



Artículo Valorado Críticamente

## **En los recién nacidos afectados de apneas de la prematuridad, el tratamiento con cafeína parece tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo neurológico a largo plazo**

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario Materno-Insular de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria (España).

Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org

Sergio Francisco Puebla Molina. Departamento de Pediatría de la Clínica Alemana de Temuco (Chile). Correo electrónico: spuebla@ufro.cl

Términos clave en inglés: caffeine; adverse effects; methylxanthine; apnea; infant, premature; treatment outcome; drug monitoring

Términos clave en español: cafeína; efectos adversos; apnea; prematuro; pronóstico en el tratamiento; monitorización drogas

Fecha de recepción: 16 de febrero de 2008

Fecha de aceptación: 27 de febrero de 2008

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 4      doi: vol4/2008\_numero\_1/2008\_vol4\_numero1.4.htm

### Cómo citar este artículo

Bernaola Aponte G, Aparicio Sánchez JL. En los recién nacidos afectados de apneas de la prematuridad, el tratamiento con cafeína parece tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo neurológico a largo plazo. Evid Pediatr. 2008; 4: 4

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_1/2008\\_vol4\\_numero1.4.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.4.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## En los recién nacidos afectados de apneas de la prematuridad, el tratamiento con cafeína parece tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo neurológico a largo plazo

Guillermo Bernaola Aponte. Máster en Epidemiología Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Suárez Angamos. Lima (Perú). Correo electrónico: guiber37@yahoo.com.

José Luis Aparicio Sánchez. Departamento de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario Insular – Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria (España). Correo electrónico: japasan@gobiernodecanarias.org

**Referencia bibliográfica:** Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357:1893-1902

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar si el tratamiento con cafeína de las apneas de la prematuridad modifica la tasa de supervivencia sin retraso del desarrollo neurológico a la edad corregida de 18-21 meses.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado y multicéntrico.

**Emplazamiento:** treinta y cinco centros hospitalarios de Canadá, Australia, Europa, Israel y Estados Unidos.

**Población de estudio:** criterios de inclusión: recién nacidos (RN) con peso al nacer entre 500 y 1250 g, nacidos en los centros participantes en el período octubre 1999-octubre 2004, considerados candidatos para terapia con metilxantinas durante los primeros 10 días de vida (para prevenir lo tratar apneas, o para facilitar la retirada del tubo endotraqueal) Fueron excluidos los RN con características dismórficas o anomalías congénitas, aquellos en los que no fuera posible un seguimiento a largo plazo, y los previamente tratados con metilxantinas.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral (1.000 pacientes por rama de tratamiento) en relación con los objetivos primarios a largo plazo (muerte o retraso del neurodesarrollo).

**Intervención:** de los 4.315 recién nacidos (RN) elegibles, sólo se pudo establecer la aleatorización en 2.006 (1.006 RN en el grupo de intervención –cafeína (GC): ataque de 20 mg/Kg y mantenimiento de 5 mg/Kg, vía intravenosa- y 1.000 RN en el grupo placebo -suero salino (GP): similar dosis-). Se realizó una aleatorización centralizada y computarizada, con una razón 1:1, estratificada por centros y balanceada en bloques de dos a cuatro pacientes. Las dosis de medicación se ajustaban semanalmente por el peso y se administraban por vía oral cuando el RN toleraba totalmente la alimentación enteral. Las variaciones en las dosis se ajustaban por criterios clínicos de potencial toxicidad (no se midieron niveles de cafeína). La retirada de la medicación dependía del criterio médico, si bien se recomendó continuar hasta que el RN toleraba un mínimo de cinco días sin apoyo respiratorio con presión positiva. Con el objetivo de evitar la contaminación en el estudio, se desaconsejaba el uso fuera de protocolo de metilxantinas de rescate, así como doxapram; se podía realizar el control de las apneas con otras medidas no farmacológicas (ej. CPAP).

**Medición del resultado:** como variable principal de resultado se empleó un compendio de mortalidad, parálisis cerebral (definido como déficit motor no

progresivo, caracterizado por tono muscular anormal y un descenso en el rango o control de movimiento), retraso cognitivo (Mental Development Index < 85 en la escala de Bayley), sordera, o ceguera (definida como una agudeza visual corregida menor a 20/200) a la edad corregida de 18-21 meses. Tras la exclusión de pacientes por no tener los datos adecuados, fueron analizados finalmente 937 en el GC y 932 en el GP.

**Resultados principales:** en los RN tratados con cafeína se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menores efectos adversos considerados en su conjunto (40,2% en el GC y 46,2% en el GP;  $p=0,008$ ), y también menor incidencia de parálisis cerebral (4,4% en el GC y 7,3% en el GP;  $p=0,009$ ) y menor retraso cognitivo (33,8% en el GC y 38,3% en el GP;  $p=0,04$ ) valorados aisladamente (tabla 1). No se hallaron diferencias entre ambos grupos en las tasas de mortalidad, ceguera, sordera, y en la somatometría (peso, talla y perímetro craneal) de los RN.

**Conclusión:** el tratamiento con cafeína para la apnea de la prematuridad parece mejorar la tasa de supervivencia sin alteraciones neurológicas y el pronóstico neurológico (específicamente parálisis cerebral y retardo cognitivo) valorados hacia los 18-21 meses de edad corregida en RN con muy bajo peso al nacer comparado con placebo.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** Canadian Institutes of Health Research, y el National Health and Medical Research Council of Australia.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la apnea de la prematuridad es un trastorno muy frecuente cuya incidencia oscila desde el 100% de los RN de edad gestacional (EG) entre 24 y 29 semanas hasta el 25% de los RN de EG entre 34 y 35 semanas<sup>1</sup>. Es también un importante problema desde un punto de vista asistencial (en ocasiones los RN afectados requiere ser intubados y ventilados mecánicamente) y económico (es frecuente que la presencia de apneas prolonguen la estancia hospitalaria del RN). En la actualidad hay pocas medidas terapéuticas para tratar este problema (metilxantinas, ventilación no invasiva y ventilación invasiva). Parece justificado cualquier esfuerzo razonable y ético de conocer mejor el papel de la cafeína, especialmente en lo relativo a su seguridad a largo plazo, teniendo en cuenta que los beneficios y riesgos a corto

plazo ya han sido publicados por este grupo previamente<sup>2</sup> y valorados en Evidencias en Pediatría<sup>3</sup>.

**Validez o rigor científico:** el ensayo es controlado y aleatorizado, con adecuada ocultación de la secuencia aleatoria. Las pérdidas durante el seguimiento fueron < al 10% en ambos grupos, lo cual no invalidaría el análisis final. Tanto la intervención como las cointervenciones y, probablemente, también las posibles patologías que pudieran comportarse como factores de confusión (por ejemplo, la persistencia del ductus arterioso) se dieron en igual proporción en ambos grupos. Probablemente se requiera un tiempo de seguimiento mayor de 18-21 meses para evidenciar las repercusiones en desarrollo neurológico que pudiera tener el uso de metilxantinas.

**Interés o pertinencia clínica:** está demostrado que las metilxantinas son efectivas para disminuir el número de crisis de apnea y el uso de la asistencia respiratoria mecánica entre los dos a siete días después del comienzo del tratamiento. En vista de su menor toxicidad, la cafeína sería el fármaco preferido<sup>4</sup>. Conocer que el tratamiento con cafeína no sólo no presenta efectos nocivos a largo plazo sino que mejora el pronóstico neurológico nos parece muy relevante, con un cálculo del número de pacientes necesario a tratar (NNT)\* para evitar los efectos adversos valorados conjuntamente de 17 (intervalo de confianza al 95% [IC95%]= 10 a 67), y que es de 35 (IC95%= 20 a 125) para evitar un caso de parálisis cerebral y de 22 (IC95%= 11 a infinito) para evitar un caso de retraso cognitivo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el estudio preliminar publicado sobre este ECA<sup>2</sup> ya demostraba que el

tratamiento con cafeína de la apnea de la prematuridad reducía la incidencia de displasia broncopulmonar (y, salvo la discreta y temporal disminución de peso, no se constataban riesgos a corto plazo). A partir de los resultados de este estudio también conocemos los efectos beneficiosos a largo plazo, por lo que podríamos recomendar el uso de cafeína en el tratamiento de la apnea de la prematuridad.

\* Datos calculados por los autores del Artículo Valorado Críticamente a partir de los resultados del estudio original.

#### Bibliografía:

- 1.- Eichenwald EC. Apnea of prematurity. En Primary care of the premature infant. Brodsky D, Oullette MA. Pág 19-26. Saunders Elsevier 2008.
- 2.- Schimdt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea or prematurity. N Engl J Med. 2006; 354: 2112-21.
- 3.- González de Dios J, Balaguer Santamaría A. El tratamiento de la apnea de la prematuridad con cafeína parece eficaz para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar. Evid Pediatr. 2006; 2:44.
- 4.- Henderson-Smart DJ, Steer P Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

<b>Tabla 1. Resultados de cafeína frente a placebo *</b>		
	OR (IC 95%)	p
Efecto adversos valorados conjuntamente	0,77 (0,64 – 0,93)	0,008
Parálisis cerebral	0,58 (0,39 – 0,87)	0,009
Retraso cognitivo	0,81 (0,66 – 0,99)	0,04
Pérdida auditiva grave	0,77 (0,4 – 1,45)	0,41
Ceguera bilateral	0,74 (0,26 – 2,15)	0,58
Muerte antes de los 18 meses	0,97 (0,67-1,40)	0,87

\* Resultados ajustados según centro hospitalario.