

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### Las xantinas siguen siendo el tratamiento de elección de la apnea de la prematuridad

Rivas Fernández MÁ<sup>1</sup>, Sánchez Bueno I<sup>2</sup>, Buñuel Álvarez JC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, [mayrivas5@gmail.com](mailto:mayrivas5@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** theophylline; infant, premature; carbon dioxide; apnea.

**Palabras clave en español:** teofilina; prematuro; dióxido de carbono; apnea.

**Fecha de recepción:** 19 de junio de 2012 • **Fecha de aceptación:** 20 de junio de 2012

**Fecha de publicación del artículo:** 4 de julio de 2012

---

Evid Pediatr.2012;8:54.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Sánchez Bueno I, Buñuel Álvarez JC. Las xantinas siguen siendo el tratamiento de elección de la apnea de la prematuridad. Evid Pediatr. 2012;8:54.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:54>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

# Las xantinas siguen siendo el tratamiento de elección de la apnea de la prematuridad

Rivas Fernández MÁ<sup>1</sup>, Sánchez Bueno I<sup>2</sup>, Buñuel Álvarez JC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: M.<sup>a</sup> Ángeles Rivas Fernández, mayrivas5@gmail.com

Referencia bibliográfica: Alvaro RE, Khalil M, Qurashi M, Al-Saif S, Al-Matary A, Chiu A, et al. CO<sub>2</sub> Inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160:252-7.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) inhalado no puede considerarse una alternativa a la teofilina oral para el tratamiento de la apnea de la prematuridad.

**Comentario de los revisores:** el descenso del tiempo total de apnea fue significativamente mayor en los recién nacidos prematuros tratados con teofilina. El CO<sub>2</sub> no constituye una alternativa terapéutica a la teofilina para el tratamiento de la apnea de la prematuridad, por lo que no debe utilizarse.

**Palabras clave:** teofilina; prematuro; dióxido de carbono; apnea.

## Xanthines are still the treatment of choice for apnea of prematurity

### Abstract

**Authors' conclusions:** inhaled carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) can not be considered as an alternative to oral theophylline for the treatment of apnea of prematurity.

**Reviewers' commentary:** the decline in total time of apnea was significantly higher in preterm infants treated with theophylline. The CO<sub>2</sub> is not a therapeutic alternative to theophylline for the treatment of apnea of prematurity, so it should not be used.

**Keywords:** theophylline; infant, premature; carbon dioxide; apnea.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) inhalado es más eficaz que la teofilina oral para el tratamiento de la apnea de la prematuridad.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorio (ECA) doble ciego controlado con placebo.

**Emplazamiento:** hospitalario (un hospital universitario de Canadá).

**Población de estudio:** los criterios de inclusión fueron: recién nacidos (RN) con edad gestacional comprendida entre 27 y 32 semanas, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos o Intermedios Neonatales, que presentaron apnea significativa definida como  $\geq 5$  apneas resueltas de forma espontánea o  $\geq 2$  apneas que requirieron intervención

(durante un periodo de 12 horas). Se excluyeron niños que estaban recibiendo tratamiento con metilxantinas, suplemento de O<sub>2</sub>, o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), malformaciones congénitas mayores, sepsis u otras causas conocidas de apnea. Cumplieron los criterios de elegibilidad 191 RN y se obtuvo el consentimiento para participar en el ECA en 87.

**Intervención:** los participantes se asignaron de forma aleatoria, con ocultamiento de la secuencia de aleatorización, a dos grupos de comparación: el grupo control (GC, n = 46) recibió teofilina oral (dosis inicial de 6 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada ocho horas) más 0,5 l/minuto de aire ambiental administrado por cánulas nasales durante tres días. El grupo de intervención (GI, n = 41) recibió CO<sub>2</sub> al 3% (del que aproximadamente se inhalaba el 1%) administrado por cánulas nasales más placebo oral de suero fisiológico durante tres días. En ambos grupos, las intervenciones fueron precedidas

de un periodo de control de 6-24 horas. durante el cual todos los RN recibieron aire ambiental administrado mediante cánula nasal a 0,5 l/minuto.

**Medición del resultado:** disminución del tiempo total de apnea (TTA) (duración total de todas las pausas de apnea  $\geq$  5 segundos). Variables secundarias: disminución del porcentaje de apneas de larga duración ( $\geq$  20 segundos) e incidencia de efectos adversos.

**Resultados principales:** el descenso del TTA fue mayor en ambos grupos, pero de más magnitud en el GC que en el GI. El GC experimentó un descenso del TTA desde un valor basal de 189 segundos/hora [s/h] hasta 57 s/h (desviación estándar [DE]: 11 s/h) (día uno de seguimiento), 50 s/h (DE: 9 s/h) (día dos de seguimiento) y 94 s/h (DE: 26 s/h) (día tres de seguimiento;  $p = 0,0001$ ). Existió también un descenso del TTA en el GI aunque de menor magnitud: desde un valor basal de 183 s/h (DE: 44 s/h) hasta 101 s/h (DE: 26 s/h) (día 1 de seguimiento), 105 s/h (DE: 29 s/h) (día 2 de seguimiento) y 94 s/h (DE: 26 s/h) (día 3 de seguimiento;  $p = 0,003$ ). Al finalizar el periodo de seguimiento, los RN del GI presentaron más episodios de apnea  $\geq$  5 segundos que los del GC (30 episodios [DE]: 7 episodios frente a 14 episodios [DE: 4 episodios];  $p < 0,05$ ). Ocho RN (cinco en el GC y tres en el GI) se excluyeron en el periodo de control por precisar intubación, CPAP o administración de  $O_2$ . Otros siete RN del GI (frente a ninguno del GC) no finalizaron el estudio por presentar episodios de apnea grave (la retirada se produjo a las 29 horas [DE: 3 horas] de seguimiento).

**Conclusión:** el  $CO_2$  inhalado no puede considerarse una alternativa a la teofilina oral para el tratamiento de la apnea de la prematuridad.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** becas del Canadian Institutes of Health Research and The Children's Hospital Foundation of Manitoba.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la apnea de la prematuridad es un problema frecuente en RN pretérmino<sup>1</sup>. Aunque se aceptan las metilxantinas como tratamiento coste-eficaz a corto y medio plazo<sup>2,3</sup>, los autores del artículo comentado plantean que sus efectos sobre el desarrollo neurológico en la edad escolar son controvertidos<sup>4</sup>, por lo que proponen buscar nuevas vías terapéuticas. Este ECA analiza la eficacia de un posible tratamiento alternativo: el  $CO_2$  administrado mediante cánulas nasales.

**Validez o rigor científico:** este estudio presenta diversas limitaciones. La principal es su elevado número de pérdidas durante el seguimiento y la distribución desigual de las mismas entre ambos grupos (12 [29%] en el GI y 3 [7,3%] en el

GC): las pérdidas fueron muy superiores en el grupo que recibió  $CO_2$  y se produjeron, además, por fallo en la intervención asignada. En vez de realizar un análisis de los resultados por intención de tratar (analizando a los participantes al grupo al que fueron aleatorizados), se excluyeron del estudio, dando lugar a una disminución de su potencia estadística. Pese a ello, al estar relacionadas las pérdidas con la intervención asignada, cabe esperar que, de haberse incluido en el análisis a todos los RN que se excluyeron, la magnitud del efecto hubiera sido aún superior a favor de la teofilina. La definición de apnea utilizada para la variable de resultado principal (segundos totales en los episodios  $\geq$  5 segundos, sin correlacionar con la saturación de oxígeno o la frecuencia cardíaca) no resulta clínicamente tan relevante como la variable secundaria (número de episodios  $\geq$  20 segundos). Como limitación adicional, cabe señalar que, pese a la aleatorización, diversas variables potencialmente confusoras no se distribuyeron de forma equilibrada entre ambos grupos y que los autores no realizaron un análisis multivariante de los resultados para controlar estas variables. Los autores no justifican la utilización de teofilina, cuando la cafeína es una alternativa más segura<sup>3</sup>, tanto a corto<sup>5</sup> como a medio plazo.

**Importancia clínica:** el descenso del TTA fue significativamente mayor en el grupo que recibió teofilina; además, al finalizar el periodo de seguimiento los RN que recibieron  $CO_2$  inhalado presentaron más episodios de apnea  $\geq$  5 segundos que los que recibieron teofilina (30 episodios [DE: 7 episodios] frente a 14 episodios [DE: 4 episodios];  $P < 0,05$ ). Estos resultados desaconsejan la utilización del  $CO_2$  inhalado como tratamiento alternativo a la teofilina. Solo existe un estudio previo –de los mismos autores<sup>6</sup>– que analiza la posible utilidad del  $CO_2$  en el tratamiento de la apnea del prematuro. La relación beneficios-riesgos-costes, teniendo en cuenta los resultados de este estudio, parece claramente favorable a la teofilina, dado el elevado porcentaje de RN que tuvieron que abandonar el tratamiento con  $CO_2$  por fallo del mismo. Se ha de tener presente, además, que en este periodo de la vida incluso mínimos cambios de gradiente en el  $CO_2$  arterial, si son bruscos, predisponen a las hemorragias intraventriculares<sup>7</sup>; además, los niveles de  $CO_2$  en sangre arterial dependen no solo de la regulación de su flujo, si no de múltiples factores. Como necesaria reflexión final, parece sorprendente que un estudio de estas características incluya una intervención potencialmente peligrosa como es la administración de  $CO_2$ , cuando el tratamiento de elección, las xantinas (y en especial la cafeína), está bien establecido por su eficacia y seguridad. Es difícil explicar que el protocolo de este ECA haya conseguido la autorización pertinente y obligada de un comité ético de investigación clínica y, además, haya conseguido ser publicado en una de las principales revistas pediátricas mundiales.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el  $CO_2$  no constituye en ningún caso una alternativa terapéutica a la teofilina para el tratamiento de la apnea de la prematuridad, por lo que no debe utilizarse. Tampoco es una práctica habitual en las Unidades de Neonatología, y no supone ninguna ventaja en el manejo de la apnea de la prematuridad respecto a las metilxantinas (y más uti-

lizada la cafeína que la teofilina), que tienen una muy favorable relación beneficios-riesgos-costes.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 2003;111:914.
2. 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.
3. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD000432.
4. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307:275-82.
5. 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.
6. Al-Saif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Qurashi M et al. Randomized controlled trial of theophylline versus CO<sub>2</sub> inhalation for treating apnea of prematurity. *J Pediatr*. 2008;153:513-8.
7. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics*. 2007;119:299.