

# TRATAMIENTO CON METILXANTINA PARA LA APNEA EN LACTANTES PREMATUROS

---

## **Autores**

David J Henderson-Smart, Antonio G De Paoli

Cómo citar la revisión: Henderson-Smart D, De Paoli A. Tratamiento con metilxantina para la apnea en lactantes prematuros. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD000140. DOI: 10.1002/14651858.CD000140

Versión reducida de la revisión. Puede consultar la versión completa en inglés

[PULSANDO AQUÍ](#)

---

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

La apnea recurrente es un trastorno común en lactantes prematuros, especialmente en los de muy baja edad gestacional. Estos episodios de respiración no efectiva pueden llevar a la aparición de hipoxemia y bradicardia, que pueden ser lo suficientemente graves como para necesitar el uso de ventilación con presión positiva. Las metilxantinas (como cafeína, teofilina o aminofilina) se han utilizado para estimular la respiración y reducir la apnea y sus consecuencias.

### **Objetivos**

Determinar los efectos del tratamiento con metilxantinas sobre la incidencia de la apnea y el uso de asistencia respiratoria con presión positiva intermitente (VPPI) y otros resultados clínicamente importantes en lactantes prematuros con apnea recurrente.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL, *The Cochrane Library*, Número 2, 2010), The Oxford Database of Perinatal Trials, MEDLINE (1966 a junio de 2010), EMBASE (1982 a junio de 2010), revisiones anteriores, incluidas las referencias cruzadas, los resúmenes y las actas de congresos y simposios, informantes expertos y búsquedas manuales en revistas, especialmente en idioma inglés.

### **Criterios de selección**

Se incluyeron todos los ensayos que utilizaron asignación aleatoria o cuasialeatoria, en los que el tratamiento con metilxantinas (teofilina, cafeína o aminofilina) para la apnea se comparó con placebo o con ningún tratamiento en lactantes prematuros.

### **Obtención y análisis de los datos**

La calidad metodológica fue evaluada de forma independiente por los revisores. Los datos fueron extraídos de forma independiente por los revisores. El análisis se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group).

### **Resultados principales**

Seis ensayos informaron el efecto de la metilxantina en el tratamiento de la apnea (tres ensayos de teofilina y tres de cafeína). Cinco ensayos, que incorporaron un total de 192 lactantes prematuros con apnea, evaluaron los resultados a corto plazo; en estos estudios, el tratamiento con metilxantinas llevó a una reducción de la apnea y el uso de VPPI en los primeros dos a siete días. El análisis *post hoc* del ensayo amplio CAP, que comparó cafeína con un control en un subgrupo de los lactantes que recibían tratamiento para la apnea, informó tasas significativamente menores de la ligadura del CAP; la edad gestacional en la última administración de oxígeno, la última intubación endotraqueal, la última asistencia respiratoria a presión positiva; y menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas

### **Conclusiones de los autores**

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. La cafeína también se asocia con mejores resultados a largo plazo. En vista de su toxicidad inferior, la cafeína sería el fármaco preferido para el tratamiento de la apnea.

## **RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS**

### **Tratamiento con metilxantina para la apnea en lactantes prematuros**

Existen algunas pruebas que indican que las metilxantinas (cafeína o teofilina) son efectivas a corto plazo para reducir la apnea en lactantes prematuros.

Se habla de apnea cuando existe una pausa en la respiración mayor de 20 segundos. Puede ocurrir repetidamente en lactantes prematuros (nacidos antes de 34 semanas de embarazo). Se considera que las metilxantinas (como la teofilina y la cafeína) son fármacos que estimulan los esfuerzos respiratorios y han sido utilizadas para disminuir la apnea. Se han encontrado, con la teofilina, efectos adversos de intolerancia a la alimentación y una frecuencia cardíaca mayor. La revisión de los ensayos halló que las metilxantinas ayudan a disminuir el número de crisis de apnea a corto plazo. El ensayo nuevo incluido en esta revisión, que publicó resultados a largo plazo (hasta la edad equivalente al término y en edades posteriores), demostró que el tratamiento con cafeína se asocia a tasas inferiores de efectos secundarios a más largo plazo.

## **ANTECEDENTES**

### **Descripción de la condición**

La apnea en los recién nacidos se ha definido como una pausa en la respiración de más de 20 segundos o menor de 20 segundos asociada con cianosis, palidez marcada, hipotonía o bradicardia (AAP 2003). Los episodios recurrentes de apnea son frecuentes en lactantes prematuros, y la incidencia y gravedad aumentan a medida que disminuye la edad gestacional (Henderson-Smart 2004). Aunque la apnea recurrente puede presentarse espontáneamente y atribuirse a la prematuridad por sí sola, también puede ser provocada o agravada si ocurren otros eventos como infección, hipoxemia o enfermedad intracraneal.

De prolongarse, la apnea lleva a hipoxemia y bradicardia refleja, que puede requerir maniobras activas de reanimación para revertirla. Existen preocupaciones clínicas con

respecto a que estos episodios podrían ser perjudiciales para el desarrollo del cerebro o causar disfunción del intestino u otros órganos. Los episodios frecuentes pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria de gravedad suficiente para necesitar intubación y el uso de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI).

### **Descripción de la intervención**

Se piensa que las metilxantinas estimulan los esfuerzos respiratorios, y se han usado en la práctica clínica para reducir la apnea desde la década de los setenta (revisado por Samuels 1992; Henderson-Smart 2004; Comer 2001). La teofilina y la cafeína son dos de los compuestos utilizados.

### **De qué manera podría funcionar la intervención**

Se desconoce cuál es el mecanismo de acción exacto de la metilxantina. Entre las teorías propuestas, se incluye una mayor respuesta quimiorreceptora (basada en un umbral más bajo para las respuestas respiratorias al CO<sub>2</sub>), mejor rendimiento de los músculos respiratorios y excitación generalizada del sistema nervioso central.

En estudios observacionales, se ha informado que ocurren efectos adversos como la intolerancia a los alimentos y la taquicardia, en particular, con el tratamiento con teofilina. Existen efectos adversos potenciales del aumento de la estimulación del sistema nervioso central sobre el desarrollo a largo plazo del sistema nervioso, aunque los mismos no han sido sugeridos por los estudios de cohortes. El aumento de la tasa metabólica inducida por las metilxantinas podría aumentar la tasa de desaturación de oxígeno sanguíneo durante la apnea, aun si se lograra reducir la tasa de eventos. Esta carga metabólica, si se mantiene, podría afectar el crecimiento. Se revisaron temas relacionados con la morbilidad neonatal (Blanchard 1992; Martin 1998; Schmidt 1999).

### **Por qué es importante realizar esta revisión**

Esta revisión actualiza la revisión existente "Methylxatine for apnea in preterm infants" ("Tratamiento con metilxantinas para la apnea en lactantes prematuros") que se publicó en The Cochrane Library, Número 4 de 2004 (Henderson-Smart 2004a).

## **OBJETIVOS**

Determinar los efectos del tratamiento con metilxantinas sobre la incidencia de la apnea y el uso de la ventilación a presión positiva intermitente (VPPI) y otros efectos clínicamente importantes en lactantes prematuros con apnea recurrente.

Análisis de subgrupos predefinidos:

1. efectos de diferentes metilxantinas (teofilina, cafeína);
2. efectos de diferentes dosis de metilxantina;
3. efectos en lactantes con diferente edad gestacional o peso al nacer.

## **MÉTODOS**

### **Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión**

### ***Tipos de estudios***

Se incluyeron todos los ensayos publicados que utilizaron la asignación aleatoria o cuasialeatoria de los pacientes.

### ***Tipos de participantes***

Lactantes prematuros con apnea recurrente. Se debe haber intentado excluir las causas secundarias específicas de apnea.

### ***Tipos de intervenciones***

Cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina, cafeína) comparada con placebo o ningún tratamiento para la apnea recurrente.

### ***Tipos de medida de resultado***

Las medidas de la gravedad de la apnea y de la respuesta al tratamiento deben haber sido consistentes con la evaluación de "apnea clínica" definida por la American Academy of Pediatrics (AAP 2003, ver "Antecedentes"). Otros efectos en lactantes prematuros, en el período perinatal y en los primeros meses de vida.

### **Primarias**

1. Fracaso del tratamiento (menos de 50% de disminución de la apnea, o uso de VPPI o muerte durante el estudio).
2. Uso de VPPI.
3. Muerte antes del alta hospitalaria.

### **Secundarias**

1. Efectos secundarios agudos (taquicardia o intolerancia a los alimentos, que provoca la interrupción del tratamiento).
2. Morbilidad neonatal, como conducto arterioso permeable que requiere tratamiento, hemorragia intracraneal, enterocolitis necrosante.
3. Duración de la VPPI.
4. Duración de la oxigenoterapia.
5. Enfermedad pulmonar crónica indicada por la asistencia respiratoria (oxígeno o presión positiva en las vías respiratorias) todavía administrada a las 36 semanas de edad gestacional.
6. Resultados a más largo plazo, como efectos sobre el crecimiento y el neurodesarrollo.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

[Para una presentación detallada de los resultados y de los gráficos, ver la versión PDF en inglés de esta revisión.](#)

## **Resumen de los resultados principales**

Esta revisión y otras revisiones Cochrane que trataron las otras dos indicaciones para el tratamiento con metilxantinas (para la prevención de apnea y para la prevención del fracaso de la extubación) (Henderson-Smart 2008; Henderson-Smart 2006) permiten una comprensión más precisa de los efectos en estas poblaciones relacionadas pero diferentes. Los datos en la presente y en otra revisión sistemática que compararon la cafeína y la teofilina (Henderson-Smart 2010) indican que los beneficios a corto plazo de la cafeína son similares a los de la teofilina. Los efectos secundarios a corto plazo, como la taquicardia o la intolerancia a los alimentos, parecen ser menos comunes con la cafeína (examinado por Blanchard 1992; Henderson-Smart 2010; Comer 2001).

## **Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia**

La incidencia y la gravedad de la apnea clínica son mayores en los lactantes con edad gestacional más corta. Se podría esperar que los lactantes de menor tiempo de gestación obtengan mayores beneficios con el tratamiento. Ningún estudio evaluó este tema como parte del objetivo declarado al inicio, por lo que no pudo realizarse este análisis de subgrupos predefinido. En un estudio (Sims 1985), el análisis *post-hoc* demostró que ocho de los 11 lactantes del grupo control, que necesitaron asistencia respiratoria mecánica, nacieron con menos de 31 semanas de gestación.

## **Calidad de la evidencia**

Un motivo de preocupación principal es el tamaño pequeño de los cinco estudios que, aunque adecuado para mostrar el gran efecto sobre la apnea, no podría detectar efectos adversos menos frecuentes. El ensayo amplio CAP 2006 no informó los resultados de apnea, pero sí informó los efectos secundarios y el crecimiento y desarrollo a largo plazo hasta los 18 a 21 meses de vida. Estos resultados incluyen a un gran número de lactantes de muy bajo peso al nacer (grupo de cafeína 1006, grupo de placebo 1000) con cualquiera de las tres indicaciones para el ingreso al ensayo (prevención profiláctica de la apnea en un 22%, tratamiento de la apnea en un 40% o profilaxis para la extubación endotraqueal en un 38%). Pudieron incluirse los datos de este ensayo dado que los autores publicaron los resultados por razón de ingreso al ensayo. Los autores destacan que los resultados de este análisis de subgrupos *post hoc* del ensayo CAP deben ser tratados con cuidado por razones que incluyen la no estratificación por indicación clínica del estudio original y la falta de estimaciones del tamaño muestral de estos subgrupos.

## **Sesgos potenciales en el proceso de revisión**

En Gupta 1981 y Sims 1985, la asignación al azar estaba poco clara y no hubo cegamiento de las intervenciones o las evaluaciones de resultados. En el informe de Erenberg 2000, el método de asignación al azar estaba poco claro, pero se ocultaron los tratamientos y las evaluaciones de resultados.

## **Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones**

Aunque las metilxantinas producen una disminución de la apnea en lactantes prematuros con este trastorno clínico, no son efectivas cuando se administran como profilaxis a lactantes prematuros en riesgo de desarrollar apnea/bradicardia debido a su baja edad gestacional (Henderson-Smart 2008). Otra revisión indica que las metilxantinas pueden ser efectivas para facilitar la extubación de la VPPI en algunos lactantes, y que esto se debe en parte a una disminución de la apnea posterior a la extubación (Henderson-Smart 2006).

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica

Las metilxantinas son efectivas para disminuir el número de crisis de apnea a corto plazo y para disminuir el uso de asistencia respiratoria mecánica. También se ha demostrado que la cafeína mejora los resultados del desarrollo neurológico y el crecimiento a largo plazo. En vista de su toxicidad aguda menor (taquicardia o intolerancia a los alimentos), la cafeína sería el fármaco preferido.

### Implicaciones para la investigación

Para indicar qué lactantes tienen probabilidad de obtener beneficios con el tratamiento, es necesaria en los estudios futuros, la estratificación por gestación y otros factores de riesgo. En cualquier estudio futuro deben evaluarse los efectos a más largo plazo del tratamiento sobre el crecimiento y desarrollo. El nivel de dosificación de la cafeína debe evaluarse en estudios de investigación.

---

### Carátula

#### Autores

David J Henderson-Smart<sup>1</sup>, Antonio G De Paoli<sup>2</sup>

#### Filiación

<sup>1</sup>Queen Elizabeth II Research Institute, NSW Centre for Perinatal Health Services Research , Building DO2 , University of Sydney , Sydney , Australia , 2006

<sup>2</sup>Royal Hobart Hospital, Department of Paediatrics , GPO Box 1061 , Hobart , Australia , 7001

#### Información de contacto

David J Henderson-Smart

Queen Elizabeth II Research Institute, NSW Centre for Perinatal Health Services Research , Building DO2 , University of Sydney , Sydney , Australia , 2006

E-mail: [dhs@mail.usyd.edu.au](mailto:dhs@mail.usyd.edu.au)

---

Pueden consultar la versión completa en inglés : [PULSANDO AQUÍ](#)

---

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.  
Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.