeína a 20 µg/ml se asoció con una respuesta proinflamatoria. La importancia clínica de estos aparentes efectos no deseados no está clara, ya que esto dependerá de la dosis administrada en estos pacientes, sin embargo, el citrato de cafeína ha demostrado efectos beneficiosos antiinflamatorios sobre el neurodesarrollo y displasia broncopulmonar.⁷

2.3 Impacto Económico

Al comparar la cafeína con el placebo, no solo reduce la tasa de BDP, mejora la tasa de supervivencia, además de tener buenos resultados en cuanto al neurodesarrollo a los 18-21 meses en bebés con un peso al nacer de 500-1250 g, sino que también es un tratamiento farmacológico que nos ahorra costos.⁶³

La UCIN es uno de los servicios intrahospitalarios, el cual genera costos elevados, ya que los cuadros clínicos de los pacientes suelen ser más graves, requiriendo manejo con monitoreo continuo, procedimientos invasivos frecuentes, medicamentos, exámenes de laboratorio y de gabinete en mayor cantidad. Las intervenciones y maniobras invasivas frecuentes, conducen a complicaciones por infecciones nosocomiales con mayor frecuencia, lo cual genera un alto costo.

Un estudio realizado en la UCIN del Hospital San Rafael de Santa Tecla en el año 2017, estimó costos directos e indirectos de esta unidad. Los costos directos abarcaron, medicamentos y transfusiones administrados, exámenes de laboratorio, rayos X, ultrasonografías y ecocardiogramas, estimando un costo de US\$ 63,275. En cuanto a los costos indirectos se estimó un total de US\$133,597, incluyendo el uso de oxígeno, el soporte ventilatorio y el recurso humano. Se evaluaron los diagnósticos presentados con mayor frecuencia en los neonatos ingresados y dentro de ellos se encontraron la prematuridad, neumonía neonatal, sepsis neonatal, asfixia perinatal y síndrome de aspiración de meconio; indicando que la prematuridad es el diagnóstico con mayor costo de atención de aproximadamente US\$ 114,844, con un costo promedio de US\$ 385.61 por día en la UCIN.⁶⁴

En el año 2011, en la UCIN del Hospital General San Juan de Dios, se realizó un estudio descriptivo, cuyo objetivo era determinar la prevalencia de sepsis nosocomial. Se utilizó una muestra de 1268 pacientes, siendo el síndrome de distrés respiratorio, seguido de sepsis neonatal la causa más frecuente de ingreso. De los pacientes, 561 desarrollaron sepsis nosocomial; utilizando como método diagnóstico el hemocultivo. De los pacientes que fueron diagnosticados con sepsis nosocomial, 420 habían requerido uso de ventilación mecánica. Se concluyó que el 44.2% de los pacientes desarrolló sepsis nosocomial, encontrándose más susceptibles a los RNPT y neonatos de bajo peso al nacer.⁶⁵

Las infecciones nosocomiales varían según la situación sanitaria, así como su impacto económico, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Estas prolongan la estancia hospitalaria, aumentan el uso de medicamentos, pruebas serológicas y estudios de imagen, sin contar los gastos en personal médico. En Europa, las infecciones nosocomiales generan al año, una estancia hospitalaria de 16 millones de días extra, y 37,000 defunciones. Anualmente, se estiman pérdidas de € 7 000 000 de euros, solo de costos directos. En los EE.UU. ocurren al año, un impacto económico de aproximadamente US\$ 6.5 billones de dólares y 99,000 defunciones causadas por infecciones intrahospitalarias. En México, en el año 1997, en un Hospital Infantil de tercer nivel de atención médica, se realizó un estudio el cual evidenció como gasto total en la UCIN de aproximadamente 5 090 429 de pesos por infecciones nosocomiales.⁶⁵

En Guatemala, en el año 2000, se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en dos hospitales de tercer nivel, evaluando el impacto económico que causan las infecciones nosocomiales. En el Hospital General San Juan de Dios se estimó el costo por día de estancia hospitalaria a partir de los gastos operativos del hospital, sin considerar el personal médico y paramédico. No se tomaron en cuenta los costos indirectos como gastos adicionales de los familiares de los pacientes, solicitud de algún medicamento o estudio que no se cuente dentro

del hospital. En la unidad de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, se estudiaron aquellos pacientes que cursaron con neumonía nosocomial, el costo generado por cada caso de neumonía nosocomial en neonatos fue de US\$ 804 y en el caso de neumonía nosocomial pediátrica de US\$ 1,139. El costo total debido a neumonía nosocomial en el período neonatal fue de US\$ 93,264; y para neumonía nosocomial pediátrica de US\$ 85,425. En el análisis de costos del Hospital Roosevelt se basó en los días de estancia hospitalaria y en el uso de antimicrobianos; representando un costo total de US\$ 429 por cada caso de neumonía nosocomial. Esta información es de vital importancia, sobre todo en países latinoamericanos, para planificar y tomar acciones coherentes y decisivas que influyan en el resultado final del tratamiento de los pacientes y así mismo conduzcan a mejorar el aprovechamiento de los recursos y beneficios terapéuticos.⁶⁵

En una evaluación económica retrospectiva junto con el estudio CAP, Dukhovny et al. encontraron que la cafeína no solo es efectiva, sino que también ahorra costos en más de un 99%, atribuyéndose principalmente al reducir el número de días del uso de ventilación mecánica. En este análisis, se incluyeron los costos médicos directos para el pagador del seguro o el hospital. Sus resultados se basaron en los precios canadienses, incluyendo un costo relativamente bajo del citrato de cafeína en comparación con la perspectiva actual. Ahora el citrato de cafeína en algunos países está autorizado para el tratamiento de la AOP, por lo que han aumentado los precios considerablemente. Sin embargo, a pesar de aumentar el precio del citrato de cafeína 100 veces desde el estudio CAP, la cafeína, además de ser efectiva, siguió siendo económica por sus beneficios.⁶⁵

CAPÍTULO 3. CRITERIOS DE USO Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CAFEÍNA

SUMARIO

- ✓ Dosificación
- ✓ Tiempo de tratamiento
- ✓ Contraindicaciones
- ✓ Incompatibilidades
- ✓ Recomendaciones del uso de citrato de cafeína

Uno de los fármacos con mayor uso en neonatología es la cafeína. Entre sus indicaciones se encuentran prematuros con apnea, generalmente en los neonatos menores de 28 semanas de EG. Existen diversas incertidumbres en relación con el momento de cuándo iniciarla, de retirarla y los eventuales beneficios en el neurodesarrollo.⁶⁶

3.1 Dosificación

El régimen de dosis estándar de cafeína se evaluó en el ensayo CAP demostrando su eficacia y seguridad. Sin embargo, el ensayo CAP no realizó algún control terapéutico de los niveles de cafeína en suero. Fueron los hallazgos de otro estudio que demostraron que la mayoría de los RNPT alcanzan los niveles de cafeína en plasma deseados de 5 a 20 mg/dl cuando se tratan con una dosis mediana de citrato de cafeína de 5 mg/kg (rango de 2,5 a 10,9 mg/kg).⁶⁷ En el ensayo de Rhein *et al*, los hallazgos en bebés muy prematuros, indicaron menores episodios de hipoxemia intermitente a las 35 y 36 semanas de edad postmenstrual a dosis de 6 mg/kg, pero no mostró algún cambio significativo luego de las 36 semanas de edad postmenstrual.⁶⁸

La FDA recomienda una dosis de carga de 20 mg/kg en un bolus inicial, administrada por vía IV lenta por 30 minutos, para el tratamiento de la AOP. Tras un período de 24 horas, se puede administrar la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg mediante vía IV lenta por 10 minutos cada 24 horas, las dosis se pueden aumentar si no existe una respuesta adecuada al tratamiento. Otra manera de administrar el citrato de cafeína es por vía oral, con una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg, por medio de una sonda nasogástrica, cada 24 horas. Otros estudios, como el de Steer, han demostrado que al utilizar dosis de 20 mg/kg/día contra dosis de 5 mg/kg/día de cafeína en prematuros menores de 30 semanas, se obtiene un mejor control de los episodios de apnea.^{4,67,69} (ver anexo 3)

Se puede administrar una segunda dosis de carga de 10-20 mg/kg al transcurrir 24 horas a los RNPT que presentan una respuesta clínica no favorable a la dosis de carga recomendada.⁶⁹

En caso de una respuesta al tratamiento no es suficiente, se puede considerar administrar dosis de mantenimiento que superen los 10 mg/kg. Sin embargo, si la respuesta al fármaco aún es insuficiente, se debe reconsiderar el diagnóstico.⁶⁹

En un estudio de cohorte retrospectivo que se llevó a cabo en el *Johns Hopkins All Children's Hospital*, se analizó el uso de citrato de cafeína temprana en bebés, quienes se les asignaron grupos utilizando dosis alta y dosis baja en función de la dosis de mantenimiento inicial de 10/mg/kg/día de mantenimiento con dosis de carga administrada en menos de 24 horas de vida y 6 mg/kg/día con dosis variable de carga, respectivamente. Se compararon resultados entre ambas dosis y el resultado principal fue la menor duración de VMI hasta las 36 semanas de edad postmenstrual, en el primer grupo en comparación del segundo grupo. Además, se demostró una menor necesidad de uso de VMI en los primeros 28 días de vida, la incidencia de DBP, número de apneas significativas y la duración de la hospitalización, son hallazgos que cabe mencionar.⁷⁰

3.1.1 Monitoreo de los niveles plasmáticos de cafeína

Existen variaciones en las concentraciones en plasma, durante el uso del citrato de cafeína, llegando a alcanzar niveles terapéuticos entre los 8 y 20 g/ml. Se debe mantener un nivel sanguíneo óptimo, evitando concentraciones supra terapéuticas y efectos tóxicos.⁴

Existe muy poca fluctuación respecto a la concentración sanguínea diaria de cafeína en los lactantes, por lo que no se requiere monitorizar los niveles a nivel sanguíneo de este fármaco.^{4,69} Según las pautas del *National Institute for Health and Care* en el Reino Unido, se recomienda medir los niveles en plasma cuando se usan dosis altas de cafeína.⁶⁷ El control de las concentraciones de cafeína se debe de realizar en:

- Recién nacidos extremadamente pretérmino (<28 semanas) o recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer (<1000 g) que reciben nutrición parenteral.
- RNPT con insuficiencia hepática o renal.
- RNPT con trastornos convulsivos.
- RNPT con cardiopatía conocida clínicamente significativa.
- RNPT con medicación que afecte al metabolismo de la cafeína.

- RNPT cuyas madres consumen gran cantidad de cafeína antes del parto.
- RNPT con tratamiento previo con teofilina.^{4,69}

Se realizará monitoreo de la concentración en plasma de la cafeína antes de su administración y 2 a 4 horas después de esta. Las concentraciones deben encontrarse en un rango de 5-30 mg/l. Niveles menores a 40 mg/l son considerados seguros y los niveles que superen los 40-50 mg/l o µg/ml son considerados tóxicos. Todas las dosis que superen los valores de 50 mg/kg se han asociado con un mejor flujo sanguíneo cerebral e intestinal.⁶⁹

Luego de la suspensión del tratamiento con citrato de cafeína, existe un riesgo de la recurrencia de apnea, por lo que se debe monitorizar al prematuro entre 5-7 días.⁷¹

3.2 Tiempo de tratamiento

En un metaanálisis publicado en el año 2015, se realizó un análisis de los datos de 5 investigaciones publicadas sobre la administración temprana de cafeína, brindando información acerca de los beneficios de un inicio temprano en comparación con el inicio tardío, sin embargo, los estudios difieren en sus definiciones de tratamiento temprano y tardío. Por lo cual, no existen recomendaciones a detalle con respecto al momento óptimo para el inicio de la terapia con cafeína, lo cual justifica la necesidad de un análisis que evalúe el momento adecuado para iniciar el tratamiento, considerando que en las primeras 24 horas de vida ha sido más beneficioso iniciar tratamiento con citrato de cafeína, que iniciarlo durante los siguientes días.⁷²

El estudio *NeoPro* es un estudio observacional no intervencionista, el cual incluyó un grupo de 844 lactantes. Se dividieron en dos grupos: el primero abarcó a 676 (80.1%) bebés con tratamiento temprano con cafeína, dando inicio en las primeras 24 horas de vida. El segundo grupo fue de 168 lactantes (19.9%) con tratamiento tardío, iniciando en el segundo día de vida o después, con una mediana de tiempo hasta el inicio del tratamiento de 4 días (2-10 días). Con respecto al soporte ventilatorio, se evidenció que el grupo con tratamiento temprano con cafeína se asoció con una menor necesidad de ventilación invasiva y una duración total significativa más corta en el uso de ventilación mecánica. Así mismo, la cafeína temprana se asoció con una incidencia significativamente menor del conducto arterioso persistente y probabilidad reducida del conducto arterioso permeable versus el grupo tardío. Además, se observó con más frecuencia en el grupo tardío la incidencia de hemorragia intraventricular en un 60.1%. La leucomalacia periventricular se diagnosticó en menor porcentaje en los lactantes del grupo de cafeína temprana en un 2.9 % y en el 8 % de los lactantes del grupo tardío.⁷²

Al contar con estos resultados, demostrando los beneficios para el tratamiento temprano, se recomendó iniciar el tratamiento con cafeína durante el primer día de vida para los bebés de menos de 32 semanas de EG que requirieron tratamiento con surfactante.⁷²

Cuatro estudios de cohorte, realizado en RNPT con uso de citrato de cafeína temprana en las primeras 72 horas de vida, informaron una menor incidencia de DBP, menos tratamiento para el PDA y requerimiento de O₂, así como una menor duración de la asistencia respiratoria.⁷³

Actualmente, se cuenta con pocos estudios con el uso de citrato de cafeína en lactantes con MBPN. En un estudio de cohorte, de 62,056 recién nacidos con MBPN dados de alta entre los años 1997 y 2010, se compararon resultados entre los pacientes que recibieron tratamiento temprano (menor de 3 días de vida) y la terapia tardía (mayor de 3 días de vida), demostrando que la terapia temprana disminuye la incidencia de DBP, disminuyendo la mortalidad de estos pacientes.⁷⁴

Se realizó un estudio piloto, aleatorizado, para recibir citrato de cafeína (20 mg/kg) o placebo en 21 neonatos, con menos de 29 semanas de EG (extremadamente prematuros), administrado antes de las 2 horas (tratamiento temprano) de edad o a las 12 horas (tratamiento de rutina), evaluando la necesidad de intubación endotraqueal a las 12 horas de vida. Los resultados se asociaron con una mejor hemodinámica, con una mejor presión arterial y flujo sanguíneo, sin embargo, no hubo diferencia en la necesidad de intubación o el uso de vasopresores.⁷⁵

Aún no se ha establecido el tiempo óptimo para el uso de citrato de cafeína, sin embargo, un estudio multicéntrico reciente en RNPT, recomienda iniciar el uso del fármaco en bebés con una mediana de tratamiento de 37 días. En la práctica clínica, se suele prolongar el tratamiento al cumplir 37 semanas de edad postmenstrual, ya que a esa edad el lactante suele resolver la AOP de manera espontánea. Sin embargo, esto variará según la clínica del paciente y el criterio médico, dependiendo de la reacción al tratamiento, persistencia de episodios de apnea u otras consideraciones clínicas.⁶⁹

Se recomienda detener el tratamiento con citrato de cafeína tras 5-7 días sin episodios de apnea de importancia. En la apnea recurrente, se recomienda reanudar el tratamiento con dosis de mantenimiento o la mitad de una dosis de carga inicial de cafeína, esto dependerá del período transcurrido desde la suspensión del tratamiento hasta el nuevo episodio de apnea. Debe continuar el monitoreo del paciente durante aproximadamente una semana, debido al riesgo de recurrencia de la apnea tras suspender el tratamiento. No se recomienda

disminuir de forma progresiva la dosis hasta detener el tratamiento, debido a que en los lactantes la eliminación de la cafeína es lenta.⁶⁹

3.3 Contraindicaciones

La cafeína está contraindicada en reacciones de hipersensibilidad al principio activo o a compuestos como el ácido cítrico monohidrato, citrato sódico y el agua para preparaciones inyectables, considerados excipientes del fármaco.⁶⁹

Los pacientes con hipersensibilidad a la cafeína presentan efectos adversos como taquicardia, hipertensión, inquietud, edema pulmonar y trastornos metabólicos. Independientemente de la dosis administrada, ya que puede presentarse a dosis sub terapéuticas (dosis que no produce efecto). Las posibles causas de dicha hipersensibilidad son debido a características genéticas como el metabolismo del hígado en cuanto a las enzimas hepáticas y los receptores a la cafeína. En caso de presentar dichos efectos adversos, se recomienda la corrección de la hipopotasemia e hipercalcemia, y administración de anticonvulsivantes en caso de convulsiones.⁷

3.4 Incompatibilidades

El citrato de cafeína no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse en la misma vía IV, a excepción de glucosa 5%, cloruro sódico 0.9% o gluconato de calcio 10%; una vez extraído el medicamento de la ampolla, se deberá diluir inmediatamente en las soluciones ya mencionadas. Ya que al administrar citrato de cafeína con medicamentos antagonistas del receptor H2 de histamina o inhibidores de la bomba de protones, pueden elevar el riesgo de NEC.⁶⁹

Al diluir la solución, esta debe ser clara e incolora. El medicamento no se debe usar si la solución muestra partículas y cambios de color, ya que pudo haber caducado. Se debe recordar que este producto se utiliza solo una vez y posteriormente se debe desechar el producto restante.⁶⁹

3.5 Recomendaciones del uso de citrato de cafeína

La incidencia de partos prematuros es una problemática en aumento y con esto las patologías presentadas por estos pacientes son cada vez más frecuentes.¹ Se sabe que los pacientes prematuros son más propensos a padecer alguna patología respiratoria, así como una gama variada de otras patologías.³ Se han realizado diversos estudios a nivel mundial que detallan los beneficios del citrato de cafeína en pacientes prematuros, sin embargo, no se ha realizado ningún estudio en Guatemala, por lo que se recomienda establecer una guía a

futuro, para la práctica clínica guatemalteca, según las recomendaciones internacionales que se mencionan a continuación.

El citrato de cafeína es conocido por su uso frecuente en recién nacidos para disminuir el número de episodios de apnea, la tasa de DBP, la depresión respiratoria por hipoxia y sobre todo para disminuir el uso de ventilación mecánica invasiva o una duración más corta de la intubación.^{51, 4} En diversos estudios se han evidenciado dichos efectos además de mejorar los resultados del desarrollo neurológico, por lo que se recomienda el uso de cafeína temprana en RNPT y así mejorar principalmente el rendimiento motor a largo plazo, sin causar efectos nocivos.⁵

Se conoce que la cafeína posee una presentación oral, así como una intravenosa. Sin embargo, debido a que el intestino de los neonatos no está capacitado para soportar la presentación oral, así mismo, como no se cuenta con estudios sobre cafeína base que demuestren su eficacia, eficiencia y seguridad, se sugiere utilizar la presentación intravenosa.⁵⁸

La dosis de carga de cafeína recomendada es de 20 mg/kg en un bolus inicial, vía IV, por 30 minutos, de manera lenta. Luego de 24 horas, se puede administrar 5 mg/kg/día como dosis de mantenimiento mediante perfusión IV lenta por 10 minutos. Se puede administrar la dosis de carga de 10-20 mg/kg tras 24 horas por segunda vez a los RNPT que presentan una evolución clínica no favorable con la dosis de carga recomendada, la dosis puede ir aumentando si aún no se obtiene la respuesta deseada.^{4,69}

Diversos estudios tienen una definición diferente en cuanto a la descripción de tratamiento temprano, ya que varían según las horas o días de inicio, sin embargo, se ha evidenciado que el inicio del uso del citrato de cafeína en el primer día se asoció principalmente con una menor necesidad de ventilación invasiva y una duración más corta de su uso, entre otros beneficios. Por lo que en las primeras 24 horas luego del nacimiento se recomienda dar un tratamiento y prolongar su uso hasta las 37 semanas de edad postmenstrual. Se debe considerar la clínica del paciente y el criterio médico, ya que el uso de cafeína dependerá de la respuesta del tratamiento, considerar que el paciente lleve 5 a 7 días sin episodios de apnea de importancia y contemplar otras impresiones clínicas.^{69,72,73}

No utilizar la cafeína en reacciones de hipersensibilidad al ácido cítrico monohidrato, al citrato sódico y el agua para preparaciones inyectables. Así como tampoco se debe mezclar el citrato de cafeína con algún otro medicamento o soluciones en la vía de administración, a excepción de la glucosa 5%, cloruro sódico 0.9% o gluconato de calcio 10%. No se debe guardar el medicamento, ya que es de un solo uso.⁶⁹

Es de vital importancia el tiempo de hospitalización para la recuperación pronta del paciente, al evitar infecciones nosocomiales, complicaciones intrahospitalarias y maniobras invasivas frecuentes; los cuales son proporcionales al aumento de los costos generados por día, uno de estos factores principales en RNPT, es el uso de ventilación mecánica.⁶⁴ Luego de diversos estudios realizados con anterioridad acerca del citrato de cafeína, se ha autorizado su uso para muchos países como tratamiento de la AOP, lo que ha aumentado el costo de dicho fármaco, sin embargo, se recomienda su uso, ya que a pesar de aumentar su precio, la cafeína además de dar beneficios en cuanto a la recuperación del paciente, sigue siendo económica al disminuir el tiempo de hospitalización de los recién nacidos y reducir las complicaciones intrahospitalarias.⁶⁵

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En este capítulo se analizará el uso del citrato de cafeína en el paciente prematuro y sus efectos a largo plazo en el neurodesarrollo, así como los beneficios terapéuticos a corto plazo y los efectos adversos, y las dosis recomendadas a utilizar.

El uso de las metilxantinas ha tenido mayor impacto en la estimulación de la respiración, disminuyendo los eventos de apnea, así como los episodios de hipoxia y por ende también una menor necesidad y duración de la VMI en los RNPT. La metilxantina de elección para estos casos es la cafeína, debido al gran valor terapéutico que posee para estimular el SNC y respiratorio.^{1,7}

Se conocen 3 mecanismos por los que actúa la cafeína, sin embargo, el que ha tenido mayor impacto es el antagonismo que tiene contra el receptor de adenosina. La adenosina cuenta con 4 receptores, y dos de estos, el A1 y A2a, son inhibidos específicamente por la cafeína.^{4,6} Entre los efectos que produce la activación de estos receptores se encuentra: la sedación, antinocicepción, efectos anticonvulsivos, bradicardia, vasoconstricción, broncoconstricción, antidiuresis y disminución de la filtración glomerular, así como un aumento de la sensibilidad a la insulina; la estimulación de la adenilato ciclasa, vasodilatación, broncodilatación, depresión respiratoria central y estimula las vías respiratorias periféricas, inhibición plaquetaria, disminución de la actividad locomotora e inmunosupresión, entre otros.⁷

Sin embargo, aún no se conoce de manera exacta como el citrato de cafeína ha logrado reducir la discapacidad del neurodesarrollo en los bebés con uso de cafeína temprana. Sin embargo, el uso prolongado de cafeína ha demostrado un mayor crecimiento de dendritas y espinas en las neuronas, así como, la función antiinflamatoria neuroprotectora contra la lesión de la sustancia blanca periventricular. La cafeína aumenta la mielinización, promueve la maduración oligodendrogial en la materia blanca lesionada, mejorando la plasticidad neuronal.²¹

En un estudio de cohorte retrospectivo, el cual incluyó a 404 recién nacidos, abarcan dos grupos de pacientes con una EG <30 semanas de EG. El hallazgo de mayor importancia en el segundo grupo es una reducción en los resultados de muerte o deterioro del neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida, en comparación con el primer grupo. Las posibles explicaciones para esta mejoría en el resultado del desarrollo neurológico es la correlación principalmente con una disminución de casi el 50% tanto en la evaluación del

índice de desarrollo mental y el índice de desarrollo psicomotor, la reducción de la VMI y DBP, así como el aumento del uso de cafeína como terapia adyuvante.⁵²

El ensayo CAP, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en el 2006, reveló la eficacia y seguridad a corto y largo plazo del régimen de dosis estándar de cafeína, evidenciando un mayor beneficio respecto a la disminución de la tasa de DBP.²⁹ Sin embargo, el estudio de seguimiento en 14 hospitales académicos en Canadá, Australia y el Reino Unido, durante 5 años de estos niños, evidenció que la cafeína ya no mostró mejoría significativa en la tasa de supervivencia sin discapacidad. Los análisis secundarios sugieren efectos favorables de la cafeína en el rendimiento de la función motora, incluido el rendimiento neonatal, sin encontrar efectos nocivos a largo plazo. Se evidenció la reducción de deterioro motor a los 18 meses, a los 5 años y ahora a los 11 años.⁵

Se conocen los efectos terapéuticos que la cafeína posee a nivel respiratorio. Sin embargo, esta tiene un alcance bastante amplio. El citrato de cafeína es el tratamiento de elección para la AOP, ya que inhibe los receptores de adenosina, estimula el centro respiratorio, induce la broncodilatación y aumenta la ventilación minuto en episodios de hipoxia.⁴⁵ El efecto que va a tener en la DBP, también radica en la inhibición de los receptores de adenosina, quienes modulan la permeabilidad capilar, la inflamación y remodelación pulmonar; mejorando la actividad diafragmática y un aumento de la función de los centros respiratorios con la finalidad de mejorar la función pulmonar.⁴

La cafeína también ha demostrado efectos favorables respecto a los bebés prematuros con PDA, debido al antagonizar la actividad de las prostaglandinas y el efecto diurético. En el ensayo CAP, se evidenció una menor incidencia de fracaso de la extubación y DBP, así como una necesidad reducida de tratamiento quirúrgico.⁴ En un estudio realizado en Corea del Sur, se observó que el gasto ventricular izquierdo disminuyó progresivamente durante 4 horas después de la carga de cafeína, el flujo de la vena cava superior disminuyó. El flujo de derivación ductal aumentó a la hora y luego se recuperó a las 4 horas a los valores iniciales, así como también la disminución del diámetro de PDA de manera significativa solo 4 horas después de la carga de cafeína.⁵⁰

La transición a la asistencia respiratoria no invasiva en los RNPT bajo ventilación mecánica es facilitada por la terapia con cafeína. Al administrar la cafeína cerca del momento de la extubación, los bebés prematuros han demostrado una reducción significativa en el fracaso de la extubación dentro de una semana.⁵¹

Otro beneficio terapéutico por parte de la cafeína, se aplica sobre la ROP. En el ensayo CAP se evidenció que a los 18 a 21 meses, una tendencia hacia tasas más bajas de todas las etapas de ROP en lactantes bajo tratamiento con cafeína, a diferencia del grupo tratado con placebo. Se ha relacionado que la duración más corta de la presión positiva en el uso de VMI y el uso de oxígeno suplementario, además de disminuir los eventos de hipoxia intermitente en los pacientes que fueron tratados con cafeína, puede haber contribuido en la disminución de sufrir ROP grave.⁵⁸

Por lo general, la cafeína es una droga muy segura. Sin embargo, en vista de su amplio índice terapéutico, los efectos adversos son relativamente menores y la relación riesgo-beneficio parece extremadamente insignificante.⁶ Cabe mencionar que en diversos estudios retrospectivos han evidenciado resultados no favorables con respecto a una posible asociación con el tratamiento con cafeína y la NEC. Así como otros estudios han evaluado la modulación de la liberación de citocinas luego de que un grupo de neonatos fueran tratados con cafeína, con dosis suficientes para alcanzar concentraciones de 10 a 20 µg/ml en la sangre del cordón umbilical, lo cual disminuyó la secreción de TNF-α e IL-10. Sin embargo, las dosis más altas de cafeína provocaron una respuesta proinflamatoria.⁵⁸

La FDA recomienda una dosis de carga de 20 mg/kg, administrada por perfusión intravenosa lenta en un rango de 30 minutos. Luego de las 24 horas, se puede administrar la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg mediante vía IV lenta por 10 minutos cada día, las dosis se pueden incrementar si no existe una respuesta adecuada al tratamiento. Otra manera de administrar la cafeína es por vía oral, con una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día, por medio de una sonda nasogástrica. Sin embargo, esta no es la opción más recomendable, ya que el intestino de los neonatos no es apto para esto. El estudio de Steer demostró que al utilizar dosis elevadas de cafeína se obtiene un mejor manejo de los episodios de apnea, utilizando dosis de 20 mg/kg/día versus dosis de 5 mg/kg/día de cafeína en RNPT menores de 30 semanas EG. Se puede administrar por segunda vez una dosis de carga de 10-20 mg/kg al transcurrir 24 horas a los RNPT que presentan una respuesta no favorable a la dosis de carga establecida.^{4,67,69}

Como bien se mencionó la cafeína cuenta con una presentación oral e intravenosa, sin embargo, debido al alto costo y falta de accesibilidad de la presentación IV del fármaco en Guatemala, no es muy frecuente su uso. Por lo que en las UCIN utilizan principalmente la cafeína oral, a pesar de ser la presentación IV la recomendada para los neonatos por la eficacia, eficiencia y seguridad demostrada.

En un estudio de cohorte retrospectivo que se llevó a cabo en el *Johns Hopkins All Children 's Hospital*, se analizó el uso de citrato de cafeína temprana en lactantes, a quienes

se les asignaron grupos utilizando dosis alta y dosis baja. Al comparar los resultados entre ambos grupos, el resultado principal fue la menor duración de la VMI hasta las 36 semanas de edad postmenstrual. Otros hallazgos para mencionar son: una menor necesidad de uso de VMI en los primeros 28 días de vida, la incidencia de DBP, número de apneas significativas y la duración de la hospitalización.⁷⁰

CONCLUSIONES

El citrato de cafeína es la metilxantina de elección debido a su eficacia y su gama de efectos terapéuticos, utilizado por más de 40 años; sin embargo, en la actualidad, se han dado a conocer ampliamente sus efectos a corto y largo plazo en los RNPT. Diversas investigaciones, como el estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado de Cafeína para la Apnea de la Prematuridad (CAP), evidenció múltiples beneficios en cuanto a la disminución del uso y destete temprano de la VMI, apnea del prematuro, retinopatía, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, entre otros.

Además, se han demostrado tasas reducidas de deterioro del neurodesarrollo a los 18 meses de edad postmenstrual (edad gestacional más las semanas de vida del recién nacido), con al menos 1 de los factores de riesgo predominantes en estos pacientes, como: parálisis cerebral, retraso cognitivo, pérdida auditiva severa y ceguera bilateral. En cuanto a los resultados del análisis secundario de dicho estudio, a los 11 años, demostró de manera definitiva que el citrato de cafeína mejoró la función motora en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

El efecto neuroprotector de la cafeína actúa de diversas formas, ya que es un inhibidor no selectivo de los receptores de adenosina A2A y A1 en el cerebro y quimiorreceptor periférico, aumenta la mielinización, promueve la maduración oligodendroglial, cumple función neuroprotectora contra la lesión de la sustancia blanca periventricular, mejorando la plasticidad neuronal. Así mismo, el uso de cafeína reduce el uso de VMI prolongada, el cual también es un factor primordial en el resultado del desarrollo neurológico. En estudios más recientes, se ha evidenciado que, al utilizar citrato de cafeína como tratamiento temprano en los RNPT, reduce los eventos hipóxicos isquémicos recurrentes, estabilizando las fluctuaciones en la presión arterial sistémica y mejorando la saturación de oxígeno, lo cual beneficia a los resultados neurológicos a largo plazo.

El uso de citrato de cafeína se ha asociado con más frecuencia con efectos adversos comparativamente menores, como lo son los efectos transitorios que incluyen: taquicardia, hipertensión, temblores, vómitos, rara vez convulsiones opistótonas, tónico clónicas y efectos metabólicos como hiperglucemia, hipopotasemia e ictericia. Sin embargo, son efectos secundarios relativamente menores con relación al riesgo-beneficio, por lo que en muchos países su uso en neonatos ha sido autorizado, obteniendo resultados óptimos. A pesar de ser un fármaco muy seguro, su uso debe estar en constante monitoreo y evitar concentraciones plasmáticas entre 160 y 300 $\mu\text{m/ml}$, lo que causan signos de toxicidad, los cuales son

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

La incidencia de partos prematuros en Guatemala se ha relacionado con complicaciones clínicas que comúnmente se presentan en estos pacientes, requiriendo ser ingresados a la UCIN durante periodos de hasta 4 meses. Para disminuir estas complicaciones tanto a corto como a largo plazo, se ha investigado el uso de diversas estrategias menos invasivas con diferentes opciones farmacológicas, siendo el citrato de cafeína actualmente el fármaco de elección. Sin embargo, por su elevado costo y falta de acceso al fármaco, los hospitales públicos en Guatemala no cuentan con suficiente abastecimiento de citrato de cafeína. Por lo cual actualmente no se han realizado ensayos clínicos controlados o estudios descriptivos u observacionales, necesarios para documentar los efectos a corto y largo plazo en la población guatemalteca, necesarios para realizar a futuro una guía para la práctica clínica, según recomendaciones internacionales.

RECOMENDACIONES

En los hospitales públicos nacionales usualmente se utiliza cafeína base en los RNPT, a pesar de los efectos secundarios que presentan los pacientes en cuanto a la posología oral, ya que los departamentos de neonatología no cuentan con el abastecimiento suficiente de cafeína IV por su costo elevado y difícil acceso al fármaco. Sin embargo, a pesar del uso frecuente de la cafeína oral, no se han documentado dichos efectos adversos en Guatemala, por lo que se recomienda documentar e investigar a profundidad, para valorar el riesgo beneficio en los neonatos bajo el uso de cafeína oral, así como la eficacia y seguridad del fármaco, comparado con el uso de citrato de cafeína IV.

Guatemala presenta un alto porcentaje de RNPT con bajo peso al nacer, lo que lo convierte en un factor de riesgo para el uso de VMI, asociado a un riesgo mayor de infecciones nosocomiales y compromiso neurológico, causando un mayor impacto en cuanto a los costos de hospitalización del paciente. Se han documentado estudios que confirman el beneficio económico del uso de citrato de cafeína al reducir costos hospitalarios. Sin embargo, en Guatemala únicamente se han realizado estudios valorando el impacto económico que tienen las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, no obstante, no se ha documentado cómo influye el uso de citrato de cafeína en cuanto a la economía guatemalteca. Al realizar una búsqueda de disponibilidad y precios del citrato de cafeína en diversas casas farmacéuticas, no se encontró dicha información. Al ser limitado el acceso al fármaco, se recomienda a las instituciones públicas solicitar el abastecimiento del citrato de cafeína IV para disminuir las tasas de morbilidad en neonatos y así mismo comparar los costos hospitalarios al utilizar dicho fármaco.

Actualmente, no se cuenta con suficientes estudios realizados acerca del uso de citrato de cafeína en Latinoamérica y aún no se ha realizado ninguno en Guatemala, siendo esta una limitante en cuanto a la poca información de dicho tema. Por lo que se desconoce el comportamiento de este fármaco en la población guatemalteca, ya que como se ha mencionado en esta investigación, existen alteraciones a nivel genético en cuanto a las enzimas hepáticas como la CYP1A2, monooxigenasa microsomal y la xantina oxidasa, así mismo en los receptores de la cafeína. Se recomienda, además de introducir el citrato de cafeína en los departamentos de la UCIN de los hospitales públicos; el posterior análisis del comportamiento de dicho fármaco en los recién nacidos guatemaltecos, estudiando y documentando sus beneficios a corto y largo plazo; y con estos datos recopilados brindar nuevas investigaciones a futuro que nos permita realizar una guía de manejo en cuanto al uso de citrato de cafeína y modificarlas con relación a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *ERJ Open Res* [en línea]. 2020 [citado 11 Mayo 2022]; 6 (1): 1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049734/pdf/00330-2019.pdf>
2. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social [en línea] Guatemala: IGSS; [actualizado 2016; citado 28 Mayo 2022] Cada mes nacen 100 niños prematuros en el IGSS de zona 6. [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/noticias/2016/11/17/cada-mes-nacen-100-ninos-prematuros-en-el-igss-de-la-zona-6/>
3. González Á, Estay A. Ventilación mecánica en el recién nacido prematuro extremo, ¿hacia dónde vamos?. *Rev méd Clín Las Condes* [en línea]. 2021 [citado 10 Mayo 2022]; 32 (6): 682–9. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=154158982&lang=es&site=ehost-live>
4. Carrera Muiños S, Santillán Briceño V, Cordero González G, Yllescas Medrano E, Fernández Carrocera L, Barrera Martínez PI, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usar en los recién nacidos? uso de citrato de cafeína en recién nacidos. *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2015 [citado 29 Mayo 2022]; 2015; 29 (3): 106-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533715000357>
5. Schmidt B, Roberts R, Anderson P, Asztalos E, Costantini L, Davis P, et al. Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. *JAMA Pediatr* [en línea]. 2017 [citado 29 Mayo 2022]; 171 (6): 564-572. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0238
6. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology?. *Pediatrics & Neonatology* [en línea]. 2017 [citado 16 Mayo 2022]; 58 (5): 391 -397. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957217301778>
7. Pacifici MG. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm Infants. *MEDICALEXPRESS* [en línea]. 2014 [citado 21 Jun 2022]; 1 (5): 243-250. Disponible

en: <https://www.scielo.br/j/medical/a/xSz8CvJLLWDQXrTt9Kf5bcL/?format=pdf&lang=en>

8. Rosero T. Estudio comparativo entre aminofilina y cafeína en el control de apneas y en el tiempo de permanencia con ventilación mecánica de recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas en el Hospital General Enrique Garcés De Quito en 2017 y 2018. [tesis de Especialización en Pediatría en línea]. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina; 2020. [citado 1 Ago 2022]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/18398/TESIS%20DRA.%20TARYN%20ROSERO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Pérez Martínez I. Reconocimiento molecular de la cafeína. MoleQla [en línea]. 2015 [citada 28 Ago 2022]; (19): 64-65. Disponible en: https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero19/Nxmero_19.pdf
10. Tavares C, Sakata RK. Cafeína para el tratamiento del dolor. Rev Bras Anesthesiol [en línea]. 2012 [citado 22 Jun 2022]; 62 (3): 387-401. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9QLLn4SsQ5jhXWtzNGXdHzC/?format=pdf&lang=es>
11. Ábalo R. Coffee and caffeine consumption for human health. Nutrients [en línea]. 2021 [citado 21 Jun 2022]; 13 (9): 2918. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8468147/>
12. Kumar VH, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. Children (Basel) [en línea] 2019 [citado 22 Mayo 2022]; 6 (11): 118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915633/>
13. Rabinovich D. Bicentenario... de la cafeína. Rev Química PUCP [en línea]. 2021 [citada el 1 Ago 2022]; 35 (2): 2-3. Disponible en: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/24682/23435>
14. Leyton A, Muller F. Administración de cafeína en recién nacidos. Rev Enf Neonatal [en línea]. 2012. [citado 21 Jun 2022]; 3 (14): 21-24. Disponible en: <https://www.fundasamin.org.ar/web/wp-content/uploads/2012/12/Administracion-de-cafeina-en-recien-nacidos.pdf>

15. Gómez Leyva B, Díaz Armas M, Valdés Cabodevilla R, Miguel Cruz M. Efectos del consumo de café sobre la salud. *Medisur* [en línea]. 2021 [citado 28 Jul 2022]; 19 (3): 492-502. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4951>
16. Taguchi M, Kawasaki Y, Katsuma A, Mito A, Tamura K, Makimoto M. Pharmacokinetic variability of caffeine in routinely treated preterm infants: preliminary considerations on developmental changes of systemic clearance. *Biol Pharm Bull* [en línea]. 2021 [citado 21 Jun 2022]; 44 (1): 9–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116005/>
17. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA pediatrics* [en línea]. 2018 [citado 21 Jun 2022]; 172 (4): 361-367. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875339/>
18. Alasmari F. Caffeine induces neurobehavioral effects through modulating neurotransmitters. *Saudi Pharm J* [en línea]. 2020 [citado 21 Jun 2022]; 28 (4): 445-451. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132598/>
19. Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, De la Cruz P, Blázquez Álvarez M, De la Rubia Nieto A. Off-label and unlicensed drug use in a spanish neonatal intensive care unit. *Farm Hos* [en línea]. 2017 [citado 29 Jul 2022] 41 (3): 371-381. Disponible: <https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v41n3/2171-8695-fh-41-03-00371.pdf>
20. Di Fiore JM, Vento M. Intermittent hypoxemia and oxidative stress in preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol* [en línea]. 2019 [citado 21 Jun 2022]; 266: 121–129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561791/>
21. Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A et al. Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics* [en línea]. 2019 [citado el 22 Jun 2022]; 143 (1): 1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518670/>
22. Di Martino E, Bocchetta E, Tsuji S, Mukai T, Harris RA, Blomgren K, et al. Defining a time window for neuroprotection and glia modulation by caffeine after neonatal hypoxia-

ischaemia. *Mol Neurobiol* [en línea]. 2020 [citado 21 Jun 2022]; 57 (5): 2194–2205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170835/>

23. Winerdal M, Urmaliya V, Winerdal ME, Fredholm BB, Winqvist O, Ådén U. Single dose caffeine protects the neonatal mouse brain against hypoxia ischemia. *PLoS One* [en línea]. 2017 [citado 21 Jun 2022]; 12 (1): 1-7. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170545>
24. Morisaki N, Ganchimeg T, Vogel JP, Zeitlin J, Cecatti JG, Souza JP, et al. Impact of stillbirths on international comparisons of preterm birth rates: a secondary analysis of the WHO multi-country survey of maternal and newborn health. *BJOG* [en línea]. 2017 [citado 1 Ago 2022]; 124 (9): 1346–1354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573985/>
25. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* [en línea]. 2017 [citado 1 Ago 2022]; 41 (8): 445–451. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033518/>
26. Barfield WD. Public health implications of very preterm birth. *Clin perinatol* [en línea]. 2018 [citado 1 Ago 2022]; 45 (3): 565–577. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193262/>
27. Ovando Escobar CM, de la Rosa González RA. Morbilidad y mortalidad de prematuros. [tesis de Maestría Ginecología y obstetricia en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas; Escuela de Postgrado; 2014. [citado 28 Jun 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9271.pdf
28. Blasco Navarro M, Cruz Cobas M, Cogle Duvergel Y, Navarro Tordera M. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *MEDISAN* [en línea]. 2018 [citado 28 Jun 2022]; 22 (7): 578-599. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700578&lng=es.
29. Long JY, Guo HL, He X, Hu YH, Xia Y, Cheng R, et al. Caffeine for the pharmacological treatment of pnea of prematurity in the NICU: dose selection conundrum, therapeutic drug monitoring and genetic factors. *Front Pharmacol* [en línea]. 2021 [citado 5 Jul

2022]; 12: 1-14. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8350115/>

30. Du L, Tong X, Chen C, Gao X, Gagnatelli A, Li J, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity: a prospective, open-label, single-arm study in chinese neonates. *Front Pediatr* [en línea]. 2021 [citado 5 Jul 2022]; 8: 76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078308/>
31. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic caffeine to prevent postoperative apnoea following general anaesthesia in preterm infants. [en línea]. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD000048. [citado 1 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000048/epdf/standard>
32. Soontarapornchai K, Cai CL, Ahmad T, Aranda JV, Hand I, Beharry KD. Pharmacodynamic effects of standard versus high caffeine doses in the developing brain of neonatal rats exposed to intermittent hypoxia. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2021 [citado 2 Ago 2022]; 22 (7): 3473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037517/>
33. Moreno Vásquez O. Apnea neonatal. Universidad de las Ciencias Médicas de La Habana [en línea]. La Habana: 2015 [citado 28 Jul 2022]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatrica/apnea_neonatal.pdf
34. Gao XB, Zheng Y, Yang A, Wang CH, Jiang ZH, Wu Y, et al. Developmental population pharmacokinetics of caffeine in chinese premature infants with apnoea of prematurity: a post-marketing study to support paediatric labelling in China. *Br J Clin Pharmacol* [en línea]. 2021 [citado 1 Ago 2022]; 87 (3): 1155–1164. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14483>
35. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. *Pediatr Neonatol* [en línea]. 2016 [citado 1 Ago 2022]; 57 (5): 408-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976495/>
36. Herrera T. Comentario sobre: early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial Amaro C, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D'Ugard C, Vanbuskirk S, et al *The Journal of Pediatrics* 2018; 196:52-7.

Arch Pediatr Urug [en línea]. 2020 [citado 1 Ago 2022]; 91 (3): 166-169. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000300166

37. Solari F, Pavlov J. Síndrome apneico en el recién nacido prematuro. Rev Med Clin Condes [en línea]. 2013 [citado 8 Jun 2022]; 24 (3): 396-4021. Disponible en: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=00918873-900f-4aff-816e-b7017fbcf85f%40redis>
38. Koch G, Schönfeld N, Jost K, Atkinson A, Schulzke SM, Pfister M, et al. Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates. Pharmacol Res Perspect [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 8 (3): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227120/>
39. 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 2 Ago 2022]; 53 (2): 108–114. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-01010-z>
40. Erickson G, Dobson N, Hunt C. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. J Perinatol [en línea]. 2021 [citado 2 Ago 2022]; 41 (9): 2111–2123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952819/>
41. Valenzuela D, Moya F, Luco M, Tapia JL. El rol de la hipertensión pulmonar en la displasia broncopulmonar. Rev Chil Pediatr [en línea]. 2017 [citado el 1 Ago 2022]; 88 (6): 699-706. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v88n6/0370-4106-rcp-88-06-00699.pdf>
42. Shehadeh AMH. Non-invasive respiratory support for preterm infants following extubation from mechanical ventilation. A narrative review and guideline suggestion. Pediatrics & Neonatology [en línea]. 2020 [citado el 1 Ago 2022]; 61 (2): 142-147. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957219305236>
43. Duck Hernández E, Cullen Benítez PJ, Salgado Ruiz E, Guzmán Cisneros B. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino, revisión bibliográfica. An Med [en línea]. 2012 [citado 1 Ago 2022]; 57 (3): 223-231. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2012/bc123i.pdf>

44. Moreno Reyes SP. Displasia broncopulmonar en recién nacidos En: Estupiñán Pérez VH, editor científico. Conceptos del cuidado respiratorio pediátrico [en línea]. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2021. p. 153-174 [citado 5 Jul 2022]. Disponible en: <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/book/279#:~:text=El%20cuidado%20respiratorio%20juega%20un,oportuna%20y%20certera%3B%20desde%20el>
45. Carrillo Franco J, Esperanza Guevara Suta S, Mendoza Romero D. Displasia broncopulmonar y su relación con los cuidados respiratorios en prematuros menores de 32 semanas en una unidad neonatal, Bogotá 2017. Médicas UIS [en línea]. 2021 [citado 11 Mayo 2022]; 34 (2): 41–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v34n2/1794-5240-muis-34-02-41.pdf>
46. Shenk EE, Bondi DS, Pellerite MM, Sriram S. Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr Pharmacol Ther [en línea]. 2018 [citado 1 Ago 2022]; 23 (2): 139–145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916442/>
47. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan A, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers?. Biomed Res Int [en línea]. 2013 [citado 2 Ago 2022]; 676192: 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885207/>
48. Park J, Yoon SJ, Han J, Song IG, Lim J, Shin JE, et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. Sci Rep [en línea]. 2021 [citado 2 Ago 2022]; 11 (1): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139968/>
49. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. Pediatr Neonatol [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 61 (2): 133–141. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740267/>
50. Hwang J, Kim YS, Shin JH, Choi BM. Hemodynamic effects on systemic blood flow and ductal shunting flow after loading dose of intravenous caffeine in preterm infants according to the patency of ductus arteriosus. J Korean Med Sci [en línea]. 2018

[citado 5 Jul 2022]; 33 (4): 1-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760810/>

51. Dobson NR, Patel RM. The role of caffeine in noninvasive respiratory support. *Clin Perinatol* [en línea]. 2016 [citado 5 Jul 2022]; 43 (4): 773–782. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111868/>
52. Vliegthart RJS, Onland W, van Wassenae-Leemhuis AG, De Jaegere APM, Aarnoudse-Moens CSH, van Kaam AH. Restricted ventilation associated with reduced neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Neonatology* [en línea]. 2017 [citado 5 Jul 2022]; 112: 172–179. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5637296/>
53. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2022]. 6 (6): CD012409. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513209/pdf/CD012409.pdf>
54. Sen P, Wu WC, Chandra P, Vinekar A, Manchegowda PT, Bhende P. Retinopathy of prematurity treatment: asian perspectives. *Eye (Lond)* [en línea]. 2020 [citado 5 Jul 2022]; 34 (4): 632–642. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093470/>
55. Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Rétinopathie du prématuré : de la prévention au traitement. *Med Sci (Paris)* [en línea]. 2020 [citado 5 Jul 2022]; 36 (10): 900–907. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026333/>
56. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* [en línea]. 2015 [citado 5 Jul 2022]; 122 (1): 200–210. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277936/>
57. Aranda JV, Cai CL, Ahmad T, Bronshtein V, Sadeh J, Valencia GB, et al. Pharmacologic synergism of ocular ketorolac and systemic caffeine citrate in rat oxygen-induced retinopathy. *Pediatr Res* [en línea]. 2016 [citado 5 Jul 2022]; 80 (4):

554–565. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030702/pdf/pr2016105a.pdf>

58. Dobson NR, Hunt CE. Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. *Pediatr Res* [en línea]. 2018 [citado 25 Jun 2022]; 84: 333-340. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-018-0089-6.pdf>
59. Dani C, Cecchi A, Remaschi G, Mercadante D, la Marca G, Boni L, et al. Study protocol: treatment with caffeine of the very preterm infant in the delivery room: a feasibility study. *BMJ Open* [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 10 (12): 1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722383/>
60. Salemi LA, Sahlstrom AL, Lim SY, Johnson PN, Dannaway D, Miller JL. Evaluation of the use of caffeine citrate maintenance doses >5 mg/kg/day in preterm neonates for apnea of prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* [en línea]. 2021 [citado 2 Ago 2022]; 26 (6): 608–614. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8372865/>
61. 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 [citado 2 Ago 2022]; 9061234: 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323495/>
62. 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 [citado 29 Jul 2022]; 211: 27-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661003/>
63. Kreutzer K, Bassler D. Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. *Neonatology* [en línea]. 2014 [citado el 26 Jun 2022]; 105 (4): 332-336. Disponible en: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/105771/1/Kreutzer_Caffeine%20for%20Apnea_Neonatology_2014_Neo_USZ.pdf
64. Meléndez Espinoza R. Estimación de costos en la atención de los neonatos de la unidad de cuidados intensivos del departamento de neonatología del Hospital San Rafael de Santa Tecla en el periodo de enero a junio 2017 [tesis maestría en Gestión Hospitalaria en línea] Salvador: Universidad de El Salvador, Facultad de Ciencias

Médicas; 2017. [citado 3 Jul 2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147014/233.pdf>

65. Asencio Oliva M. Prevalencia de sepsis nosocomial en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General San Juan de Dios en el año 2011. [tesis maestría en Pediatría en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; Escuela de Postgrado; 2011. [citado 3 Jul 2022]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9232.pdf
66. Alvarado Socarras JL. Cafeína en prematuros: de lo mágico a las incertidumbres. Arch Argent Pediatr[en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2022] 116 (6): 380-381. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n6a02.pdf>
67. Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: fixed standard dose, adjustments for age or high dose?. Semin Fetal Neonatal Med [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 25 (6): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8096613/>
68. Oliphant EA, McKinlay CJD, McNamara DG, Alsweiler JM. Caffeine prophylaxis to improve intermittent hypoxaemia in infants born late preterm: a randomised controlled dosage trial. BMJ Open [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 10 (10): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577061/>
69. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto [en línea]. United Kingdom (Northern Ireland): EMA; 2020 [citado 21 Jun 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/peyona-epar-product-information_es.pdf
70. Lamba V, Winners O, Fort P. Early high-dose caffeine improves respiratory outcomes in preterm infants. Children (Basel) [en línea]. 2021 [citado 10 Jul 2022]; 8 (6): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8231791/>
71. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Cafeína [en línea]. España: Pediamécum; 2015 [actualización 1 Abr 2021; citado 10 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cafeina>
72. Borszewska-Kornacka MK, Hożejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: results of a prospective,

multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. PLoS One [en línea]. 2017 [citado 10 Jul 2022]; 12 (12): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5738066/>

73. Kua KP, Huey Lee SW, Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. Bri J Clinic Pharmacol [en línea]. 2016 [citado 1 Ago 2022]; 83 (1): 180–191. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526255/>
74. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. J Pediatr [en línea]. 2014 [citado 28 Jul 2022]; 164 (5): 992-998. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461786/>
75. Katheria AC, Sauberan JB, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer NN. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants. Am J Perinatol [en línea]. 2015 [citado 1 Ago 2021]; 32 (09): 879–886. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25607226/>

ANEXOS

Anexo 1. Descriptores para búsqueda de artículos sobre los efectos a largo plazo del uso de citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro.

TABLA No. 1 Descriptores para búsqueda de artículos sobre los efectos a largo plazo del uso del citrato de cafeína en el neurodesarrollo del paciente prematuro

DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores Lógicos
Efectos Terapéuticos			
Apnea del prematuro	Apnea of prematurity	Análisis Dosis terapéutica Patología Fisiología Fisiopatología Terapia	("Apnea/analysis"[Mesh] OR "Apnea/drug therapy"[Mesh] OR "Apnea/physiopathology"[Mesh] OR "Apnea/therapy"[Mesh])
Displasia broncopulmonar	Bronchopulmonary dysplasia	Análisis Dosis terapéutica Patología Fisiología Fisiopatología Terapia	"Bronchopulmonary Dysplasia/analysis"[Mesh] OR "Bronchopulmonary Dysplasia/drug therapy"[Mesh] OR "Bronchopulmonary Dysplasia/pathology"[Mesh] OR "Bronchopulmonary Dysplasia/physiology"[Mesh] OR "Bronchopulmonary Dysplasia/physiopathology"[Me sh] OR "Bronchopulmonary Dysplasia/therapy"[Mesh])
Conducto Arterioso Permeable	Ductus Arteriosus, Patent	Análisis Terapia farmacológica	("Ductus Arteriosus, Patent/analysis"[Mesh] OR "Ductus Arteriosus, Patent/drug therapy"[Mesh] OR "Ductus

		Fisiopatología Terapia	Arteriosus, Patent/physiopathology"[Mesh] OR "Ductus Arteriosus, Patent/therapy"[Mesh])
Recién nacido prematuro	Premature Birth	Análisis Terapia farmacológica Fisiopatología Terapia	("Premature Birth/analysis"[Mesh] OR "Premature Birth/drug therapy"[Mesh] OR "Premature Birth/physiopathology"[Mesh] OR "Premature Birth/therapy"[Mesh])
Retinopatía de la prematuridad	Retinopathy of Prematurity	Análisis Terapia farmacológica Fisiopatología Terapia	("Retinopathy of Prematurity/analysis"[Mesh] OR "Retinopathy of Prematurity/drug therapy"[Mesh] OR "Retinopathy of Prematurity/physiopathology"[Mesh] OR "Retinopathy of Prematurity/therapy"[Mesh])
Hemorragia cerebral intraventricular	Cerebral intraventricular hemorrhage	Análisis Terapia farmacológica Fisiopatología Terapia	("Cerebral Intraventricular Hemorrhage/analysis"[Mesh] OR "Cerebral Intraventricular Hemorrhage/drug therapy"[Mesh] OR "Cerebral Intraventricular Hemorrhage/physiopathology"[Mesh] OR "Cerebral Intraventricular Hemorrhage/therapy"[Mesh])
Neuroprotección	Neuroprotection	Efectos farmacológicos Fisiología	("Neuroprotection/drug effects"[Mesh] OR "Neuroprotection/physiology"[Mesh])
Síndrome de distrés respiratorio	Respiratory distress Syndrome, Newborn	Análisis Dosis terapéutica	("Respiratory Distress Syndrome, Newborn/analysis"[Mesh] OR "Respiratory Distress

		Patología Fisiología Fisiopatología Terapia	Syndrome, Newborn/drug therapy"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn/pathology"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn/physiology"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn/physiopathology"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn/therapy"[Mesh])
Mecanismo de acción del citrato de cafeína			
Acciones farmacológicas	Pharmacologic Actions	Mecanismo de acción Estándar Terapia Efectos del medicamento Farmacología Farmacocinética	("Pharmacologic Actions/drug effects"[Mesh] OR "Pharmacologic Actions/drug therapy"[Mesh] OR "Pharmacologic Actions/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Pharmacologic Actions/pharmacology"[Mesh] OR "Pharmacologic Actions/therapeutic use"[Mesh])) AND ("Pharmacologic Actions/standards"[Mesh] OR)
Cafeína	Caffeine	Administración y dosis Organización y administración Farmacocinética Farmacología Estándar Uso terapéutico Efectos adversos Economía Clasificación	("Caffeine/administration and dosage"[Mesh] OR "Caffeine/adverse effects"[Mesh] OR "Caffeine/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Caffeine/classification"[Mesh] OR "Caffeine/economics"[Mesh] OR "Caffeine/metabolism"[Mesh] OR "Caffeine/organization and administration"[Mesh] OR "Caffeine/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Caffeine/pharmacology"[Mesh] OR "Caffeine/standards"[Mesh] OR

		Análogos y derivados	"Caffeine/therapeutic use"[Mesh] OR "Caffeine/toxicity"[Mesh]
		Toxicidad	
		Metabolismo	
Dosis farmacológica			
Dosis terapéutica	Drug Tapering	Nivel terapéutico	("Drug Tapering/methods"[Mesh] OR
		Administración	"Drug Tapering/organization and administration"[Mesh] OR
		Estándar	"Drug Tapering/standards"[Mesh] OR
			"Drug Tapering/therapy"[Mesh]
			)

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados según el tipo de estudio basado en los descriptores y conectores utilizados.

Tabla 2. Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados según el tipo de estudio basado en los descriptores y conectores utilizados.

Descriptores y conectores	Tipo de estudio	Término Utilizado	Número de artículos
"apnea" AND "caffeine"	Todos los artículos	sin filtro	309
	Revisión sistemática	"Systematic Review"	8
	Revisión	"Review" [MeSH]	51
	Ensayo controlado aleatorizado	"Randomized Controlled Trial" [MeSH]	31
	Meta análisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	6
	Ensayo clínico	"Clinical Trial" [MeSH]	33
	Ensayo clínico controlado	"Controlled Clinical Trial" [MeSH]	31

	Estudio Multicéntrico	"Multicenter Study" [MeSH]	18
"caffeine" AND "preterm"	Todos los artículos	sin filtro	332
	Revisión sistemática	"Systematic Review"	15
	Revisión	"Review" [MeSH]	61
	Ensayo controlado aleatorizado	"Randomized Controlled Trial" [MeSH]	34
	Meta- análisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	12
	Ensayo clínico	"Clinical Trial" [MeSH]	37
	Ensayo clínico controlado	"Controlled Clinical Trial" [MeSH]	35
	Estudio Multicéntrico	"Multicenter Study" [MeSH]	26
"caffeine citrate" AND "dose"	Todos los artículos	sin filtro	91
	Revisión sistemática	"Systematic Review"	1
	Revisión	"Review" [MeSH]	6
	Ensayo controlado aleatorizado	"Randomized Controlled Trial" [MeSH]	13
	Meta- análisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	1
	Ensayo clínico	"Clinical Trial" [MeSH]	7
	Ensayo clínico controlado	"Controlled Clinical Trial" [MeSH]	7
	Estudio Multicéntrico	"Multicenter Study" [MeSH]	4
"caffeine" AND "neurodevelopment"	Todos los artículos	sin filtro	20
	Revisión sistemática	"Systematic Review"	0
	Revisión	"Review" [MeSH]	6
	Ensayo controlado aleatorizado	"Randomized Controlled Trial" [MeSH]	2
	Meta- análisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	0
	Ensayo clínico	"Clinical Trial" [MeSH]	3
	Ensayo clínico controlado	"Controlled Clinical Trial" [MeSH]	2
	Estudio Multicéntrico	"Multicenter Study" [MeSH]	2

"caffeine" AND "neuroprotection"	Todos los artículos	sin filtro	81
	Revisión sistemática	"Systematic Review"	1
	Revisión	"Review" [MeSH]	27
	Ensayo controlado aleatorizado	"Randomized Controlled Trial" [MeSH]	0
	Meta- análisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	0
	Ensayo clínico	"Clinical Trial" [MeSH]	1
	Ensayo clínico controlado	"Controlled Clinical Trial" [MeSH]	0
	Estudio Multicéntrico	"Multicenter Study" [MeSH]	0

Fuente: elaboración propia

Anexo 3. Dosis de citrato de cafeína a utilizar y vía de administración

Tabla No. 3 Dosis de citrato de cafeína a utilizar y vía de administración

	Dosis de citrato de cafeína (mg/kg)	Vía de administración	Frecuencia
Dosis de carga	20-25 mg/kg	Intravenosa (en 30 mins)	Una vez
Dosis de mantenimiento	5-10 mg/kg	Intravenosa (en 10 mins) u oral	Cada 24 horas

Fuente: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría - 2021.

SIGLARIO

AOP	Apnea del Prematuro
DBP	Displasia Broncopulmonar
PDA	Persistencia del Ductus Arterioso
ROP	Retinopatía del Prematuro
FDA	Food and Drug Administration
SNC	Sistema Nervioso Central
CAP	Caffeine for Apnea of Prematurity
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
RNPT	Recién Nacidos Prematuros
IV	Intravenoso
RGE	Reflujo Gastroesofágico
EG	Edad Gestacional
NEC	Enterocolitis Necrotizante
MBPN	Muy Bajo Peso al Nacer