

Citrato de cafeína en la apnea del prematuro

Drs. Maria Isabel Palmero, Francisco Pérez, Ricardo González, Raiza Rojas, Germán García.

Servicio de Pediatría, Maternidad "Concepción Palacios". Caracas

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el uso del citrato de cafeína en recién nacidos prematuros, para evitar la aparición de apnea.

Método: Estudio prospectivo con análisis descriptivo transversal de 20 recién nacidos prematuros, que por su condición de prematuros los hace más susceptibles a presentar apneas neonatales y a quienes se administró citrato de cafeína como coadyuvante a su tratamiento general.

Ambiente: Maternidad "Concepción Palacios". Servicio de Pediatría.

Resultados: En 19 (95 %) de los pacientes, la evolución fue satisfactoria, hubo 1 muerte neonatal (5%). En 17 casos (85%), la apnea desapareció, en las primeras 36 horas después de iniciar el tratamiento.

Conclusiones: El citrato de cafeína utilizado en forma profiláctica evita la aparición de las apneas y en forma terapéutica, las mismas desaparecen.

Palabras claves: Neonato. Pretérmino. Apnea del prematuro. Citrato de cafeína.

SUMMARY

Objective: Evaluate use of the caffeine citrate, in new born premature, to avoid the apnea appearance.

Method: Prospective study with cross-sectional descriptive of 20 new born premature, that by its condition for being premature does more susceptible to present/display neonatal apnea. All of them received caffeine citrate into the general treatment medical.

Setting: Maternity "Conception Palacios". Pediatric Service

Results: In 19 (95 %) of the patients, the evolution was satisfactory (alive) and in 1 (5%) she was bad (deads). In 17 cases (85 %), the apnea disappeared in the first 36 hours post beginning of the treatment.

Conclusions: The caffeine citrate used in prophylactic form avoids the appearance of the apneas and in therapeutic form, they disappear.

Key words: Neonato. Newborn preterm. Apnea of prematurity, caffeine citrate.

INTRODUCCIÓN

Apnea significa ausencia de los movimientos respiratorios. A pesar de que la definición de apnea ha variado enormemente entre los diferentes investigadores, la más aceptada es la propuesta por Avery y Fletcher a principios de 1970, que la define, como una pausa respiratoria mayor de 20 segundos (1). La incidencia y la severidad de la apnea primaria o idiopática están inversamente relacionadas con la edad de gestación y se encuentran entre 90 a 100% en los prematuros con peso menor de 1kg y en 43% entre 1000 -1500 kg (2-4). El riesgo relativo de presentar apnea no difiere con el tipo de trabajo de parto, del sexo, de la presencia de sepsis, hemorragia intracraneana, de displasia

bronco pulmonar, pero el riesgo relativo en este tipo de pacientes es de 1,73% (1,13% a 2,66%). Aparece en general después del primer día y antes del séptimo día. Su incidencia así como su severidad disminuyen con la edad posnatal, por lo que se enfatiza la teoría de la inmadurez del centro respiratorio como la patogénesis de este trastorno (3).

Tradicionalmente, las apneas se clasifican en primarias o idiopáticas y secundarias. Las primarias a su vez se clasifican en centrales, obstructivas y mixtas, de acuerdo a la presencia o ausencia de obstrucción de la vía aérea (4); y las secundarias son producidas por la falta de estabilidad del centro respiratorio y el aumento de la susceptibilidad a los mecanismos inhibitorios, ya que los prematuros pueden responder en forma oligosintomática a noxas de distinto origen; esto explicaría porque la apnea es desen-

Recibido: 12-07-05

Aceptado para publicación: 28-10-05

cadena por una gran variedad de eventos clínicos (5).

El tratamiento farmacológico de la apnea del prematuro ha ganado gran aceptación en los últimos 25 años, con las metilxantinas, aminofilina, teofilina, cafeína, como receptores inhibitorios no específicos de la adenosina (5,6). La eficacia de la teofilina y la cafeína son similares, pero esta última tiene la ventaja de una vida media más prolongada, su control con niveles plasmáticos es mucho menos riguroso y se describen pocos efectos colaterales. El objetivo de presentar este trabajo, es reportar la eficacia en el uso del citrato de cafeína en la apnea de los prematuros.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Se realizó estudio prospectivo con análisis descriptivo transversal de 20 recién nacidos (RN) prematuros, provenientes del Servicio de Cuidados Intermedios II y de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), de la Maternidad "Concepción Palacios", ingresados por diferentes patologías, en el lapso comprendido entre marzo a mayo de 2005. En ellos se utilizó el citrato de cafeína, como coadyuvante de su tratamiento, a 20 mg x kg x dosis, vía oral (VO), cada 24 horas (una sola dosis al día), y un mantenimiento de 10 mg x kg x dosis, VO cada 24 horas (una sola vez al día), desde el inicio de la apnea hasta su egreso, en un período de una a cuatro semanas.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

De los 20 RN, 15 (75%), provenían de embarazos no controlados, mientras 5 (25%) tuvieron un adecuado control prenatal; 9 (45%) eran del sexo masculino y 11 (55%) del sexo femenino; 12 (60%) poseían un peso menor a 1500 g, 6 (30%) un peso adecuado, 2 (10%) mayor de 2501 g; en 12 (60%) la edad de gestación estaba entre 31 a 35 semanas, 6 (30%) mayor de 36 semanas, y 2 (10%) menor de 30 semanas.

La distribución de los antecedentes de los pacientes que presentaron apnea, se aprecia en el Cuadro 1, donde observamos que la Rotura Prematura de Membranas y las Infecciones Urinarias ocuparon los primeros lugares como causas de parto pretérmino con 55% y 35% respectivamente.

El Cuadro 2, resume los tipos de apnea observados siendo las secundarias de mayor frecuencia.

La indicación del citrato de cafeína se registra en el Cuadro 3, la terapéutica se indicó en la mayoría de los casos, 14 (70%).

RESULTADOS

El Cuadro 4, expresa el día cuando se inició el uso del citrato de cafeína, como coadyuvante del tratamiento de

Cuadro 1

ANTECEDENTES EN PACIENTES CON APNEA

ANTECEDENTES	Nº DE CASOS	%
Infección urinaria	7	35
Gemelar	3	15
Ruptura de membranas	11	55
Preeclampsia	3	15
Síndrome dismórfico	1	5
Corioamnionitis	5	25
Placenta previa	1	5

Cuadro 2

TIPOS DE APNEA

TIPOS DE APNEA	Nº DE CASOS	%
Primaria o idiopática	3	15
Secundaria	17	85

Cuadro 3

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CAFEÍNA

INDICACIÓN	Nº DE CASOS	%
Profiláctica	6	30
Terapéutica	14	70

Cuadro 4

INICIO DEL TRATAMIENTO CON EL CITRATO DE CAFEÍNA

INICIO DEL TRATAMIENTO (DÍAS)	Nº DE CASOS	%
Menor de 5	14	70
6-15	4	20
16-20	2	10

su patología de base, que consistió en: empleo de antibióticos de amplio espectro de acuerdo a resultados de los cultivos (sangre, heces, orina y líquido cefaloraquídeo); suministro de hemoderivados de acuerdo a las necesidades hemodinámicas y de coagulación de cada paciente (concentrado globular, concentrado plaquetario, plasma fresco congelado, crioprecipitado).

Se estableció el momento en horas donde los pacientes dejaron de presentar apnea (Cuadro 5).

Se determinó la duración del tratamiento en semanas, con el citrato de cafeína (Cuadro 6).

Se estableció la evolución clínica de los pacientes (Cuadro 7).

Cuadro 5

INICIO DEL EFECTO DEL CITRATO DE CAFEÍNA

INICIO DEL EFECTO (HORAS)	Nº DE CASOS	%
1-12	1	5
13-24	10	50
25-36	6	30
37-38	2	10
39 o mayor	1	5

Cuadro 6

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CAFEÍNA

DÍAS DE DURACIÓN (SEMANAS)	Nº DE CASOS	%
Menor de 1	1	5
2-3	10	50
4-5	8	40
6-7	1	5

Cuadro 7

EVOLUCIÓN CON EL TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN	Nº DE CASOS	%
Curación	19	95
Mortalidad	1	5

DISCUSIÓN

Las apneas son uno de los problemas clínicos más importantes en las salas de Terapia Intensiva Neonatal y Cuidados Intermedios, sobre todo en las últimas décadas, cuando más prematuros extremos se salvan, por avanzada tecnología y el uso de surfactante. Según Flores (2), la interrupción de la respiración (más de 20 segundos) es seguida de bradicardia (<100 latidos/minuto) o cianosis; si dura más de 30 segundos puede aparecer palidez, hipotonía y falta de respuesta a los estímulos táctiles. Las apneas se han clasificado en primarias o idiopáticas y secundarias. Son producidas por la falta de estabilidad del centro respiratorio y el aumento de la susceptibilidad a los mecanismos inhibitorios; esto explicaría porque la apnea es desencadenada por una gran variedad de eventos clínicos: a) trastornos infecciosos: puede ser la primera manifestación de una bacteriemia, viremia, candidemia o meningitis; b) trastornos metabólicos: hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, trastornos del equilibrio ácido-base; c) trastornos hemodinámicos: ductus arterioso, anemia, policitemia, cardiopatías congénitas cianógenas; d) trastornos neurológicos: encefalopatía hipóxica isquémica, convulsiones, hemorragia intracraneana; el recién nacido es vagotónico, cualquier

estímulo vagal puede provocar apnea (sonda nasogástrica, posición de la cabeza); e) trastornos de la termoneutralidad: hipotermia o hipertermia; f) trastornos tóxicos: fármacos como: narcóticos, magnesio, barbitúricos; g) trastornos digestivos: aspiración, reflujo gastro-esofágico (3-5). La indicación para iniciar el tratamiento, va a depender del tipo de apnea; la apnea tratable es aquella que dura más de 20 segundos y se acompaña de cambios cardiovasculares, como desaceleraciones de la frecuencia cardíaca o las alteraciones de presiones arterial y venosa, o de ambas. Si la apnea es secundaria a una enfermedad subyacente, el tratamiento debe orientarse a esa enfermedad (6). La estrategia para el tratamiento de la apnea idiopática se basa sobre: a) la eliminación de posibles estímulos, como los reflejos vagales; b) aumento de acción aferente del vago hacia el sistema nervioso central (SNC), haciéndolo más excitable, lo que se puede lograr con una estimulación cutánea intermitente o un colchón oscilante de agua; c) el uso de presión positiva continua a la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés), con esto disminuimos el reflejo inhibitorio costofrénico, al estabilizar la pared torácica. Cuando la apnea no responde al tratamiento se recomienda el uso de drogas como las metilxantinas. El tratamiento farmacológico de la apnea del prematuro ha ganado gran aceptación en los últimos 25 años, con teofilina, por vía rectal, vía endovenosa y también con citrato de cafeína, como inhibidores no específicos de la adenosina. (1,6). Las xantinas actúan inhibiendo la fosfodiesterasa y, en consecuencia, aumentan el nivel de adenosin-monofosfato (AMP), a través de este mecanismo se incrementan los niveles de catecolaminas (7). Entre los efectos farmacológicos de las metilxantinas tenemos: estimulación del SNC en todos los niveles, estimulación del impulso inspiratorio central, aumento de la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono, aumento de la transmisión neuronal; tienen efecto inotrópico-cronotrópico sobre el corazón con mejoría de su oxigenación, del gasto cardíaco, y con ello disminución de los episodios hipóxicos, dilatación de los vasos sanguíneos, constricción de los vasos cerebrales y relajación de los músculos lisos mejorando la contracción, sobre todo a nivel diafragmático (8).

El tratamiento farmacológico con teofilina o aminofilina, está descrito hace más de 30 años; se utilizó primero por vía rectal, posteriormente por vía endovenosa y actualmente esta última y por vía oral (8,9). Otro medicamento utilizado en la apnea es la cafeína, en forma pura o como citrato; es extraída de las hojas de *Camellia sinensis* (L) kuntze, es un estimulante del SNC, uniéndose a los receptores cerebrales adenosínicos; con ello aumenta el estado de vigilia, tiene un efecto ergogénico (aumenta la capacidad para practicar ejercicio físico); tiene un efecto inotrópico positivo, provocando vasodilatación periférica y vasocons-

tricción cerebral, por lo que se ha sugerido su empleo también como antimigrañoso; estimula la musculatura esquelética y el centro respiratorio (9-11). En el año 2003 la agencia Europea de Medicinas (EMA, por sus siglas en inglés, European Medicines Agency) designa al citrato de cafeína como medicamento huérfano (orphan drug) para tratar la apnea del prematuro, esto proporcionó un beneficio a la salud pública, ya que a pesar de su bajo consumo, representó una esperanza para la población infantil que es afectada por esta patología, que sólo en la Unión Europea se estiman 10 000 personas afectadas por año (12). En sus presentaciones: a) forma pura: dosis de ataque recomendada: 10 mg x kg x día-dosis y mantenimiento: 2,5 mg x kg x día, c /24 horas (VO); b) forma de citrato: dosis de ataque recomendada: 20 mg x kg x día-dosis y mantenimiento: 5-10 mg x kg x día, c /24 horas VO; su vigilancia farmacológica: en vista de que su vida media, al igual que su desintegración son muy largas (24-96 horas), pueden tomarse niveles cada 6-8 días; por lo tanto existe un amplio margen entre el nivel terapéutico y el tóxico. La determinación de su nivel farmacológico es costosa, y no es realizada en todos los centros. La concentración plasmática deseable: 30-40 mcg/mL Los efectos adversos descritos los tenemos, con niveles supratrapéuticos (mayor de 40 mcg/mL) y son intranquilidad sin taquicardia, irritabilidad, vómitos, temblores, hiperpnea y poliuria. La duración del tratamiento, va a depender de la indicación si fue profiláctica o terapéutica; si se utilizó en forma terapéutica hasta las 44 semanas de edad posconcepcional; pero si existieron más apneas durante este período, su uso se recomienda hasta las 52 semanas de edad posconcepcional. El suministro del citrato de cafeína en nuestro trabajo como tratamiento de la apnea del prematuro fue beneficioso en 95% de los casos, con desaparición de las apneas en 85%, en las primeras 36 horas, sin evidencia de efectos adversos. Hallazgo similar a lo reportado por Cherif y col (14) Comer y col (15), quienes lo establecen como tratamiento ideal para la apnea del prematuro. Millar y Schmidt (7), sugieren que el uso de las metilxantinas, entre ellas el citrato de cafeína para tratar apneas ideopáticas en los prematuros, si bien es cierto que incrementa el consumo de oxígeno, entorpece la ganancia de peso y puede provocar alteración en el desarrollo o desenvolvimiento neurológico en la vida futura. Otros autores (13), establecen en las conclusiones de su trabajo, que la administración de cafeína está asociada a un incremento en el consumo de oxígeno pero también conlleva a una importante reducción en la ganancia de peso. El suministro del citrato de cafeína en los prematuros, en nuestro trabajo puede considerarse bueno, ya que evidenciamos desaparición de las apneas en 17 casos (85%) en las primeras 36 horas, estabilizando al paciente

y permitiéndole superar su patología de base, con disminución importante de su morbi-mortalidad; muchos de ellos fueron egresados con el citrato de cafeína mantenido hasta cumplir 40 a 44 semanas de edad posconcepcional. Sin embargo, es necesario continuar su utilización, en forma profiláctica y no terapéutica en recién nacidos de menor edad de gestación, para concluir sobre su verdadera eficacia en el tratamiento de la apnea del prematuro.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Oscar Agüero, por su valiosa colaboración en la revisión del manuscrito.
- A la Dra. Jacqueline Saulny de Jorges, en la redacción del documento.

REFERENCIAS

1. Alvarado R. Fisiopatología y terapéutica. Tomo I. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2001.
2. Flores G. Apneas. Disponible en <http://www.sociedadmedicallanquihue.cl/neonatología/guiaspracticaclinica/protocoloapnea...>
3. Alden ER. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1000 in an intensive care nursery. *Pediatrics*. 1972; 50:40-49.
4. Andrade Lopes J M. Neonatal apnea. *J Pediatr*. (Rio J) 2001; 77: 97-103.
5. Urlesberger B. Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics*. 1999; 30 (1): 29-33.
6. Monografías, analíticos y técnicas toxicológicas. Disponible en www.msal.gov.ar/hmtm/site/pdf/monografia-A.C.pdf
7. Millar D, Schmidt B. Controversies surrounding xantine therapy. *Elsevier Seminars in Neonatol*. 2004; 9: 239-244.
8. Aubier M, De Troyer A, Sampson M. Aminophylline improves diafragmatic contractibility. *N Engl J Med*. 1981; 305: 249-252
9. Aubier M, Vhres M, Legocguic Y, Pariente R. Diaphragmatic contractibility enhanced by aminophylline: role of extracellular calcium. *J App Physiol*. 1983; 54:460-464.
10. Davi M, Sankaran S, Simons F, Seshia M, Rigatto H. Physiologic changes induced by theophylline in the treatment of apnea in preterm infants. *J Pediatr*. 1978; 92: 91-95.
11. Adelgazar PPK natural..... Soluciones de control de peso para adelgazar. Disponible en: <http://www.adelgazar.com.ve/componentes.html>.
12. Untitled document. La EMA designa el citrato de cafeína como medicamento huérfano para tratar la apnea del prematuro. Fuente: PM FARMA 2003. Disponible en <http://www.cmra.health.org.ar/marzo03/46.htm>
13. Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hemtschel. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics*. 2001; 107: 660-663.
14. Cherif A, Marrakchi Z, Klouz A, Chaouachi S, Belkahia C, Bouket-Larguèche S. Etude pharmacologique de la caféine monohydratéé dans le traitement des apnées du prématuré. *Arch Pédiatr*. 2003 ; 10: 517-520
15. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnea of prematurity. *Pediatr Drugs*. 2001; 3: 61-79.