



BUAP

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20.
“LA MARGARITA”**

**“RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION
MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO
DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20”**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA**

**PRESENTA:
DR. PEDRO LOZADA RAMIREZ.**

**DIRECTOR:
Dr. José Carmelo Peña Pérez.
Médico Pediatra con adiestramiento en Neonatología y Maestría en Ciencias
Médicas e Investigación, adscrito al Hospital General de Zona número 36.**

**ASESORES:
Dra. Mariana Paulina García Bermúdez.
Médico Neonatólogo adscrito al Hospital General de Zona número 36
Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López.
Medico Neonatólogo adscrito al Hospital General de Zona número 36.**



Heroica Puebla de Zaragoza. Agosto 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2108
H. GERAL ZONA SUR 23

Registro CURPRIS 19 CE 21 114 054
Registro CONSOEETICA COMSOEETICA 21 CEI 001 20251117

Fecha: Martes, 27 de diciembre de 2022

M.E. José Carmelo Peña Pérez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRANOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2022-2108-145

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Impresión

IMSS

REGISTRADO Y AUTORIZADO POR



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
OOAD PUEBLA
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20

PUEBLA, PUEBLA; ENERO DEL 2024

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

Dr. José Carmelo Peña Pérez.
Dra. Mariana Paulina García Bermúdez.
Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López.

DE LA TESIS TITULADA:

“RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20”

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

Dr. Pedro Lozada Ramírez.

DE LA ESPECIALIDAD DE:

Pediatría.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON EL NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

R-2022--2108-145

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZO SU IMPRESIÓN
ASESORES:


Dra. Mariana Paulina García Bermúdez.
NOMBRE, FIRMA Y FECHA
11/01/24


Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López.
NOMBRE, FIRMA Y FECHA


Dr. José Carmelo Peña Pérez
MÉDICO PEDIATRA
Ced. Esp. 02320560
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios por ser mi fortaleza y nunca abandonarme.

A mi familia, todos importantes: a mi padre, mi madre, mis tías, mi abuelita, a mis tíos y a mi abuelo y mi tío; quienes se quedaron en el camino durante mi formación como futuro especialista, por siempre apoyarme en todo momento, y no dejarme rendir para salir adelante, por el apoyo durante todo este camino para lograr un gran sueño, este logro es de ustedes.

A mi futura esposa, quien aminora los malos momentos y siempre está ahí para apoyarme, por su paciencia y comprensión, así como empatía, Gracias Guadalupe por estar a mi lado, junto a mi hombro.

A mis maestros, y mi Asesor el Doctor Carmelo Peña, quienes me aportaron conocimiento durante mi formación, compartiéndome sin limitación su amplia experiencia, siempre enseñándome hacer las cosas bien, corrigiéndome y a contribuir en mi preparación, para ser mejor médico y ser humano, pero sobre todo gracias por darme su voto de confianza.

Son dignos de todo mi respeto y admiración, gracias.

A mis amigos que forjé en la residencia, con diferencias en momentos, pero siempre unidos y apoyándonos, gracias, porque de cada uno aprendí mucho, gracias por trabajar en equipo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1.- ANTECEDENTES GENERALES.....	2
2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	6
3.- JUSTIFICACIÓN.....	14
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5.- HIPÓTESIS.....	16
6.- OBJETIVOS.....	17
7.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8. LOGÍSTICA.....	26
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	27
10. RESULTADOS.....	29
11. DISCUSION.....	37
12. CONCLUSIONES.....	41
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
14. ANEXOS.....	46

RESUMEN

Autores: ¹ Dr. José Carmelo Peña Pérez, ² Dra. Mariana Paulina García Bermúdez, ³Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López, ⁴Dr. Pedro Lozada Ramírez. ¹ Médico Pediatra con Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, adscrito al Hospital General de Zona número 36. ^{2 y 3} Médico Neonatólogo adscrito al Hospital General de Zona número 36 ⁴Residente de Pediatría Médica del Hospital General de Zona número 20.

Introducción. Un gran porcentaje de recién nacidos pretérmino requieren de ventilación mecánica desde las primeras horas de vida, en la literatura existen datos que evidencian el beneficio de la cafeína para ayudar a reducir el tiempo de ventilación, mejorar la frecuencia ventilatoria, apoyar la actividad diafragmática y prevenir la apnea.

Objetivo. Determinar si el uso de la cafeína en recién nacidos menores de 1500 gramos reduce el tiempo de ventilación mecánica en el Hospital General de Zona 20, Puebla.

Material y métodos. Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, transversal, homodémico y unicéntrico, en el servicio de Neonatología del Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita”, de la ciudad de Puebla. Se estudiaron los recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos, en los cuales se identificó su género, edad gestacional, peso al nacer, comorbilidades, días de asistencia con ventilación mecánica, días de administración de cafeína, así como sus dosis de impregnación y mantenimiento. El tipo de muestreo empleado fue no probabilístico por conveniencia. Para el análisis se empleó el software SPSS versión 25, empleando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas. Se realizó la prueba de Chi cuadrada para determinar la asociación entre el tiempo de ventilación mecánica con el tiempo de administración de cafeína y las dosis de impregnación y de mantenimiento; el nivel de significancia fue 0.05.

Resultados. Se estudiaron 72 recién nacidos, 34 femeninos y 38 masculinos, con una edad gestacional de 30.3 ± 2 semanas y un peso de 1158.4 ± 219 gramos. La mayoría de los pacientes fueron muy prematuros (54.2%) y en cuanto al peso al nacer la mayor parte tuvo un peso muy bajo a nacer (79.2%). Las principales comorbilidades fueron prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria y apnea. El tiempo de manejo con ventilación mecánica fue de 28.1 ± 20.5 y el tiempo de administración de cafeína de 25.3 ± 13.6 días. La mayoría de los pacientes recibieron cafeína por más de dos semanas (66.7 %), con dosis de impregnación de 20 mg/K (92.2 %) y dosis de mantenimiento de 5 mg/k (96.1%).

La asociación entre el tiempo de ventilación mecánica con el tiempo de administración de cafeína y su dosis de impregnación no tuvieron una asociación significativa ($p= 0.255$ y $p= 0.815$ respectivamente), mientras que la asociación entre el tiempo de ventilación y la dosis de mantenimiento se asociaron de manera significativa ($p =0.028$).

Conclusión: La dosis de mantenimiento de cafeína de 5 mg/Kg empleada en los recién nacidos menores de 1500 gramos manejados con ventilación mecánica influyó de manera importante en el tiempo que permanecieron intubados.

1. ANTECEDENTES GENERALES

El manejo del recién nacido prematuro es de gran complejidad, el sistema que más frecuentemente se compromete es el respiratorio, generando mayores avances terapéuticos en los últimos años; la apnea de la prematuridad resulta un desafío en cuanto a su manejo por sus complicaciones inmediatas y posteriores. (1)

La apnea de la prematuridad se define como un cese de la respiración durante más de 20 segundos o una pausa respiratoria más corta asociada con hipoxemia y/o bradicardia en menores de 34 semanas de gestación. Se considera "apnea significativa" duración menor de 10 segundos, si se asocia con saturación de oxígeno (SpO_2) \leq 85%, mientras que la bradicardia se considera "significativa" cuando disminuye $<$ 80 latidos/minuto o menos de dos tercios de la línea de base anterior al episodio. (1)

En 1977 Aranda et col, realizaron el primer estudio que demostró la eficacia de la cafeína por lo cual su uso se ha generalizado desde hace más de 30 años, encontrándose otros beneficios además de la estimulación de la respiración. (2)

El estudio con mayor población en el 2006 con más de 2000 pacientes prematuros a los cuales, de forma randomizada, se les administró placebo y cafeína durante los primeros 10 días de vida demostrándose que existieron menos episodios de apneas e inclusive, menor prevalencia de displasia broncopulmonar (DBP) con cafeína. (3)

Las metilxantinas aumentan la ventilación por minuto, mejoran la sensibilidad al CO_2 , disminuyen la depresión hipóxica, mejoran la actividad diafragmática y

disminuyen la respiración periódica. Los efectos secundarios comunes incluyen taquicardia, intolerancia alimentaria, emesis, nerviosismo, inquietud e irritabilidad. Los niveles tóxicos pueden producir arritmias cardíacas y convulsiones. Aumentan la tasa metabólica y el consumo de oxígeno, así como un efecto diurético suave. La cafeína tiene muchos menos efectos secundarios, se tolera mejor y tiene un índice terapéutico más alto en comparación con la teofilina. Su larga vida media se traduce en un conveniente régimen de dosificación una vez al día y su amplio margen de seguridad, significa que rara vez es necesario monitorear los niveles de cafeína en la dosis recomendada. (3)

Las metilxantinas también aumentan la tasa metabólica cerebral y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral por lo que hubo preocupación sobre los efectos a largo plazo de la cafeína en el desarrollo del cerebro. Sin embargo, los resultados de ensayos multicéntricos controlados con placebo mostraron que la terapia con cafeína mejora la supervivencia sin discapacidad del neurodesarrollo en bebés de muy bajo peso al nacer. (3)

La Cafeína, dentro de su actividad bioquímica está el antagonismo en los receptores de adenosina, la cual disminuye la actividad respiratoria, por lo tanto, ayuda en la estimulación ventilatoria desde el sistema nervioso central, los recién nacidos con prematurez tienen inmadurez del sistema respiratorio lo que implica mayor probabilidad de desarrollar apneas, y complicaciones por ser pretérmino. Dentro de las cuales se identifica síndrome de dificultad respiratoria y síndrome de distrés respiratorio con la posterior necesidad soporte ventilatorio, los cuales presentan además de complicaciones por tiempo prolongado de uso de este modo de

ventilación, días de hospitalización prolongadas. Por lo anterior la cafeína se administra para tener una mejor progresión ventilatoria, evitar fallas en la extubación y disminuir el tiempo ventilatorio o bien identificar un promedio de días con apoyo ventilatorio que tengan significancia, al haber reducción de días con respecto a pacientes anteriores donde no se usaba este tipo de metilxantinas. (4)

La dosis de administración de la cafeína tiene un amplio rango que va de 5 a 20 miligramos por kilo/dosis y existe escasa evidencia acerca de cuál es la más apropiada entre el límite inferior y el superior; sin embargo, se ha demostrado que usando la dosis máxima terapéutica disminuye el riesgo de apnea recurrente y de fallo en la extubación (4)

La cafeína se absorbe de forma completa y pueda administrarse tanto por vía enteral como parenteral. Su metabolismo resulta ser mucho más lento. (4) Así mismo se ha demostrado que con su uso existe menos posibilidad de desarrollo de enterocolitis necrotizante. (4) Carrera Muñoz y cols (2015) mencionan que la eficacia de la cafeína en comparación con otras metilxantinas se basa en el número de eventos de apnea referidos durante cierto periodo, sin embargo, después de este periodo, los eventos de apnea son iguales en los diferentes grupos. (4)

Lamba V. y cols en 2021 realizaron un estudio donde reportan que el fracaso de la extubación, se asocia con una duración prolongada en la unidad de cuidado intensivo pediátrico y un costo excesivo. No existen pautas basadas en la evidencia para determinar cuál es la preparación más adecuada para la extubación en la

unidad de cuidado intensivo neonatal, y los índices de destete tradicionales para discriminar entre niños extubados con éxito y niños reintubados es muy escasa. (5)

Gordo Vidal y Cols en 2007 menciona que la ventilación mecánica se asocia con complicaciones importantes, como producción o perpetuación de lesión pulmonar aguda y lesión de órganos a distancia del pulmón mediante liberación de mediadores inflamatorios. El empleo de estrategias ventilatorias protectoras del pulmón ha demostrado un efecto beneficioso, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, estrategias de ventilación a pulmón abierto, de volúmenes circulantes inferiores a 10 ml/kg y una presión alveolar inferior a 30 cm H₂O. (6)

El 40% de los procesos obstructivos de la vía aérea son secundarios a la presencia de laringoespasma y es la causa más común de obstrucción después de la extubación. Sigue siendo una forma común y evitable de paro cardíaco. El laringoespasma se caracteriza por severa hipoxia (61%), bradicardia (6%), edema pulmonar obstructivo (4%), paro cardíaco (0.5%), arritmias y muerte (3%). La causa más frecuente de obstrucción de la vía aérea en el niño, es secundaria a la manipulación o instrumentación de la misma. (7)

En un estudio realizado por Steer PA y Cols en 2000 menciona que uno de los aspectos de mayor relevancia en el cuidado intensivo pediátrico y neonatal, es el manejo de la ventilación. Una ventilación prolongada provoca efectos deletéreos, a nivel pulmonar y aumentan de la morbilidad y mortalidad. Retrasar la extubación, como la extubación fallida, se asocia con una mayor duración de la ventilación mecánica y un aumento de la morbimortalidad. (10)

2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Múltiples ensayos clínicos han demostrado que tanto la cafeína como la teofilina son tratamientos efectivos. Inicialmente, la teofilina era la terapia estándar y requería estrecha vigilancia de los niveles séricos. Desde la aprobación de la cafeína por parte de la Food and Drug Administration (FDA), la teofilina ha sido reemplazada en gran medida por la cafeína como primera línea de tratamiento. (10)

Saroha V y cols en 2020, Su objetivo fue evaluar el momento y la dosificación de la terapia con cafeína en relación con daño alveolar, por administración prolongada de oxígeno. Con estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro que comparó el inicio temprano (días de vida 0–2) con el inicio tardío (día de vida 3 o más) en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer, con un análisis secundario de grandes (10 mg/kg/día) a dosis pequeñas (5 mg/kg/día) de cafeína por vía oral. Hubo 138 pacientes en el análisis de tiempo primario. El grupo de cafeína temprana tuvo una incidencia más baja y probabilidades reducidas de mortalidad por todas las causas, en comparación con el grupo de cafeína tardía (64% frente a 88%, respectivamente; p ajustado $< 0,05$; OR ajustado 0,36).(11) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosificación ($p = 0,29$) en el resultado primario; sin embargo, hubo una tasa más baja de conducto arterioso persistente que requirió tratamiento ($p = 0,05$) y una menor probabilidad de dar de alta a casa con oxígeno ($p = 0,02$) en el grupo de dosis alta en comparación con el de dosis pequeña. Por lo que se identifica que existe relevancia significativa al tener en cuenta estos beneficios. (11) Aunque la evidencia actual sugiere que una dosis mayor y más temprana de cafeína puede ser beneficiosa, no

existe una guía clara sobre el momento exacto y el régimen para optimizar la prevención de consecuencias producidas por el tiempo prolongado de intubación.

(11) Existen varias limitaciones en dicho estudio debido a la naturaleza retrospectiva, y a las grandes variaciones en la dosificación, se excluyó un número significativo de pacientes del análisis, lo que puede haber aumentado el riesgo de un error. (11) Este estudio se suma a la literatura existente, que el inicio temprano de la cafeína, 2 primeros días después del nacimiento está asociado con una disminución significativa de la lesión alveolar por las necesidades prolongadas de apoyo ventilatorio o la mortalidad por todas las causas. (11) Concluyeron que se necesitan ensayos controlados multicéntricos, aleatorizados y de gran tamaño para evaluar más a fondo el momento y la dosificación óptimos de la cafeína para la prevención de la mortalidad por todas las causas en esta población neonatal de alto riesgo. (11)

Steer P y cols en 2004 Compararon dos regímenes de dosificación de citrato de cafeína (20mg/kg/día versus 5 mg/kg/día, de forma intravenosa o bien si tenía alimentación enteral por sonda orogástrica, pese a no ser específica la vía de administración) en el período peri extubación para recién nacidos con menos de 30 semanas de gestación, en términos de extubación exitosa y efectos adversos ventilados por más de 48 horas. (12) El tratamiento comenzó 24 horas antes de una extubación planificada o dentro de las seis horas posteriores a una extubación no planificada. (12) Total de 234 recién nacidos. Se demostró una reducción significativa en el fracaso de la extubación para el grupo de dosificación de 20 mg/kg/día (15,0 % frente a 29,8 %; riesgo relativo 0,51; intervalo de confianza (IC)

del 95 %). Se mostró una diferencia significativa en la duración de la ventilación mecánica para los lactantes de menos de 28 semanas de gestación que recibieron la dosis alta de cafeína (media de días 14,4 (11,1) frente a 22,1 (17,1); $p = 0,01$). No se detectaron diferencias en los efectos adversos en términos de mortalidad, morbilidad neonatal, muerte o discapacidad grave a los 12 meses. (12) Aunque no hubo diferencia global en la duración de la ventilación entre los grupos de estudio, hubo una reducción significativa de una media de ocho días en el subgrupo de lactantes de menos de 28 semanas gestación. Esta diferencia clínicamente importante tiene importantes implicaciones de recursos para los cuidados intensivos neonatales que se pueden interpretar como mejoría en la disminución del número de intentos de extubación, con mejor adaptación de prematuros menores de 28 semanas, sin embargo, existen otros factores que pudieron influir. (12)

Du L y cols (2020) En china que menciona similares conclusiones. Para poder tener una definición más concreta de lo que es temprano, muchos de los estudios inician la administración de cafeína en las primeras 48 horas de vida, y poder así identificar cuantos días son para la administración tardía en comparación a la temprana, es decir existe la posibilidad de poner antes de que inicia la apnea incluso solo con el antecedente de prematurez. (13) El resultado fue el cambio desde el inicio, en el número de eventos de apnea después de la administración de dosis de carga de citrato de cafeína. (13) Este fue un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, abierto, de un solo brazo. Los recién nacidos que habían experimentado al menos cuatro eventos de apnea durante un período de 24 horas recibieron una dosis de carga de citrato de cafeína de 20 mg/kg de peso corporal a través de una infusión

controlada de vía intravenosa, aquellos que requirieron mantenimiento adicional sus dosis recibidas de 5 mg/kg/día (tituladas hasta 10 mg/kg/día en caso de respuesta insuficiente) por vía oral o por vía intravenosa. El número de eventos de apnea se registró durante 6 a 12 horas antes de la dosis de carga (línea de base), y durante las 12 horas posteriores a la dosis, después de la dosis de carga y en las Semanas 2 y 4 (durante mantenimiento). (13) Un total de 247 neonatos recibieron la dosis de carga, quienes tuvieron una reducción desde el inicio de 3,9 eventos ($p < 0,001$) en el número medio de eventos de apnea lo que lo hace estadísticamente significativo. (13) El subconjunto de recién nacidos que requirieron dosis de mantenimiento también tuvo reducciones significativas en el número de eventos en todas las visitas ($p < 0,001$ para todas). Un total de 79,4% de los participantes tuvo al menos un evento adverso, evento no grave y ningún evento grave fue considerado relacionado con el tratamiento. Por lo que se puede justificar el uso de dicho medicamento como apoyo para retirar el apoyo de ventilación mecánica o bien que se adapte mejor el neonato a dicho apoyo. (13)

Vivek S. y Cols. (2019) Intentan explicar de la precocidad con que se debe instaurar la cafeína, la información está poco definida sin embargo existe un estudio incompleto que decidió realizar un análisis con respecto a la administración entre los recién nacidos prematuros (23 a 30 semanas de gestación) que requirieron ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida, recibir una dosis de carga de 20 mg/kg seguida de 5 mg/kg/día de cafeína. (20) Los lactantes del grupo de cafeína temprana recibieron una dosis de carga de citrato de cafeína de 20 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día, mientras que los lactantes del grupo

de control recibieron un bolo de solución salina normal y mantenimiento por vía intravenosa. Los lactantes del grupo de control recibieron una dosis de carga ciega de cafeína de 20 mg/kg antes de la extubación, y viceversa, los lactantes del grupo de cafeína temprana recibieron una dosis de carga ciega de solución salina (placebo). Los bebés fueron seguidos hasta las 36 semanas de edad, alta o muerte, lo que ocurriera primero. La Junta de Supervisión y Seguridad de Datos (DSMB, por sus siglas en inglés) detuvo el ensayo antes del 75% de inscripción (83 bebés) en el segundo análisis intermedio debido a una tendencia persistente de mayor mortalidad (aunque no estadísticamente significativa) no se muestra cifra en el estudio. (20) Se tomó en cuenta el ensayo Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP), el tratamiento con cafeína, encontró un mayor beneficio en la reducción morbilidad respiratoria, incluida la duración de la ventilación, entre los bebés que recibieron un inicio temprano de la cafeína menos de 3 días de vida, en comparación con el inicio tardío. (20) A partir de entonces, múltiples estudios observacionales han informado una asociación entre el inicio temprano de la cafeína y una menor duración de la ventilación. Dicho ensayo aleatorio fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la cafeína temprana en disminuir la duración de la ventilación mecánica para recién nacidos extremadamente prematuros (23 a 30 semanas de edad gestacional). (20) Cabe destacar que el estudio se detuvo temprano porque un análisis intermedio al 75% de inscripción mostró una diferencia potencial en la mortalidad antes del alta, que tras el análisis final que no fue significativamente diferente. (20)

Cynthia M y Cols en 2018 en un ensayo aleatorio evaluó prospectivamente el impacto de administración temprana de cafeína en la duración del primer curso de ventilación mecánica en recién nacidos extremadamente prematuros con insuficiencia respiratoria grave. Contrariamente a la hipótesis, el inicio temprano de cafeína en estos bebés no redujo la edad de Primera extubación exitosa. De manera similar, no hubo diferencias entre los grupos de cafeína temprana y control en los resultados respiratorios secundarios de la duración de la mecánica ventilación y suplementos de oxígeno. (21) Aunque existe una fuerte justificación para el uso de estimulantes, respiratorios en bebés con impulso respiratorio inconsistente, la administración temprana de cafeína no aceleró el destete ventilación mecánica. Este hallazgo probablemente se deba a la mayor influencia de la enfermedad pulmonar subyacente que el impulso respiratorio inconsistente en la prolongación de la necesidad de ventilación apoyo en esta población en particular. (21)

Anna Madeline K y Cols (2021) La administración de un bolo de cafeína antes de la extubación es una práctica estándar en la mayoría de los centros. En este ensayo, el grupo control recibió un bolo de cafeína antes de la extubación, mientras que los bebés en el grupo de cafeína temprana recibieron un bolo previo a la extubación intravenoso. Esta práctica tenía como objetivo mantener una igualdad de oportunidades para la extubación exitosa en ambos grupos. Sin embargo, el bolo de cafeína antes de la extubación podría haber conferido una ventaja al grupo de control, porque estos bebés pueden haber tenido un nivel más alto de cafeína en el momento de la extubación. Es tranquilizador que la proporción de bebés que

tuvieron un intento fallido de extubación antes de su primera extubación exitosa fue similar entre los 2 grupos. (22)

Anna Madeline K y Cols (2021) Cuando se toma en cuenta la ventilación mecánica se toman en cuenta características para poder predecir resultados o fracasos a la extubación, como lo que demuestra una investigación realizada en 2021. Todos los bebés recibieron cafeína antes de la extubación, fueron extubados de distintos modos de ventilación mecánica, y con ventilación convencional tenían frecuencias respiratorias espontáneas por encima de su ventilador prescrito. (22) Anna Madeline K y Cols (2021) La post-extubación inicial más utilizada, el soporte respiratorio fue presión positiva nasal continua en las vías respiratorias (86 %), En general 19,6 % lactantes recibieron corticosteroides peri extubación para facilitar extubación, 47% de bebés experimentaron fallas en la extubación. (22) Anna Madeline K y Cols (2021) Motivos del fracaso de la extubación (pueden tener más de uno) incluía el aumento del requerimiento de FiO₂ (90%), apnea (83%) y acidosis respiratoria (40%). Ocurrió reintubación a una mediana de 60 horas (24-120) tras la extubación. Casi dos tercios (65%) de los lactantes que experimentaron un fracaso de la extubación en su primera extubación tuvieron episodios posteriores de fracaso de la extubación. (22)

En el análisis univariable, edad gestacional, peso al nacer, múltiples nacimientos, se asociaron con fracaso de la extubación. (22) Comparando cada grupo de edad de gestación, los nacidos a las 27 semanas, tenían más probabilidades de éxito de la extubación en comparación con más prematuros. Dentro de la presión media de las vía respiratoria (PMVR), había evidencia de un efecto en el fracaso de la

extubación. Extubación de PMVR ≥ 8 cm de H₂O se asoció con una mayor tasa de fracaso de la extubación. (22) Anna Madeline K y Cols (2021) Este estudio multicéntrico retrospectivo encontró que la combinación de una edad gestacional más baja y una PMVR más alta antes de la extubación fueron moderadamente predictivas del fracaso de la extubación en los recién nacidos extremadamente prematuros. En esto cohorte, la mediana de tiempo hasta el fracaso de la extubación fue de 60 horas, destacando la importancia de optimizar la post-extubación temprana apoyo respiratorio. (22) La relación entre PMVR y el fracaso de la extubación ha se ha informado raramente en estudios previos. Por otro lado ciertos autores informaron una relación similar entre un PMVR más bajo y pasar un prueba de respiración espontánea, que se asoció con éxito extubación. Los bebés con enfermedad pulmonar más grave, que requieren un PMVR más alta durante la ventilación mecánica, son más probabilidades de experimentar fallas en la extubación. En este estudio también se identificó que los bebés nacidos a las 27 semanas de EG eran más probabilidades de ser extubados con éxito en comparación con los lactantes más inmaduros. (22)

Suponemos que esta diferencia se debió a cambios en la madurez pulmonar que ocurren con el aumento de la gestación. Existen limitaciones en este estudio. naturaleza multifactorial de las morbilidades neonatales en los prematuros extremos. Estas morbilidades, aunque se ven afectadas por la extubación el fracaso no puede atribuirse únicamente a esta patología y a otras también se deben considerar los factores contribuyentes. (22)

3. JUSTIFICACION

Un gran porcentaje de Recién Nacidos Pretérmino requieren ventilación mecánica desde sus primeras horas de vida, en la literatura existen datos que evidencian el beneficio del uso de metilxantinas y cafeína para el manejo periextubación.

Es importante estudiar a los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos que fueron tratados con cafeína durante su manejo ventilatorio para determinar el tiempo de ventilación mecánica y el riesgo de falla a la extubación con el fin de aplicar directrices en el protocolo de manejo de estos pacientes, para mejorar su evolución y disminuir las complicaciones asociadas al uso prolongado de la ventilación.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Del Citrato de Cafeína no solo se conoce su papel en el manejo de la apnea del recién nacido, en la prevención de la displasia broncopulmonar y como factor de neuro protección sino también en la reducción en la falla de extubación.

Hasta el momento no se identifica de manera concreta si un recién nacido manejado con ventilación mecánica que recibe cafeína puede ser extubado de manera exitosa más tempranamente. Tampoco se ha identificado la dosis de impregnación y mantenimiento de la cafeína, o si hay necesidad de aumentar la dosis.

El empleo de la cafeína en nuestra unidad es reciente por lo que no existen datos que indiquen el beneficio que esta tiene en los recién nacidos que reciben ventilación mecánica.

Dado lo anterior surge la siguiente pregunta:

¿El uso de cafeína disminuye el tiempo de ventilación mecánica en pacientes menores de 1500 gramos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital General de Zona no 20?

5. HIPOTESIS

Hipótesis: Nula (H0) El uso de Cafeína no disminuye el tiempo de apoyo ventilatorio.

Hipótesis Alterna: (H1) El uso de Cafeína disminuye tiempo de apoyo ventilatorio.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si la cafeína disminuye el tiempo de apoyo ventilatorio en recién nacidos menores de 1500 gramos

Objetivos específicos

Determinar si la dosis de impregnación de cafeína disminuye el tiempo de ventilación mecánica.

Determinar si la dosis de mantenimiento de cafeína disminuye el tiempo de ventilación mecánica.

Identificar el tiempo de ventilación mecánica en los recién nacidos menores de 1500 gramos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio.

-Por el objetivo: analítico.

-Por asignación de la maniobra: observacional.

-Por la obtención de los datos: retrospectivo.

-Por la temporalidad: transversal.

-Por la conformación de los grupos: homodémico.

-Por el número de unidades participantes: unicéntrico.

7.2 Ubicación y espaciotemporal.

La investigación se efectuó en el Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” localizado en la ciudad de Puebla de Zaragoza, Puebla, a partir de la autorización del protocolo.

7.3 Definición del universo de trabajo.

Población de estudio: neonatos que sean atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” localizado en la ciudad de Puebla, Puebla.

Sujetos de estudio: recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Zona Número 20 “La Margarita” localizado en la ciudad de Puebla, Puebla.

7.4 Criterios de selección

a) Criterios de Inclusión:

1. Pacientes prematuros de 1500 gramos o menos que requieran ventilación mecánica.
2. Pacientes que durante la ventilación mecánica tuvieron administración de cafeína.
3. Pacientes tanto del género masculino como femenino.

b) Criterios de exclusión.

1. Pacientes con malformaciones o genopatías.
2. Pacientes trasladados de otro hospital.
3. Pacientes que tengan cardiopatías congénitas tanto cianógenas como acianógenas.
4. Paciente con patología neurológica de base que altere la ventilación autónoma.

c) Criterios de eliminación.

1. Paciente con expediente incompleto.

7.5 Estrategia de muestreo.

7.5.1 Tamaño de la muestra.

Considerando que en el año 2021 nacieron 86 prematuros menores de 1,500 gramos de peso, se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula correspondiente para una población finita:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N = Tamaño de la población, en este caso 86 recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos nacidos en 1 año.

$Z_{\alpha} = 1.96$ que es el parámetro estadístico que depende del nivel de confianza (95%).

$p = 50\%$ que es la probabilidad de que ocurra el evento estudiado.

$q = (1 - p) = 50\%$ que es la probabilidad de que no ocurra el evento estudiado.

$e = 5\%$ que es el error de estimación máximo estudiado.

Tamaño de muestra: 72 pacientes.

7.5.2 Tipo de muestreo.

El tipo de muestreo será no probabilístico por conveniencia.

7.6 Definición de variables y escalas de medición.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL.	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	VALOR O MEDIDA.
Género.	Características fenotípicas que diferencia a un hombre de una mujer.	Diferencias físicas entre hombres y mujeres que encontramos durante la exploración física.	Cualitativa.	Nominal. Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer.
Edad.	Tiempo de vida de un ser vivo desde que nace hasta que muere.	Número de días de vida hasta el día de extubación.	Cuantitativa.	Continua.	Días.

Peso.	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad. Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Cantidad de Kilogramos obtenidos hasta el día de la extubación.	Cuantitativa.	Continua.	Kilogramos.
Esquema de madurez pulmonar.	Idea o concepto que alguien tiene de algo y que condiciona su comportamiento.	Si completo esquema de maduración o bien si se le administra esquema de maduración pulmonar.	Cualitativa.	Nominal. Politómica.	1. Completo. 2. Incompleto. 3. No recibió
Tiempo de la Ventilación Mecánica.	Período de 24 horas, que corresponde aproximadamente	Número de Días con apoyo de ventilación.	Cuantitativa.	Discreta.	Días.

	<p>nte al tiempo en que la Tierra da una vuelta completa sobre su eje.</p>				
<p>Tiempo de tratamiento con Cafeína.</p>	<p>Período de 24 horas, que corresponde aproximadamente al tiempo en que la Tierra da una vuelta completa sobre su eje.</p>	<p>Número de Días que se administró cafeína durante el apoyo de ventilación.</p>	<p>Cuantitativa.</p>	<p>Discreta.</p>	<p>Días.</p>
<p>Dosis de Cafeína.</p>	<p>Período determinado durante el que se realiza una acción o se</p>	<p>Intervalo de tiempo en horas de cada dosis administrada de Cafeína.</p>	<p>Cuantitativa.</p>	<p>Discreta.</p>	<p>mg/k.</p>

	desarrolla un acontecimiento				
--	---------------------------------	--	--	--	--

7.7 Estrategia de trabajo

El presente protocolo de estudio se sometió a evaluación por parte del CLIS. Una vez autorizado, se realizó la siguiente estrategia de trabajo:

- Se estudiaron a todos los derechohabientes menores de 1500 gramos que se encuentren en el HGZ 20 La Margarita y que cumplan con los criterios de inclusión.

- De manera consecutiva se solicitará expediente de pacientes que cumplan criterios de inclusión hasta incorporar 72 pacientes.

- Se contabilizaron los días de asistencia de ventilación mecánica a los que se les administro cafeína al mismo tiempo.

- Se vaciaron los datos encontrados que han sido registrados en los expedientes previamente seleccionados, obteniendo un promedio de días de ventilación hasta la extubación exitosa, que mantuvieron la administración de cafeína junto con la dosis administrada.

- Diariamente se acudirá al área de UCIN para recolectar las hojas del Instrumento de Recolección de Datos.

-Se solicitó información sobre la evolución del paciente con respecto al apoyo ventilatorio, que se mantuvieron con la administración de la metilxantina, de acuerdo a la información recabada. (Anexo 3).

7.8 Recolección de datos.

-El proceso de recolección de datos se terminó en el momento en que se terminó de reclutar a los 72 pacientes que tengan peso menor de 1500 gr se mantengan bajo ventilación mecánica Fase III con administración de cafeína.

7.9 Análisis estadístico.

Para el análisis descriptivo de los datos se emplearán medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas.

Se realizó la prueba de CHI cuadrada para determinar la asociación entre el tiempo de ventilación mecánica con la dosis de impregnación de cafeína, la dosis de mantenimiento y el tiempo de manejo con cafeína. Se empleó el Software SPSS, versión 25.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos humanos.

Investigadores: Dra. Mariana Paulina García Bermúdez, Dr. José Carmelo Peña Pérez, Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López y Dr. Pedro Lozada Ramírez.

8.2 Recursos materiales.

Cunas radiantes, Ventiladores Mecánicos, Neonatos, material bibliográfico, hojas de recolección de datos, papelería, computadoras, impresora, paquete de análisis estadístico SPSS v.25, tubos endotraqueales, Cafeína.

8.3 Recursos financieros.

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los investigadores.

8.4 Factibilidad.

La presente investigación es factible, dado que se cuenta con los insumos materiales y humanos suficientes, así como la infraestructura necesaria donde se llevará a cabo la investigación (UCIN del HGZ 20). Este estudio servirá como preámbulo a nuevas investigaciones y seguimiento de nuestra población derechohabiente.

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio que se realizó, pone de base los enunciados principales en la declaración de Helsinki Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y subsanada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Brasil, octubre 2013 Nota de Clarificación, incluida por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

De la misma manera, se mantiene con apego a las normas éticas establecidas en el régimen de la Ley General de Salud en el aspecto de Investigación para la Salud en su Título primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, al percatarse de las relaciones entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13º (toda investigación donde el individuo sea materia de estudio, se tendrá entendido el respetar su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); teniendo en cuenta el artículo 16, donde menciona que las investigaciones en individuos se protegerá la privacidad del personal sujeto de investigación, reconociéndolo solo cuando los resultados lo requieran y así también se autorice.

Con respecto a este Reglamento, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma Técnica No. 313 para la exhibición de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. En el Artículo 17: Se contempla como un riesgo a la investigación la posibilidad de que el sujeto a investigar sufra algún percance por el estudio. Este estudio teórico se considera que es un proceso de investigación con riesgo mínimo: De esta manera se integra dentro de las investigaciones en donde las probabilidades de perjudicar al sujeto son nulas. Como bien lo dice el Artículo 18: Se podrá suspender el estudio de forma inmediata por parte de investigador principal al inferir la posibilidad de algún riesgo o afectación a la salud del paciente en quien se realice la investigación. De la misma manera podrá interrumpirse o eliminarse y no poder continuar con la investigación si el sujeto en estudio así lo desee.

Es por eso que teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial acerca de los principios éticos para la investigación en salud en seres humanos con última revisión en Fortaleza, Brasil, octubre 2013. En su Artículo 100.

Ante la realización del estudio esperando poder obtener resultados viables y fructíferos para la sociedad, el código de nuremberg, lo tomamos como punto de partida para que también los estudios sean costeables y alcanzables por medio de otros métodos o medios de estudio y sin dejar ser de naturaleza aleatoria o innecesaria. Así bien como en el informe de Belmont en donde es importante saber diferencias entre investigación biomédica y del comportamiento, por un lado y por el otro, la práctica de una terapia aceptada; identificar que acciones o actividades deben tener revisión para protección las personas de investigación.

RESULTADOS.

Se incluyeron 72 pacientes con 30.3 ± 2 semanas de edad gestacional, y un peso de 1158.3 ± 219 gramos, los cuales se mantuvieron en la unidad de cuidados intensivos neonatales 31.4 ± 23.2 días, y durante este tiempo se mantuvieron conectados a ventilación mecánica 28.1 ± 20.5 días y durante el cual se administró citrato de cafeína durante 25.3 ± 13.6 días (tabla 1). El 52.8% fue de género masculino y el 47.2% fue femenino. (gráfico 1)

Tabla 1. Características de los pacientes menores de 1500 gramos (n=72).

	Media \pm DE
Edad gestacional (Semanas)	30.3 ± 2
Peso al nacer (gramos)	1158.4 ± 219
Días de estancia en UCIN	31.4 ± 23.2
Días de administración de cafeína	25.3 ± 13.6
Días con ventilación mecánica	28.1 ± 20.5

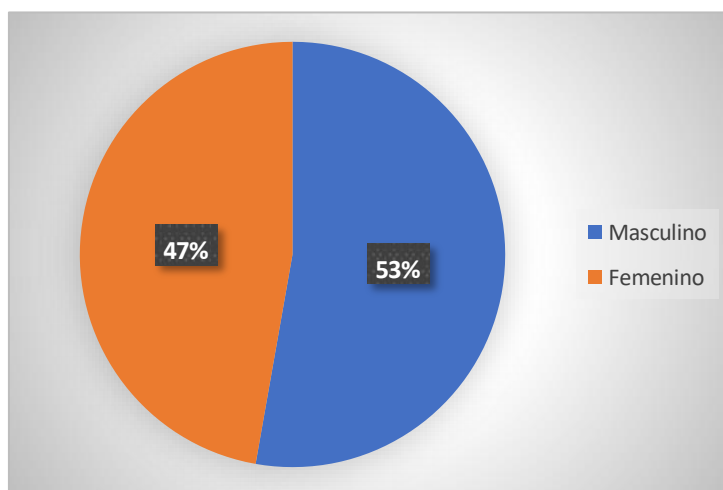


Gráfico 1. Género de los recién nacidos menores de 1500 gramos. De los 72 pacientes participantes en el estudio, 38 fueron masculinos y 34 fueron femeninos.

La mayoría de los pacientes estudiados fueron muy prematuros 54.2% seguido de los prematuros moderados 34.7%, prematuros extremos 8.3% y por último prematuros tardíos con 2.8%. (gráfico 2). En cuanto al peso al nacimiento, se identificó que el mayor número de pacientes (79.2%) tuvieron muy bajo peso y el 20.8% fueron de peso extremadamente bajo. (gráfico 3)

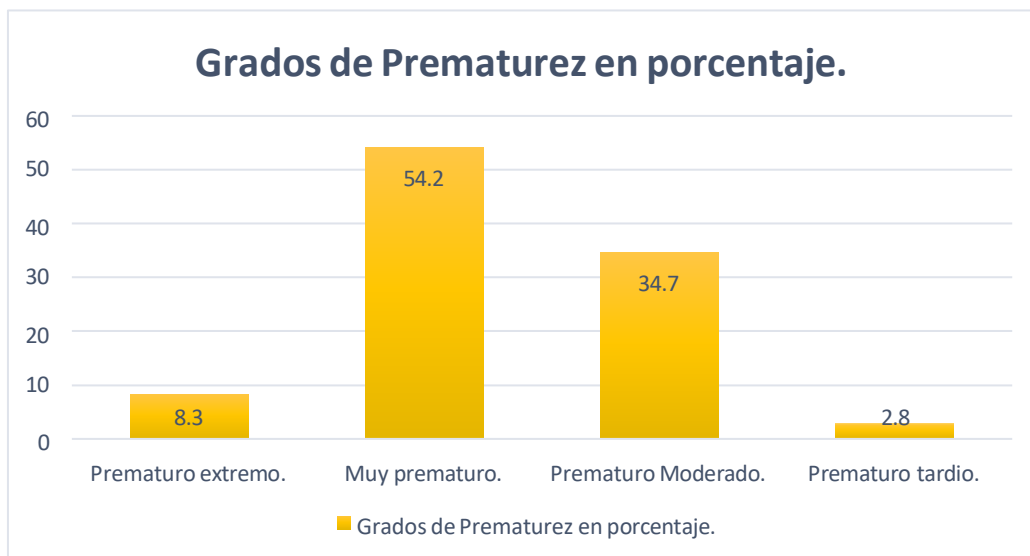


Gráfico 2. Grados de prematurez de los pacientes estudiados. Se encontraron 6 prematuros extremos, 39 muy prematuros, 25 prematuros moderados y 2 prematuros tardíos.



Gráfico 3. Clasificación según el peso de los pacientes. Obteniendo 15 pacientes con peso extremadamente bajo y 57 pacientes con peso muy bajo al nacer.

Con respecto a las comorbilidades que presentaron los pacientes estudiados durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se encontró que todos tuvieron más de una comorbilidad, las cuales se clasificaron según el número que los pacientes las presentaron. (gráfico 4). De estas, las tres comorbilidades más frecuentes fueron: Prematurez (100%), Síndrome de Dificultad Respiratoria (83.3%) y Apnea (11.1%).

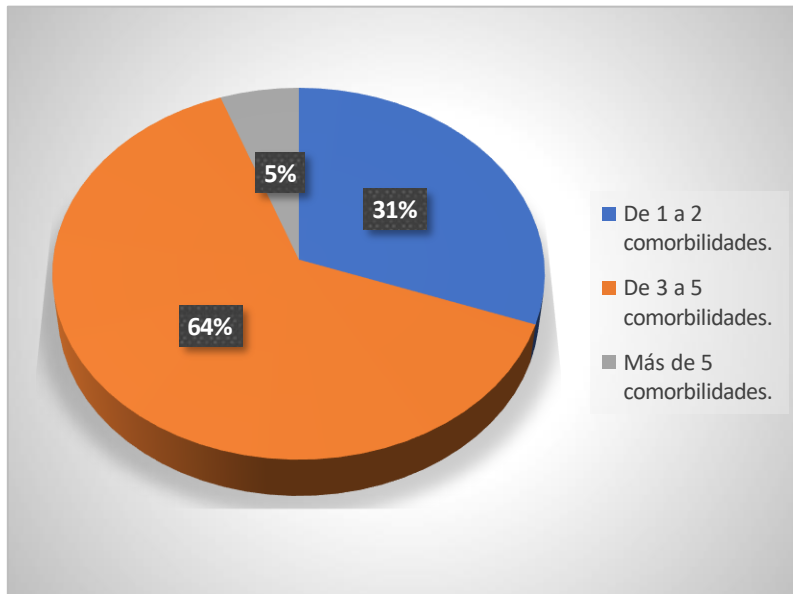


Gráfico 4. Número de comorbilidades. 22 pacientes tuvieron de 1 a 2 comorbilidades, 46 tuvieron de 3 a 5 comorbilidades y 4 tuvieron más de 5 comorbilidades.

Con respecto al empleo de cafeína se determinó que la mayoría de los pacientes la recibieron por más de dos semanas (66.7 %), con una dosis de impregnación de 20 mg/K (92.2 %) y con una dosis de mantenimiento de 5 mg/k (96.1%). (gráficos 5, 6 y 7)

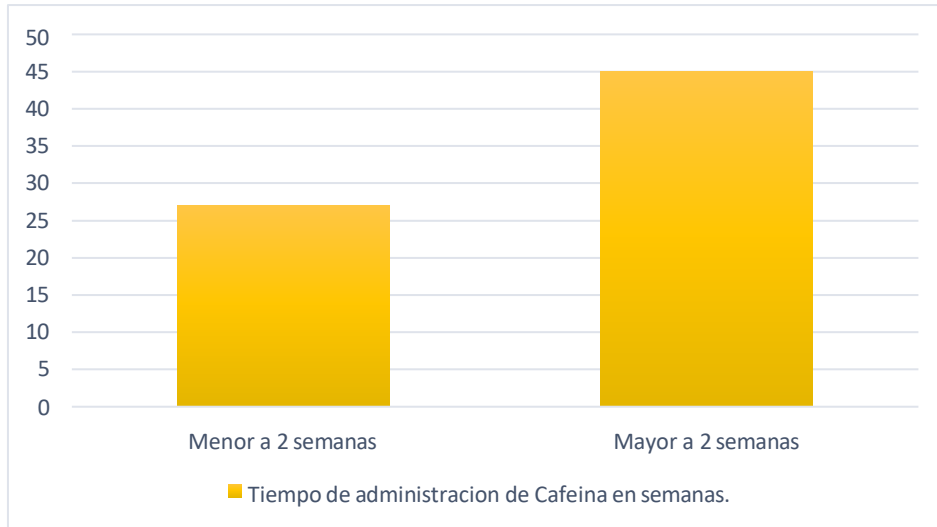


Gráfico 5. Tiempo de administración de cafeína. Se encontró que 27 pacientes (37.5%) recién nacidos se les administró cafeína por menos de 2 semanas y 45 pacientes más de 2 semanas (62.5%).

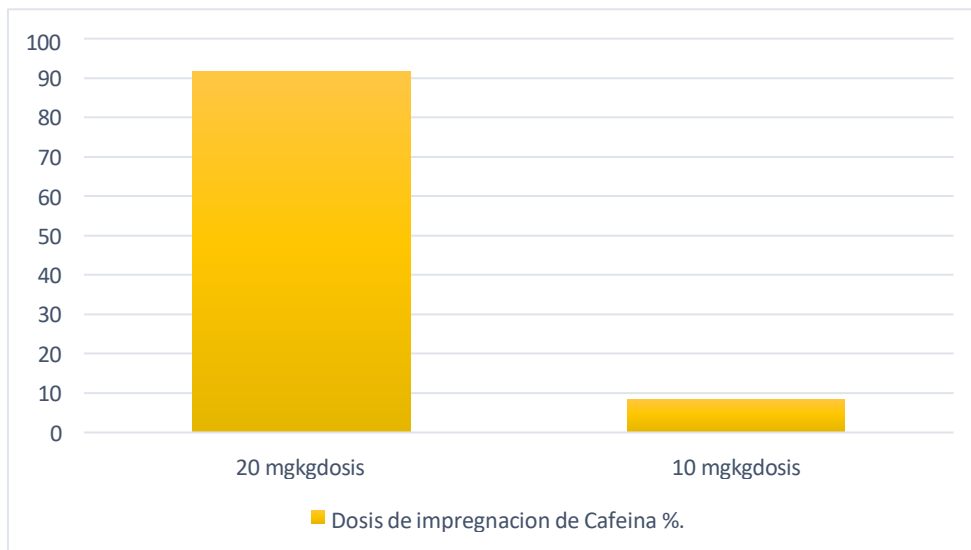


Gráfico 6. Dosis de impregnación de cafeína. De los 72 pacientes estudiados, 66 pacientes (91.7%) recibió cafeína a dosis de 20 mgkgdosis y 6 pacientes (8.3%) dosis de 10 mgkgdosis.

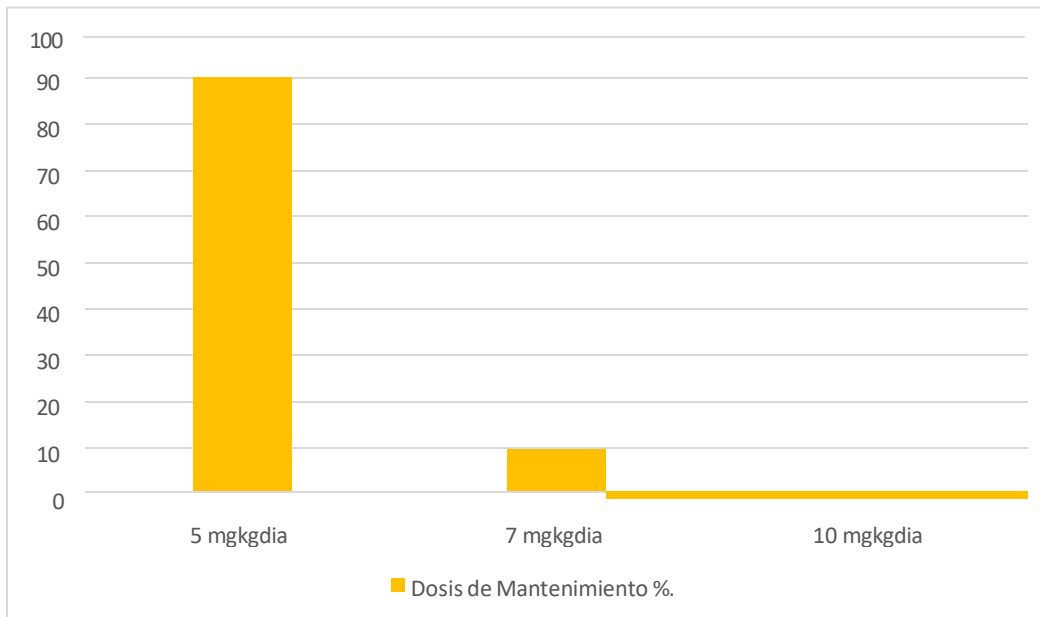


Gráfico 7. Dosis de mantenimiento de cafeína. De los 72 pacientes, se observó que 65 pacientes (90.3%) tuvieron una administración de 5mg/kg/día, 6 pacientes (8.3%) una administración de 7 mg/kg/día y solo 1 paciente (1.4%) una administración de 10 mg/kg/día.

La mayor parte de los pacientes estudiados permanecieron más de dos semanas con ventilación mecánica, (gráfico 8).

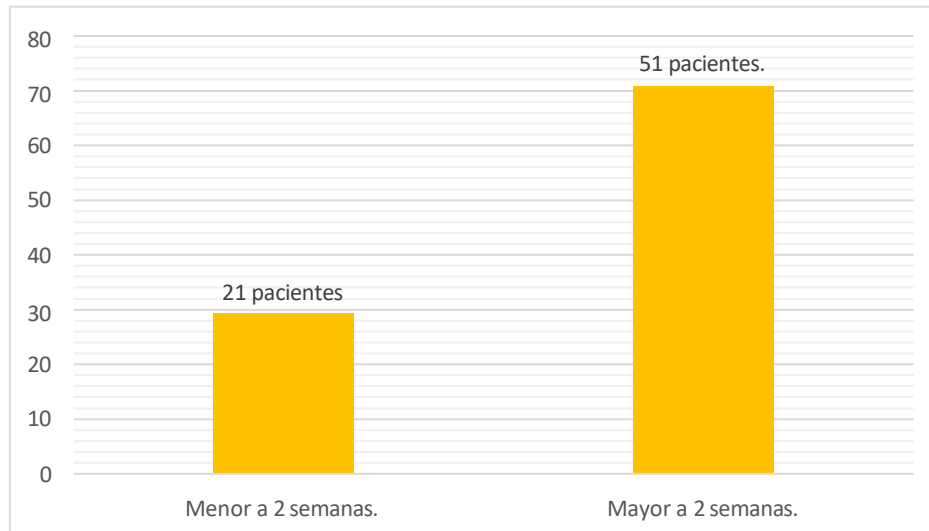


Gráfico 8. Tiempo manejado con ventilación mecánica. 21 se mantuvieron con ventilación mecánica por menos de 2 semanas y 51 se mantuvieron con ventilación por más de 2 semanas.

Se empleó la prueba estadística de Chi Cuadrada para determinar la asociación entre el tiempo de ventilación mecánica, con el tiempo de administración de cafeína, así como sus dosis de impregnación y de mantenimiento. La cual nos mostró que solo la dosis de mantenimiento se asoció de manera significativa ($p = 0.028$) con el tiempo de ventilación mecánica. La dosis de impregnación, y el tiempo de administración de cafeína no se asociaron significativamente con el tiempo que permanecieron intubados los pacientes. (tabla 2)

Se analizaron variables de ajuste tales como: genero, grados de prematurez, el peso, numero de comorbilidades y el empleo de esquema de maduración para determinar si estas no influyeron de manera significativa en el tiempo que

permanecieron intubados los pacientes y ninguna resultó estadísticamente significativa.

Tabla 2. Asociación entre la administración de cafeína con el tiempo de ventilación mecánica. Se muestran las asociaciones entre el tiempo de ventilación mecánica con el tiempo de administración de cafeína y sus dosis de impregnación y mantenimiento

		Tiempo de ventilación mecánica < 2 semanas n (21)	Tiempo de ventilación mecánica > 2 semanas n (51)	*Significancia estadística
Tiempo de administración cafeína	< 2 semanas	10 pacientes	17 pacientes	p = 0.255
	>2 semanas	11 pacientes	34 pacientes	
Dosis de impregnación cafeína	10 mg/K/dosis	2 pacientes	4 pacientes	p = 0.815
	20 mg/k/dosis	19 pacientes.	47 pacientes	
Dosis de mantenimiento cafeína	5 mg/K/dosis	16 pacientes	49 pacientes	p = 0.028
	7 mg/K/dosis	4 pacientes	2 pacientes	
	10 mg/K/dosis	1 paciente	0 pacientes	

*Chi cuadrada

DISCUSION.

En la población estudiada, las comorbilidades asociadas de mayor impacto fueron: la prematurez, el síndrome de dificultad respiratoria y la apnea. Los pacientes estuvieron intubados un promedio de 28.1 ± 20.5 días, similar a lo evidenciado con Du L en 2020, en donde los pacientes se vigilaron por más de 2 semanas, o bien hasta las 37 SDG, reportando disminución de los eventos de apneas con la administración de la metilxantina, en este estudio el tiempo de administración de cafeína fue de 25.3 ± 13.6 días, datos que se asemejan a lo referido por Sahara en 2020, en donde se administró la cafeína por máximo de 10 días, reduciendo los episodios de apnea en más de la mitad. Steer P en 2004, reporta que dosis altas de impregnación de cafeína evitan el fallo a la extubación, este efecto de manera más convincente en pacientes con menos edad gestacional, aunque nuestro estudio también incluye pacientes de menor edad gestacional en nuestros resultados tuvo mayor significancia la administración de mantenimiento. Los resultados de esta investigación son semejantes a los que refiere Lamba V, en 2021, donde se evidencia que la administración de cafeína ayuda en la progresión ventilatoria, teniendo en cuenta el tiempo de inicio de la administración del fármaco. De la misma manera Saroha V, en 2020 refuerza que la dosis de impregnación puede ser mayor, sin que repercuta de manera negativa o logre un estado de toxicidad, al ser bien tolerada por los pacientes.

Las asociaciones entre el tiempo de ventilación mecánica con el tiempo de administración de cafeína y su dosis de impregnación no tuvieron significancia estadística ($p = 0.255$ y $p = 0.815$, respectivamente), mientras que el tiempo de

ventilación mecánica y la dosis de mantenimiento de cafeína si tuvieron una asociación significativa $p = 0.028$. Si bien las condiciones pueden ser distintas, los resultados que demuestra Du L en 2020, son similares a los que obtuvimos por presentar una disminución en el número de eventos de apnea, con la dosis de mantenimiento con $p=0.001$, lo que confiere mejor pronóstico al retiro de la ventilación mecánica, y a diferencia de nuestro estudio también hubo significancia con la dosis de impregnación al reducir un 50% de los eventos de apnea a los pacientes que la recibieron.

A pesar de que en el análisis estadístico diversos factores como género, grado de prematuridad, peso al nacer, número de comorbilidades y empleo de esquema de maduración no influyeron de manera significativa en el tiempo que permanecieron intubados los pacientes es probable que la falta de una asociación significativa entre el tiempo de ventilación mecánica con el tiempo de administración de cafeína y su dosis de impregnación haya sido consecuencia de las comorbilidades presentadas por los pacientes, el no tener el mismo número de pacientes en los subgrupos formados por las diferentes edades gestacionales, peso al nacer, tiempo de ventilación y dosis de impregnación. Así mismo destaca la proximidad hacia la significancia estadística que tuvo la administración de esquema de maduración pulmonar con $p=0.64$. Por otro lado, la dosis de impregnación no logró significancia estadística, posiblemente debido a dosis infra terapéuticas o bien al tiempo de inicio de su administración. Es importante mencionar que debido al amplio rango de días que se mantuvieron hospitalizados los pacientes estudiados, las enfermedades que se pudieron agregar durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos

Neonatales, pudieron afectar el tiempo que permanecieron con ventilación mecánica a pesar del empleo de cafeína.

La dosis de mantenimiento de 5 mgKdosis fue la variable que logro un resultado favorable con significancia estadística, lo cual pude ser consecuencia de que la mayoría de los pacientes tuvieron esta dosis que se ha establecido ampliamente en las guías nacionales e internacionales; además algunos pacientes incluso se manejaron con dosis más altas, que también están descritas en la literatura, por lo que no pudieron haber tenido dosis infra terapéuticas que influyera en la progresión ventilatoria.

En relación con nuestra pregunta de investigación: ¿El uso de cafeína disminuye el tiempo de ventilación mecánica en pacientes menores de 1500 gramos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital General de Zona no 20? La pesquisa nos permite postular que tiene significancia estadística mantener la administración de cafeína para así reducir el tiempo de ventilación, sin embargo, no se establece un tiempo específico con respecto a este rubro.

Teniendo en cuenta lo anterior, se demuestra que la dosis de mantenimiento influye de manera significativa en el tiempo que permanecen conectados con ventilación mecánica, por lo que proponemos la administración precoz de la cafeína ya que se sustenta iniciar su aplicación a dicha dosis en el menor tiempo posible, dentro de los primeros minutos de vida. Valdría la pena identificar a los pacientes que llevan más de 2 semanas con la administración de Cafeína sin interrupción a dosis optimas

que logran retirar la ventilación para valorar que características tienen en común y así poder tener un panorama de que pacientes tendrían mejor pronóstico.

CONCLUSIONES

La dosis de mantenimiento de la cafeína de 5 mg/kg/dosis puede influir de manera importante en el tiempo que permanecen con ventilación mecánica los recién nacidos menores de 1,500 gramos y que por lo tanto la administración de dicho fármaco ayuda a la progresión ventilatoria.

Ante los hallazgos de este estudio se recomienda utilizar la cafeína en los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos desde el momento de nacimiento, y aumentar la dosis de ser necesario conforme a las guías establecidas, considerando además las comorbilidades que también son factores que influyen en el pronóstico y evolución de los pacientes.

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol* 2011;31:302–310. DOI: 10.1038/jp.2010.126.
- 2.Rellan-Rodríguez S, García-de Ribera, Aragón-García P. El recién nacido prematuro. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008.
- 3.Mitchell L, MacFarlane PM. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2020;273:103318. doi: 10.1016/j.resp.2019.103318.
- 4.Carrera-Muiños S, Santillán-Briceño V, Cordero-González G, et al. Citrato de cafeína: ¿por qué usarlo en los recién nacidos. *Perinatol Reprod Hum* 2015;29:106-112. DOI: 10.1016/j.rprh.2015.12.004.
5. Lamba V, Winners O, Fort P. Early High-Dose Caffeine Improves Respiratory Outcomes in Preterm Infants. *Children (Basel)* 2021;8:501. doi: 10.3390/children8060501.
6. Gordo Vidal F, Delgado-Arnaiz C, Calvo-Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2007;31:18-26.
7. Najar-Rodríguez DA, González-Cordero G, Garduño-Chavez BI, et al. Incidencia de laringoespasma después de extubación, con técnica “No Touch” en población pediátrica. *Anest Méx* 2019;31:26-33.
8. Farmer K, Pike A. *Guideline for Caffeine Use in Preterm Infants*. 2016.

9. Shenk E, Bondi DS, Pellerite MM, et al. Evaluation of Timing and Dosing of Caffeine Citrate in Preterm Neonates for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018;23:139-145. doi: 10.5863/1551-6776-23.2.139.
10. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.
11. Saroha V, Mangal-Patel R. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose?. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020;25:101178. doi: 10.1016/j.siny.2020.101178.
12. Steer P, Flenady V, Shearman A, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F499–F503. doi: 10.1136/adc.2002.023432.
13. Du L , Tong X, Chen C, et al. Caffeine Citrate for Apnea of Prematurity: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Study in Chinese Neonates. *Front Pediatr* 2020;8:76. doi: 10.3389/fped.2020.00076.
14. Koch G, Schonfeld N, Jost K, et al. Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:e00596. doi: 10.1002/prp2.596.
15. Butcher-Puech MC, Henderson-Smart DJ, Holley D, et al. Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arch Dis Child* 1985;60:953-8. doi: 10.1136/adc.60.10.953.

16. Jensen EA. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? *Semin Fetal Neonatal Med* 2020;25:101176. doi: 10.1016/j.siny.2020.101176.
17. Puello-Ávila AC, Peñaranda-Ortega D. Predictores de extubación fallida en el paciente pediátrico y neonatal. *Rev Cienc Bioméd* 2021;10:256-264. <https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3669>.
18. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00330-2019. doi: 10.1183/23120541.00330-2019.
19. Rebentisch A, Kovey K, Denslow S. An Evaluation of Twice-Daily Dosing of Caffeine for Apnea of Prematurity. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021;26:253–257. doi: 10.5863/1551-6776-26.3.253.
20. Vivek S, Ravi Mangal P, Alan J. Is early caffeine therapy safe and effective for ventilated preterm infants? *Journal of Perinatology* <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0336-7>.
21. Cynthia M. Amaro, MD, Jose A. Bello, MD, Deepak Jain, MD. Early Caffeine and Weaning from Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial *THE JOURNAL OF PEDIATRICS* • www.jpeds.com.
22. Anna Madeline K, Brett J, Rosemarie A, Predictors and outcomes of extubation failure in extremely preterm infants *Journal of Paediatrics and child health* (2021).

23. Emma E, Katie A, Janathan J. Electrical activity of the diaphragm following a loading dose of caffeine citrate in ventilated preterm infants. International Pediatric Research Foundation, Inc. 2019.

12. ANEXOS

ANEXO 1. SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



Fecha: 29 de noviembre 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital General de Zona No. 20 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) nombre.
- b) fecha.
- c) Genero.
- d) Número de Seguridad Social.
- e) Edad.
- f) Comorbilidades.
- g) Semanas de Edad Gestacional.
- h) Peso.
- i) Esquema de maduración pulmonar.
- j) Dosis de Cafeína.
- k) Duración del tratamiento con cafeína.
- l) Tiempo conectado a ventilación mecánica.
- m) Enfermedades de base por las cuales se intubo.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN





GOBIERNO DE
MÉXICO



PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20° cuyo propósito es producto de Tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigente y aplicable.

Atentamente

Nombre: Pedro Lozada Ramírez.

Categoría contractual: Eventual.

Investigador(a) Responsable: Dr. José Carmelo Peña Pérez.

Pediatra Adscrito del Hospital General Regional No 36.



ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.

ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Puebla, Puebla. 2022

A quien corresponda:

PRESENTE:

Nosotros: Dra. Mariana Paulina García Bermúdez, Dr. José Carmelo Peña Pérez y Dr. Pedro Lozada Ramírez, hacemos constar, en relación con el titulado: "RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20"

Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Nombre y firma

Dr. Pedro Lozada Ramírez

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Nombre y firma

Dra. Mariana García Bermúdez

Nombre y firma

Nombre y firma

**ANEXO 3.
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. DIAGRAMA DE GANG.**

CRONOGRAMA.						
Actividades	Primer Semestre	Segundo Semestre	Tercer Semestre	Cuarto Semestre	Quinto Semestre	Sexto Semestre
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	
Redacción del protocolo	X					
Aprobación del protocolo		X				
Recolección de información		X	X	X		
Análisis de datos				X		
Escrito final y publicación				X	X	X

“RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20”.

ANEXO 4.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL		
 “RELACION ENTRE EL USO DE LA CAFEINA Y EL TIEMPO DE VENTILACION MECANICA EN PACIENTES MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No 20”.		
Nombre (Iniciales):	Fecha:	Género: M F
NSS:	Edad:	
Comorbilidades: <u> Si ¿Cuáles? _____</u> -No	-SEG peso:	
Esquema de maduración:		
CAFEINA ADMINISTRADA DESDE EL INICIO: Dosis de cafeína Duración del tratamiento con cafeína.		
Tiempo de evolución conectado a ventilador:	Días:	Semanas:
Enfermedad de base por la cual se intubo.		

ANEXO 5. CARTA DE NO INCONVENIENTE.

 **GOBIERNO DE MÉXICO** 

DIRECCIÓN DE VINCULACIÓN INSTITUCIONAL
Y EVALUACIÓN DE DELEGACIONES
HOSPITAL GENERAL DE ZONA N° 20 "LA MARGARITA"
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Puebla, Pue., a 10 de agosto de 2022.

Of N° 2010200200/ENS/1120/2022

Asunto: Carta de no inconveniente

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que los Investigadores:

- Dra. Mariana Paulina García Bermúdez. Médico pediatra neonatólogo. Hospital General Regional No. 36. Matrícula: 99283392.
- Dr. José Carmelo Peña Pérez. Médico pediatra. Hospital General Regional N° 36. Matrícula 99320560.
- Dra. Ariadna de la Garza López. Médico pediatra neonatólogo. Hospital General Regional No. 36. Matrícula: 99326792.
- Dr. Pedro Lozada Ramirez. Médico residente de pediatría. Hospital General de Zona N° 20. Matrícula: 97226899.

Pueden llevar a cabo la investigación derivado del protocolo "Relación entre el uso de la cafeína y el tiempo de ventilación mecánica en pacientes menores de 1500 gramos en el servicio de neonatología del Hospital General de Zona n°20".

Respetando en todo momento la privacidad y el resguardo de información del paciente apeguándose a las buenas prácticas clínicas de investigación.

Sin otro particular, le reitero la seguridad de mis respetos.

Atentamente
"Seguridad y Solidaridad Social"


Dra. Mirlam Dacio Báez García
Directora del Hospital General de Zona N°20
"La Margarita"

Asociación Civil de Investigadores de la Salud (ACIS) del Hospital General de Zona N° 20 Puebla, Puebla
Tel: 01 (201) 2100017 - www.hzmg.gob.mx



Escaneado con CamScanner