

Comentario sobre:

Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Amaro C, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D'Ugard C, Vanbuskirk S, et al

The Journal of Pediatrics 2018; 196:52-7

La cafeína se encuentra dentro de los medicamentos utilizados con mayor frecuencia en la unidad neonatal^(1,2). El rol de las metilxantinas como agentes estimulantes de la respiración fue reconocido en la década de 1970, y desde entonces han sido utilizadas para el tratamiento de la apnea de la prematuridad⁽³⁻⁵⁾. A pesar de que las diferentes metilxantinas presentan eficacia clínica comparable, la cafeína ha reemplazado a la aminofilina y teofilina, representando actualmente un 96% de las metilxantinas utilizadas en la práctica en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN)⁽⁶⁾, debido a sus propiedades farmacológicas superiores y menor toxicidad asociada, como taquicardia e intolerancia digestiva^(7,8). Las metilxantinas estimulan la actividad respiratoria central, aumentan la sensibilidad al dióxido de carbono, producen broncodilatación, mejoran el patrón respiratorio, aumentan el volumen minuto y reducen la depresión respiratoria por hipoxia. Otros efectos incluyen estimulación del sistema cardiovascular, aumento de la secreción de catecolaminas, aumento de la diuresis y antagonismo de la actividad de las prostaglandinas⁽⁹⁾.

Existe evidencia extensa sobre los beneficios clínicos de la cafeína tanto en modelos animales como estudios en humanos. En modelos animales se observó que la cafeína a concentraciones terapéuticas posee un efecto inmunomodulador al reducir la respuesta celular proinflamatoria a nivel pulmonar⁽¹⁰⁾. Asimismo, se ha observado un efecto neuroprotector sobre la sustancia blanca a través del bloqueo de los receptores de adenosina, al revertir la maduración anormal de oligodendrocitos secundaria a hipoxia⁽¹¹⁾.

El estudio CAP trial (Caffeine for Apnea of Prematurity), un ensayo clínico randomizado que incluyó 2.006 prematuros entre 500 g y 1.250 g al nacer, y que recibieron cafeína o placebo en los primeros diez días de vida, mostró una reducción de los días de ventilación mecánica y menor incidencia de broncodisplasia pulmonar (BDP) en aquellos recién nacidos que recibieron ca-

feína en comparación con placebo, sin efectos negativos a largo plazo sobre los resultados neurológicos o la mortalidad⁽¹²⁾. Luego de este estudio, la mayoría de los centros comenzaron a utilizar la cafeína de rutina al ingreso a la unidad neonatal, cada vez de forma más precoz. Según la base de datos del grupo Pediatrix, la cafeína pasó de iniciarse a una edad posnatal media de 10 días en 1997 a 4 días en 2010⁽⁶⁾. Un análisis *post hoc* del estudio CAP mostró que aquellos recién nacidos que reciben cafeína durante los primeros 3 días de vida mientras están expuestos a ventilación mecánica, muestran el mayor beneficio en términos de reducción de la tasa de BDP y mejores resultados neurológicos⁽¹³⁾. Sin embargo, un estudio sobre el seguimiento a los 5 años de vida de estos niños, no mostró diferencias en el resultado combinado de muerte o discapacidad severa entre ambos grupos⁽¹⁴⁾. Un estudio retrospectivo de 140 recién nacidos menores de 1.250 g al nacer mostró que aquellos que recibieron cafeína en los primeros 3 días de vida presentan una reducción significativa de la tasa de BDP (25% vs 53%), de la necesidad de tratamiento del ductus arterioso persistente (DAP) (10% vs 36%) y de la duración de la ventilación mecánica (6 días vs 22 días) en comparación con aquellos que recibieron cafeína de forma más tardía⁽¹⁵⁾. En relación con el efecto sobre la extubación, en un análisis de Cochrane acerca de los efectos del tratamiento profiláctico con metilxantinas, se observó una reducción de la falla de extubación de una semana⁽⁷⁾. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 127 prematuros menores de 32 semanas al nacer distribuidos en tres regímenes diferentes de cafeína citrato (3, 15 y 30 mg/kg) no mostró diferencias en las tasas de falla de extubación entre los grupos, sin embargo, los grupos correspondientes a las dosis mayores de 15 y 30 mg/kg presentaron menos episodios de apnea en comparación con el grupo de menor dosis⁽¹⁶⁾. Otros estudios mostraron de forma consistente que la administración de cafeína reduce la necesidad de tratamiento del DAP, proba-

blemente relacionado con su efecto diurético y antiinflamatorio^(6,12). Por último, el tratamiento con cafeína se ha asociado con una reducción de la severidad de la retinopatía de la prematuridad (ROP), probablemente debido a una reducción del daño por hiperoxia, así como por hipoxia al reducir tanto la suplementación con oxígeno y los episodios de hipoxia intermitente^(17,18).

A pesar de todos los beneficios demostrados de la administración de cafeína sobre resultados neonatales a largo y corto plazo, continúan existiendo controversias en la práctica clínica con respecto a la dosis, inicio y discontinuación del tratamiento.

En esta revisión se presenta un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado contra placebo cuyo objetivo primario fue evaluar el efecto de la administración temprana de cafeína en relación con la primera extubación exitosa en recién nacidos prematuros ventilados. Como objetivo secundario se evaluó el efecto de la administración temprana de cafeína sobre la duración total de la ventilación mecánica y la suplementación de oxígeno y sobre la incidencia de BDP. Asimismo, se documentó la incidencia de otras morbilidades neonatales como hemorragia pulmonar, DAP confirmado mediante ecografía, enterocolitis necrotizante (ECN) estadio II o III de Bell, perforación intestinal espontánea, hemorragia intraventricular (HIV) grado III o IV, leucomalacia periventricular y ROP estadio 3 o 4. Este estudio se realizó en el Holtz Children's Hospital, Universidad de Miami, durante el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Se incluyeron recién nacidos prematuros de 23 a 30 semanas de edad gestacional al nacer que recibieron ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida. Se excluyeron aquellos recién nacidos con anomalías congénitas mayores y pequeños para la edad gestacional (percentil <3). Luego de obtener consentimiento informado por parte de los padres, todos los recién nacidos que cumplían los criterios de inclusión del estudio fueron distribuidos al azar en dos grupos para recibir cafeína o placebo. La randomización se realizó de forma estratificada por grupos de edad gestacional: 23-26 semanas y 27-30 semanas. Tanto el proceso de randomización como la preparación de la medicación/placebo fue realizado por personal de la farmacia de la unidad neonatal; los investigadores y los médicos tratantes desconocían los grupos de tratamiento. Los recién nacidos en el grupo de cafeína temprana recibieron una dosis carga de cafeína citrato a 20 mg/kg, seguido de una dosis mantenimiento de 5 mg/kg/día, mientras que los recién nacidos en el grupo control recibieron un volumen equivalente de solución salina en dosis carga y luego mantenimiento. Se continuó con el manejo respiratorio estándar y criterios de extubación de la unidad. Los recién nacidos del grupo control recibieron una dosis carga de cafeína citrato de 20 mg/kg previo a la extuba-

ción, mientras que aquellos del grupo de cafeína temprana recibieron un volumen equivalente de placebo. La extubación se consideró exitosa cuando el recién nacido permanecía extubado por un período mayor a 24 horas. Se monitorizó la aparición de efectos adversos derivados del tratamiento con cafeína, incluyendo la taquicardia persistente mayor a 190 lpm por más de cuatro horas y la presencia de actividad epiléptica documentada por electroencefalograma. El período de seguimiento se extendió desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad posmenstrual, alta o muerte. Para el análisis estadístico se estimó un total de 110 pacientes necesarios para detectar una reducción del resultado primario de siete días, con una potencia de 80% y significancia de 5%. Se utilizó la prueba de Pearson χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y la prueba t de student o Mann-Whitney para las variables continuas. Para la comparación de variables se utilizó la prueba de Kaplan-Meier log-rank, considerando $p < 0,05$ como significativa. De 143 recién nacidos elegibles, 83 completaron las intervenciones del estudio y el seguimiento, distribuidos en el grupo de cafeína precoz ($n = 41$) y en el grupo control ($n = 42$). La edad gestacional (media 25,7 vs 26,1 semanas, $p = 0,425$), peso al nacer (670 g vs 720 g, $p = 0,450$), raza y exposición a corticoides prenatales fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el grupo de cafeína precoz presentó una mayor proporción de recién nacidos del sexo masculino (30 vs 17, $p = 0,003$) y puntajes de Apgar a los 5 minutos < 5 (10 vs 4, $p = 0,071$) en comparación con el grupo control. La edad media de intubación de todos los recién nacidos fue a las 3 horas de vida. Los parámetros respiratorios al momento de la randomización fueron similares en ambos grupos: presión media de vía aérea (PMVA) (media 9 vs 8, $p = 0,112$) y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) (0,25 vs 0,23, $p = 0,195$). El primer análisis estadístico, realizado con el 50% de la muestra, mostró una tendencia a mayor mortalidad en uno de los grupos, que no superaba las cifras de mortalidad del centro de los dos años previos al estudio. Sin embargo, un segundo análisis que incluía un 75% de la muestra evidenció una persistencia de esta tendencia, aunque no significativa, que superaba las cifras de mortalidad del centro, por lo que se decidió finalizar el estudio. La proporción de recién nacidos que fallecieron antes de la extubación y la edad al fallecimiento fueron similares en ambos grupos. Los análisis del resultado primario mostraron que la edad media a la primera extubación exitosa fue similar entre el grupo de cafeína precoz y el grupo control (24 días vs 20 días, $p = 0,703$). Asimismo, la duración total media de ventilación mecánica y de suplementación de oxígeno fue similar en ambos grupos (32 vs 26 días, $p = 0,723$ y 55 vs 59 días, $p = 0,531$, respectivamente). La incidencia de BDP (media 15 vs 20, $p = 0,546$), BDP severa (10 vs 12, p

= 0,908), y los resultados combinados de BDP o muerte (23 vs 24, $p = 0,923$) y BDP severa o muerte (18 vs 16, $p = 0,591$) fueron similares entre el grupo de cafeína precoz y el grupo control, respectivamente. Asimismo, no hubo diferencias significativas entre otras morbilidades neonatales a las 36 semanas de edad posmenstrual, como hemorragia pulmonar, DAP, ECN, perforación intestinal espontánea, sepsis, HIV severa, leucomalacia periventricular ($p > 0,05$). Los resultados fueron ajustados por sexo, edad gestacional y Apgar a los 5 minutos mediante modelos de regresión logística multivariados, encontrándose una asociación significativa entre la edad gestacional y la edad de la primera extubación exitosa y con un aumento del riesgo de muerte. Los autores concluyen que la iniciación precoz de cafeína en prematuros extremos ventilados no reduce la edad de la primera extubación exitosa, así como las complicaciones respiratorias, la duración de la ventilación mecánica y suplementación con oxígeno o la incidencia de BDP, a pesar de los beneficios teóricos que respaldan el uso de los estimulantes respiratorios. Debido a la tendencia al aumento de mortalidad en este grupo que obligó a suspender el estudio, los autores no recomiendan el inicio precoz de cafeína de forma rutinaria en prematuros ventilados hasta que exista mayor evidencia que respalde este uso. Contrariamente a estos hallazgos, en la revisión del grupo *Pediatrics*, el uso de cafeína en los primeros 3 días de vida en comparación con su uso posterior se asoció con menor incidencia del resultado combinado de BDP o muerte, necesidad de tratamiento del DAP, sepsis tardía, menos días de ventilación mecánica, ROP y hemorragia intraventricular en recién nacidos MBPN. Sin embargo, la mortalidad fue mayor por 0,8% en el grupo que recibió cafeína de forma temprana, particularmente en los menores de 24 semanas⁽⁶⁾.

Durante la realización de un ensayo clínico aleatorizado es preciso hacer análisis estadísticos precoces para monitorizar los efectos clínicos y detectar precozmente si el tratamiento de uno de los brazos del estudio (grupo experimental o control) es claramente superior al otro, con el objetivo de interrumpir precozmente el ensayo o acelerar la aprobación del tratamiento en la industria farmacéutica. Sin embargo, la interrupción temprana aumenta la posibilidad del error alfa, puede reducir la potencia para detectar diferencias significativas en los resultados, así como también sobreestimar los efectos del tratamiento⁽¹⁹⁻²¹⁾. Se debe tener en cuenta el número de análisis estadísticos realizado, ya que cuando se realizan dos análisis intermedios, se exige una $p < 0,001$ para interrumpir el estudio, menor que el punto de corte designado en este estudio⁽²²⁾. A medida que aumenta el número de análisis intermedio, aumenta el error tipo alfa con el consiguiente riesgo de falsos positivos⁽²¹⁾. Asimismo, una desproporción entre el tamaño muestral inicialmen-

te previsto y el tamaño muestra final puede resultar en una sobreestimación del efecto cuando el número de eventos es bajo⁽¹⁹⁾. En una revisión de este estudio realizada por Jain y colaboradores, además de las dificultades de interpretación generadas por la interrupción temprana, destacan que las características basales de ambos grupos eran diferentes a pesar de la randomización, probablemente por la muestra pequeña ($n = 83$) y el azar, dado que los recién nacidos del grupo de cafeína precoz tenían mayor cantidad de varones, puntajes de Apgar menores a los 5 minutos de vida, y menor peso al nacer⁽²³⁾. Se requieren ensayos clínicos multicéntricos extensos para valorar adecuadamente la seguridad y eficacia del tratamiento temprano con cafeína en recién nacidos ventilados en relación con los efectos sobre la extubación, incidencia de BDP, muerte y otras morbilidades neonatales.

Referencias bibliográficas

1. **Hsieh E, Hornik C, Clark R, Laughon M, Benjamin D, Smith P.** Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014; 31(9):811-21.
2. **Clark R, Bloom B, Spitzer A, Gerstmann D.** Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 2006; 117(6):1979-87.
3. **Kuzemko J, Paala J.** Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch Dis Child* 1973; 48(5):404-6.
4. **Uauy R, Shapiro D, Smith B, Warshaw J.** Treatment of severe apnea in prematures with orally administered theophylline. *Pediatrics* 1975; 55(5):595-8.
5. **Aranda J, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T.** Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr* 1977; 90(3):467-72.
6. **Dobson N, Patel R, Smith P, Kuehn D, Clark J, Vyas S, et al.** Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014;164(5):992-8.e3.
7. **Henderson D, Steer P.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*.2010(1):Cd000273.
8. **Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, Vert P.** Theophylline versus caffeine: comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. *J Pediatr* 1987;110(4):636-9.
9. **Dobson N, Hunt C.** Pharmacology Review: Caffeine Use in Neonates: Indications, Pharmacokinetics, Clinical Effects, Outcomes. *NeoReviews*.2013;14(11):e540-e50.
10. **Abu JM, Martin R.** Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(5):342-7.
11. **Back S, Craig A, Luo N, Ren J, Akundi R, Ribeiro I, et al.** Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol* 2006;60(6):696-705.
12. **Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Barrington K, Ohlsson A, et al.** Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New Engl J Med* 006;354(20):2112-21.

13. **Davis P, Schmidt B, Roberts R, Doyle L, Asztalos E, Haslam R, et al.** Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010;156(3):382-7.
14. **Schmidt B, Anderson P, Doyle L, Dewey D, Grunau R, Asztalos E, et al.** Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307(3):275-82.
15. **Patel R, Leong T, Carlton D, Vyas S.** Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2013;33(2):134-40.
16. **Steer P, Flenady V, Shearman A, Lee T, Tudehope D, Charles B.** Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose response trial. *J Paediatr Child Health* 2003;39(7):511-5.
17. **Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Barrington K, Ohlsson A, et al.** Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New Engl J Med* 2007;357(19):1893-902.
18. **Zhang S, Zhou R, Li B, Li H, Wang Y, Gu X, et al.** Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2017; 31(8):3334-48.
19. **Latour J, Cabello JB.** Early interruption of clinical trials: too good to be true? *Med Intens* 2007;31(9):518-20.
20. **Huang L, Shao F, Yu H, Bai J, Chen F, Yu P.** Efficacy estimation in early termination clinical trial. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(1):1164-1171.
21. **Molina M.** Diseños secuenciales: interrupción precoz del ensayo clínico. *Pediatría Atención Primaria*. 2017;19:87-90.
22. **Kumar A, Chakraborty B.** Interim analysis: A rational approach of decision making in clinical trial. *J Adv Pharm Technol Res* 2016;7(4):118-22.
23. **Jain V, Saroha V, Patel R, Jobe A.** Is early caffeine therapy safe and effective for ventilated preterm infants? *J Perinatol* 2019;39(5):754-7.

Dra. Tamara Herrera
Asistente Neonatología. Servicio Recién Nacidos. CHRP.
ORCID 0000-0002-3363-1218

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.