



## Artículo Valorado Críticamente

El tratamiento de la apnea de la prematuridad con cafeína parece eficaz para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España).

Correo electrónico: gonzalez\_jav@gva.es.

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona (España).

Correo electrónico: albert.balaguer@urv.cat

Términos clave en inglés: caffeine; apnea; bronchopulmonary dysplasia

Términos clave en español: cafeína; apnea; displasia broncopulmonar

Fecha de recepción: 17 de julio de 2006

Fecha de aceptación: 18 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 44 doi: vol2/2006\_numero\_3/2006\_vol2\_numero3.5.htm

### Cómo citar este artículo

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

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/vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.5.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.5.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. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## El tratamiento de la apnea de la prematuridad con cafeína parece eficaz para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: gonzalez\_jav@gva.es.

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona (España). Correo electrónico: albert.balaguer@urv.cat

**Referencia bibliográfica:** 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

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** evaluar la seguridad y efectos a corto plazo (antes del alta hospitalaria) de la utilización de cafeína en prematuros. Este estudio constituye un análisis intermedio de un ensayo clínico que se está realizando y cuyos objetivos primarios son los efectos a largo plazo (una variable compuesta de muerte, parálisis cerebral, retraso del neurodesarrollo, sordera y ceguera a la edad corregida de 18-21 meses).

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

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

**Población de estudio:** recién nacidos entre 500-1.250 g considerados tributarios de tratamiento con metilxantinas (para prevenir o tratar apneas, o para facilitar la retirada del tubo endotraqueal) en los primeros 10 días de vida. Se consideraron criterios de exclusión, entre otros, la presencia de defectos congénitos, el tratamiento previo con metilxantinas y la imposibilidad de seguimiento a largo plazo. 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.

**Medición de resultados:** dado que las variables de

resultado primarias (los efectos a largo plazo previamente reseñados) están en marcha, en este análisis intermedio se estudian las variables de resultado secundarias a corto plazo: displasia bronco-pulmonar (DBP: necesidad de O<sub>2</sub> a las 36 semanas de edad postmenstrual), hallazgos ecográficos de daño cerebral, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad y crecimiento (peso y perímetro craneal). En un análisis post-hoc\* también se documentó el conducto arterioso persistente. Los análisis estadísticos se ajustaron por centro y característica de los pacientes según un modelo de regresión logística.

**Resultados principales:** de los 963 RN vivos a las 36 semanas en el GC se constató DBP en 36,3%, frente al 46,9% de los 954 RN en el GP (odds ratio [OR] ajustada: 0,63, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,52 a 0,76, p<0,001). La presión positiva de vías aéreas se retiró una semana antes en el GC (31 semanas, rango intercuartílico: 29,4 a 33) que en el GP (32 semanas, rango intercuartílico: 30,3 a 34). La cafeína reduce temporalmente la ganancia ponderal, principalmente a las dos semanas (diferencia de medias: -23 g, IC95%: -31 a -13). En el análisis post-hoc se aprecia que en el GC se precisa menos intervención para el conducto arterioso persistente (CAP), tanto médica (OR: 0,67, IC 95%: 0,55 a 0,81) como quirúrgica (OR: 0,32, IC 95%: 0,22 a 0,45). No hay diferencias significativas en el resto de variables estudiadas.

**Conclusión:** el tratamiento con cafeína de la apnea de la prematuridad reduce la incidencia de DBP. Salvo la discreta y temporal disminución de peso, no se constatan riesgos a corto plazo.

**Conflicto de intereses:** no existe.

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

### Comentario crítico:

**Justificación:** Las metilxantinas (y dentro de ellas, la cafeína) son una de las medicaciones más prescritas en los prematuros, dada su función como estimulante respiratorio para disminuir la incidencia de apneas, así como para facilitar el destete de la ventilación mecánica. Sin embargo, una revisión sistemática nos demuestra que su uso está basado en estudios pequeños y con variables resultado a corto plazo<sup>1</sup> y no existen estudios que se planteen los beneficios y riesgos tanto a corto como a largo plazo.

**Validez o rigor científico:** el ECA es de alta calidad según las escalas más utilizadas. Bancalari, en una editorial anexa al ECA<sup>2</sup>, comenta algunas potenciales debilidades en el diseño: no incluir los episodios de apnea y/o hipoxemia entre las variables de resultado de eficacia, la posibilidad de excluir los prematuros más graves (que, al precisar ventilación mecánica durante más tiempo, no recibirán la cafeína dentro de los 10 días considerados como criterio de inclusión) y con más posibilidad de desarrollar DBP. En cualquier caso no parece que esto pudiera afectar a la validez interna del estudio, en todo caso a su validez externa (o generalización de los resultados). Recibieron al menos una dosis abierta de cafeína 190 RN; de ellos, 112 cambiaron de forma permanente a cafeína, por solicitud de los padres o decisión médica, ocurriendo más frecuente en el GP (6,9%) que en el GC (4,3%). Estos resultados fueron analizados adecuadamente según intención de tratar.

**Relevancia clínica:** este artículo muestra algunos resultados relevantes a corto plazo del uso de la cafeína, como disminución significativa de la incidencia de DBP (el cálculo del número de pacientes a tratar para disminuir un caso sería de 10, IC 95%: 7 a 16)\*\* y retirada más precoz del soporte de presión positiva, con leve descenso de la ganancia ponderal. Sin embargo, el valor real de esta terapia se constatará cuando se conozcan los efectos a largo plazo, considerados como variable de resultado principal. De igual modo, el inesperado hallazgo de la menor necesidad de intervención (principalmente, quirúrgica) sobre el CAP con el uso de la cafeína debe ser interpretada con precaución y esperar el diseño de estudios prospectivos.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los prometedores resultados del papel preventivo de la cafeína sobre el desarrollo de DBP en los prematuros que no requieren intubación prolongada deben tomarse con precaución hasta que no se conozcan los resultados principales de este ECA (los efectos a largo plazo). Así mismo, la menor necesidad de tratamiento del CAP debe ser interpretada con cautela, dado que es un hallazgo obtenido de un análisis retrospectivo del ECA y sujeto a sesgos de interpretación. El principal problema de aplicabilidad de este ECA, caso de confirmarse también sus beneficios a largo plazo, radica en que posiblemente no incluyó a los prematuros más graves. En éstos, que podrían ser los más beneficiados del tratamiento con cafeína, los resultados expresados serán más difícilmente generalizables<sup>2</sup>.

\* Nota metodológica:

Análisis post-hoc hace referencia a los análisis realizados después del diseño y ejecución del estudio y que incorpora outcomes que no estaban incluidos entre las variables resultado (principal y secundarias) explicitados en la metodología del ensayo clínico.

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

## Bibliografía:

- 1.-Henderson-Smart DJ, Steer P. Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- 2.-Bancalari E. Caffeine por apnea of prematurity. N Engl J Med. 2006; 354: 2179-81