

Cafeína en prematuros. De lo mágico a las incertidumbres

Caffeine use in preterm infants: from magic to uncertainty

La cafeína es uno de los fármacos de mayor uso en neonatología. Sus indicaciones son, básicamente, en prematuros con apnea, en especial, en menores de 28 semanas. Sin embargo, serias incertidumbres existen en relación con el momento de iniciarla, el momento de retirarla y los eventuales beneficios en el neurodesarrollo. Es posible que algunos de estos beneficios estén relacionados con menor tiempo de ventilación mecánica y eventos de apneas, lo que directamente daría como resultado una menor incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), que es otra indicación potencial de la intervención.¹

Las fluctuaciones en la oxigenación (hipoxemia intermitente y recurrente) secundarias a las apneas, condición más frecuente a menor edad gestacional, se han visto relacionadas con eventos adversos, como la retinopatía de la prematurez, la alteración del crecimiento y del neurodesarrollo, y la mortalidad.² Es muy probable que los beneficios de la cafeína tengan una relación con la prevención de la apnea y no sea una terapia con impacto pulmonar-neurológico directo. Sin embargo, debe determinarse si otros mecanismos pueden estar implicados.

De ahí que lograr el retiro de la ventilación mecánica invasiva/no invasiva y mantener un patrón respiratorio con el menor número de apneas, es una prioridad en este grupo de prematuros. Múltiples alternativas terapéuticas se usan en estos objetivos: la ventilación no invasiva y las xantinas. Dentro de las últimas, la cafeína es la primera opción por algunas ventajas farmacológicas y está potenciada por el estudio *Caffeine for Apnea of Prematurity* (CAP). Una de sus principales conclusiones es que los pretérminos menores de 28 semanas que recibieron de forma temprana cafeína (menos de 3 días) tuvieron menor incidencia de DBP en relación con el grupo no expuesto a la intervención. Este resultado no responde al principal objetivo del estudio, pero se observó que no fueron reportados eventos de apneas en la población objeto y tuvieron menor gravedad en el grupo expuesto a la cafeína.³

Desde entonces, la cafeína se posiciona como la primera opción farmacológica en el manejo de la apnea y prevención de DBP, pero, además, como opción que permita retirar la ventilación mecánica, de forma exitosa, en la población

de mayor riesgo de apneas. Lo anterior ha motivado su uso cada vez más precoz, pero con incertidumbres en cuanto a usarla de forma preventiva en la apnea y, sobre todo, respecto del momento ideal para indicarla.

Recientes trabajos plantean aun más interrogantes.⁴ Por un lado, el uso de cafeína de forma precoz, buscando una extubación exitosa y, además, menor incidencia de DBP, no demostró mejorar los resultados de estos desenlaces. Por otro lado, el trabajo tuvo que ser suspendido por el aumento de la mortalidad por encima del histórico de la institución donde se realizaba la intervención. Existen datos ya reportados por otros autores que confirman no solo fallas en facilitar la extubación y en disminuir el tiempo de ventilación mecánica en pequeños prematuros, lo cual no es inusual por el pobre esfuerzo respiratorio a esta edad gestacional, sino un incremento de la mortalidad asociado al uso temprano de cafeína.²

Cabe esperar que algunos prematuros, especialmente aquellos con peso menor de 750 g, menores de 26 semanas y gradiente alveoloarterial de oxígeno > 180 mmHg, tengan mayor riesgo de fracaso con presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés).⁵ Es probable que estos factores de riesgo determinen también un fracaso de la implementación de cafeína de forma precoz. Esto ya ha sido reportado en pretérminos menores de 1500 g; no se pudo demostrar el éxito de CPAP durante la primera semana de vida a quienes se indicaba cafeína precozmente.⁶ La indicación de usarla de forma temprana debe ser revisada, y es posible que, en su uso, sea necesario evaluar el estado clínico del paciente.

Como ya se señaló, recientes trabajos asocian su uso temprano al incremento de la mortalidad, por lo cual hay que ser muy cautos en su intervención. Asimismo, en un metaanálisis, estudiaron unas cohortes (riesgo relativo –RR–: 0,80; intervalo de confianza –IC– 95%: 0,66-0,96) y ensayos clínicos controlados (RR: 0,67, IC 95%: 0,56-0,81), y encontraron que el inicio temprano estaba relacionado con la disminución de la DBP. En estudios de cohorte, otros beneficios fueron la disminución del *ductus* arterioso persistente, lesión cerebral, retinopatía de la prematurez y menos uso de esteroides posnatales. Pero, en este

mismo metaanálisis, observaron un incremento de la mortalidad.⁷

Otros efectos deletéreos empiezan a explorarse con el uso de la cafeína, como la posible asociación a la osteopenia de la prematuridad. Esto estaría directamente relacionado con el tiempo de uso y la dosis de cafeína acumulada. El dilema aún no está resuelto, principalmente, por el tiempo de inicio y uso, a lo cual se debe agregar la dosis ideal y otros potenciales beneficios, como el impacto neurológico directo.⁸

Además, surge el interrogante de que dosis mayores pueden ser más efectivas en la prevención de apneas y DBP. Sin embargo, se han referido efectos adversos, como el impacto en la astrocitogénesis y el compromiso cerebeloso. Por lo anterior, intentar aumentar la dosis buscando la disminución de los períodos de apnea no debería ser una práctica de uso rutinario.⁹

Las incertidumbres de la intervención respecto del impacto real permanecen sin resolverse desde lo clínico. A pesar de esto, se ha generalizado un aumento de su uso en pretérminos, como la profilaxis en apneas, que no tiene una adecuada evidencia en la actualidad.

La cafeína es la primera opción de manejo de la apnea de la prematuridad con resultados a favor en cuanto al manejo de apneas, disminución de DBP, *ductus* persistente y retinopatía.

Es necesario determinar si las propiedades de la molécula tendrán un beneficio directo en la neuroprotección, lo cual, hipotéticamente, ha sido reportado en estudios animales al proteger las neuronas a altas concentraciones de oxígeno y de la lesión periventricular. Pero también se han reportado efectos deletéreos, como es el efecto negativo sobre la alveolización y apoptosis de los neumocitos tipo II.^{1,10}

Estos resultados contradictorios han generado incertidumbres en relación con los beneficios adicionales de la intervención.

Hay claros beneficios de la cafeína, y hay ciertas tendencias que pueden tener aceptación:

1. No hay una evidencia fuerte a favor del uso como profilaxis en la apnea de la prematuridad.
2. El uso precoz debe ser individualizado, ya que, posiblemente, existirán pacientes en los que la intervención no logrará el retiro de la ventilación mecánica.

3. Las altas dosis no se recomiendan por potenciales daños neurológicos.
4. La duración de la terapia se determinará por la edad gestacional corregida, y es muy probable que los más inmaduros requieran mayor tiempo.
5. Asimismo, es conveniente evaluar el retiro una vez que el prematuro no presente apneas durante una semana aproximadamente.
6. No es necesaria la medición rutinaria de niveles en dosis habituales. ■

Dr. Jorge L. Alvarado Socarras

Coordinador de la Unidad Neonatal, Fundación Cardiovascular de Colombia. Grupo OLFIS (Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud), Colombia.
Jorgealso2@yahoo.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.380>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.380>

Cómo citar: Alvarado Socarras JL. Cafeína en prematuros. De lo mágico a las incertidumbres. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6):380-381.

REFERENCIAS

1. Abu-Shaweeh JM, Martin RJ. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(5):342-7.
2. Gentle SJ, Travers CP, Carlo WA. Caffeine controversies. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(2):177-81.
3. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354(20):2112-21.
4. Amaro CM, Bello JA, Jain D, et al. Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr* 2018; 196:52-7.
5. O'Donnell CP, Stenson BJ. Respiratory strategies for preterm infants at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(6):401-9.
6. Patel RM, Zimmerman K, Carlton DP, et al. Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2017; 190:108-11.e1.
7. Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(1):180-91.
8. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, et al. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):9.
9. Dobson NR, Patel RM. The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol* 2016; 43(4):773-82.
10. Nobile S, Carnielli VP. Caffeine for preterm infants: current indications and uncertainties. *Acta Biomed* 2015; 86 (Suppl 1):32-5.