

HOSPITAL DOCENTE MATERNOINFANTIL "10 DE OCTUBRE"

Profilaxis de la apnea en el pretérmino con el uso de metilxantinas

Dr. José Manuel Tudela*

Dra. Alicia Carrera**

Dr. Gustavo Carro***

Dr. Cristóbal Galindo****

Dr. Eugenio Carro*****

Tudela, J. M. y otros: *Profilaxis de la apnea en el pretérmino con el uso de metilxantinas.*

Se informa que la apnea del pretérmino de menos de 1 500 g es frecuente, y trae como consecuencia múltiples complicaciones y en ocasiones, la muerte de estos niños. Se indica que con el uso de la metilxantina han disminuido estas crisis y ha aumentado la supervivencia. Se realiza un estudio comparativo en un período de 4 años en el Servicio de Cuidados Especiales del Hospital Docente Materno-infantil "10 de Octubre". Se encuentran resultados satisfactorios en el grupo donde se usaron metilxantinas profilácticamente (aminofilina y cafeína). Se expresa que las complicaciones fueron menos frecuentes en los recién nacidos del grupo estudio que en los del grupo control y lo mismo sucede con el número de crisis de apnea y con la mortalidad. Se recomienda el uso profiláctico de estos medicamentos en todo recién nacido de muy poco peso al nacer en los primeros días de vida.

INTRODUCCION

Los recién nacidos pretérminos verdaderos, presentan una gran morbilidad y mortalidad; mientras menos peso y edad gestacional, la curva ascendente de morbimortalidad es mayor.¹⁻³

Una de las más importantes complicaciones en el pretérmino es la apnea recidivante, la cual puede ser causa de muerte o proporcionar graves trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC).⁴⁻⁶

El tratamiento de la apnea es muy variado y entre ellos tenemos los estímulos táctiles y propioceptivos,⁷⁻⁹ el buen control de la temperatura corporal,¹⁰ el combatir la hipoglicemia y las infecciones, la presión conti-

* Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre" del ISCM-H. Responsable de la Sala de Cuidados Especiales.

** Especialista de I Grado en Neonatología.

*** Especialista de I Grado en Pediatría.

**** Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Asistente. Jefe del Servicio de Neonatología.

***** Residente de 1er. año en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "Ángel A. Aballí".

nua con ventilación⁸ y la ventilación mecánica. Durante los últimos 5 años se ha logrado aceptación y popularidad en el enfoque farmacológico de las metilxantinas (cafeína, aminofilina y teofilina).^{9,10}

Se recomiendan en la literatura¹¹⁻¹⁴ diversas dosis de estos medicamentos y se trata siempre de que su acción logre su objetivo farmacológico sin llegar a dosis tóxicas,¹⁵⁻²⁰ aunque siempre que se usen debemos conocer las ventajas y desventajas de las metilxantinas en el recién nacido con bajo peso.²¹⁻²⁴

MATERIAL Y METODO

Realizamos un estudio comparativo durante 4 años (1979 a 1982) de todos los recién nacidos pretérminos con un peso menor de 1 500 g, que ingresaron en la sala de terapia intensiva en el Departamento de Neonatología del Hospital Docente Materno-infantil "10 de Octubre". El universo de esta investigación fue de 121 casos.

Estos pretérminos se dividieron en 2 muestras, un grupo control (1979-1980) de 69 niños (muestra histórica) que no usan de forma profiláctica metilxantinas y un grupo estudio (1981-1982) de 52 niños en los que se usaron estos medicamentos.

Las metilxantinas que se utilizaron fueron la cafeína y la aminofilina; la primera a una dosis de 8 mg x kg x dosis, vía im. cada 8 horas, y la segunda 10 mg x kg x dosis en la venoclisis de 24 horas; el tiempo promedio fue entre 3 y 5 días según cada caso.

Para confirmar si ambas muestras eran semejantes, analizamos algunos puntos como: peso (el cual estaba comprendido entre 600 g y 1 490 g), edad gestacional entre 26 y 36 semanas, predominio de los pretérminos extremos (32 semanas) y puntuación de Apgar entre 5 y 8 puntos al minuto de nacido; no existía diferencia significativa entre estos parámetros ($p > 0,05$).

Los datos que utilizamos para nuestro estudio fueron los siguientes: número de crisis de apnea divididas en: *ninguna*, de 1 a 4 veces, de 5 a 6 y de 7 y más; tipo de metilxantina usada (aminofilina, cafeína), complicaciones y estado al egreso, estos datos fueron tomados tanto para el grupo estudio como para el grupo control. Se representaron los resultados en tablas confeccionadas para nuestro trabajo y en las mismas se realizó la prueba de significación estadística chi-cuadrado (X^2).

DISCUSION Y RESULTADOS

En los recién nacidos de muy poco peso la apnea es frecuente, además, es uno de los factores que son considerados como de riesgo para el buen desarrollo neurológico. En este estudio de 121 casos, aproximadamente el 60 % presentó apnea. Si analizamos ambos grupos, encontramos que en el grupo estudio solamente el 28,8 % presentó apnea, en cambio, en los casos del grupo control en el cual no se utilizaron estos medicamentos, el 88,8 % presentó repetidas crisis de apnea (tabla 1), y esto es significativo.

Tabla 1. Número de apneas en los recién nacidos pretérminos

No. de apneas	Grupo estudio N = 52	Grupo control N = 69	Significancia
0	37 ---- 71,2 %	8 ---- 11,6 %	P < 0,01
1-4	15 ---- 28,8 %	49 ---- 68,1 %	P < 0,01
5-6	— —	13 ---- 18,8 %	-----
7 y más	— —	1 ---- 11,5 %	-----

Lo anteriormente expuesto nos demuestra la utilidad que tiene el uso de las metilxantinas en la profilaxis de la apnea recidivante del pretérmino. Esto parece bien definido por algunos autores como: *Shannon*,³ *Schul-te*⁶ y *Ritchie*.¹¹

Valoramos el tipo de metilxantina utilizado en los casos: en el grupo estudio, en el 100 % se utilizó cafeína y aminofilina, en cambio, en el grupo control, en ninguno se usó la aminofilina y solamente en 20 de 69 casos se usó la cafeína, no como profilaxis, sino como medida, en la crisis de apnea (tabla 2).

Estudiamos las posibles complicaciones que pueden ocasionar estos medicamentos sobre los recién nacidos con bajo peso, como son: la deshidratación, la hiperbilirrubinemia, la enterocolitis necrotizante, la distensión abdominal y la estimulación excesiva del SNC, como ocurre con la cafeína que es un analéptico capaz de desencadenar convulsiones en el recién nacido y además su vehículo es el benzoato de sodio, que compite con la bilirrubina en su transporte, pues el mismo es unido a la proteína plasmática. La aminofilina es capaz de ocasionar efectos diuréticos (deshidratación) y lesiones del tubo digestivo.^{9,15,19,25}

Fueron menos frecuentes las complicaciones en los recién nacidos del grupo estudio que en los del grupo control, para un resultado de 18,8 % y del 44,2 % respectivamente, lo que es altamente significativo (tabla 3).

Entre las más frecuentes tenemos: la hiperbilirrubinemia para el 40,4 % (21 de 52 casos) en el grupo estudio y el 56,5 % (39 de 69) en el grupo control; en menor cuantía la estimulación del SNC, la distensión abdominal, y la enterocolitis necrotizante. Vale la pena destacar que en el grupo control, como señalamos anteriormente, se usó sólo en 20 de 69 casos, metilxantina (cafeína) y de este grupo, 10 no presentaron complicaciones. No podemos afirmar que éstas sean producidas por el medicamento sino que son frecuentes las mismas en los recién nacidos con un estado crítico.

El estado al egreso en el grupo estudio fue el siguiente: la mortalidad, de 19,2 % (10 de 52 casos) en cambio, en el grupo control fue de 49,2 % (34 de 69 casos), es esto altamente significativo (tabla 4). Estos datos son semejantes a lo informado por *Rooklin*²⁵ y *Aranda*,²⁶ es lógico que esto haya sucedido pues mientras menos apnea presenta un niño menor será la morbimortalidad y la supervivencia se comportará de forma ascendente.

Tabla 2. Clases de metilxantinas usadas en los recién nacidos pretérminos

	Grupo estudio	Grupo control
Aminofilina	100 %	Cafeína 29
Cafeína		

Tabla 3. Complicaciones

Hallazgos	Grupo estudio N = 52		Grupo control N = 69		Significación
Hiperbilirrubinemia	21	40,4 %	39	56,5 %	P < 0,1
Distensión abdominal	3	5,8 %	10	14,5 %	P < 0,01
Enterocolitis necrotizante	1	1,9 %	2	2,9 %	NS
Estimulación del SNC	4	7,7 %	5	7,3 %	NS
No complicaciones	23	44,2 %	13	18,8 %	P < 0,01

Tabla 4. Estado al egreso

	Fallecidos	
Grupo estudio	10/52	19,2 %
Grupo control	34/69	49,2 %

P < 0,01

CONCLUSIONES

1. En los pretérminos donde no se usó la metilxantina profilácticamente, fueron más frecuentes los períodos de apnea.
2. La supervivencia fue mayor en los casos en que se usó profilácticamente la metilxantina.
3. Los tipos de metilxantinas que se usaron fueron la aminofilina y la cafeína en los primeros días de vida.
4. Se encontraron varias complicaciones como: hiperbilirrubinemia, distensión abdominal, enterocolitis necrotizante y estimulación del Sistema Nervioso Central, y son mucho más frecuentes en el grupo control.

RECOMENDACIONES

Se sugiere el uso profiláctico de estos medicamentos en todos los recién nacidos de muy poco peso al nacer en los primeros días de vida.

SUMMARY

Tudela, J. M. et al.: *Prophylaxis of apnea in the premature Infant using methylxanthines.*

It is reported that apnea in the premature Infant weighing less than 1 500 g is very often observed, provoking multiple complications and, in occasions, the death of the Infants. The use of methylxanthine has decreased the crisis and increased survival. A comparative study was carried out for a 4 year period at the Special Care Unit, "10 de Octubre" Maternal and Infantile Teaching Hospital. In the group where methylxanthines (aminophylline and caffeine) were prophylactically used, satisfactory results were obtained. Complications were less frequent observed in newborns of the study group than in those of the control group, so was with regard to number of apnea crisis and mortality. Prophylactic use of such drugs is recommended in newborns with low birth weight during first days of life.

RÉSUMÉ

Tudela, J. M. et al.: *Prophylaxie de l'apnée chez l'enfant né avant terme avec l'emploi de méthylxanthines.*

Il est signalé que l'apnée est fréquente chez l'enfant né avant terme et pesant moins de 1 500 g et qu'elle entraîne plusieurs complications et même la mort de ces enfants. Avec l'emploi de la méthylxanthine, ces crises ont diminué et la survie a augmenté. Il est réalisé une étude comparative sur une période de 4 ans dans le Service de Soins Spéciaux de l'hôpital Universitaire Maternel et Infantile "10 de Octubre". Il est constaté des résultats satisfaisants dans le groupe qui a reçu des méthylxanthines dans un but prophylactique (aminophylline et caféine). Les complications ont été moins fréquentes chez les nouveau-nés du groupe d'étude que chez les nouveau-nés du groupe de contrôle; il en est de même en ce qui concerne le nombre de crises d'apnée et la mortalité. Enfin, les auteurs recommandent l'emploi prophylactique de ces médicaments chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance au cours des premiers jours de vie.

BIBLIOGRAFIA

1. Korner, A. F. et al.: Reduction of sleep apnea and bradycardia in preterm infants on oscillating water beds: A controlled polygraphic study. *Pediatrics* 61: 528, 1978.
2. Aranda, J. V. et al.: Hepatic microsomal drug oxidation and electron transport in newborn infants. *Pediatr* 85: 534, 1974.
3. Shannon, D. C. et al.: Prevention of apnea and bradycardia in low-birth-weight infants. *Pediatrics* 55: 589, 1975.
4. Jenne, J. W. et al.: Relationship of urinary metabolites of the theophylline to serum theophylline levels. *Clin Pharmacol Ther* 19: 375, 1976.
5. Rigatto, H.: Apnea and periodic breathing. *Semin Perinatal* 1: 375, 1977.
6. Schulte, F. J.: Apnea. *Clin Perinatal* 4: 65, 1977.
7. Daily, W. I. R. et al.: Apnea in premature infants: Monitoring incidence heart rate. Changes an effect of environmental temperature. *Pediatrics* 43: 510, 1969.
8. Kattwinkel, J. et al.: Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and continuous positive airway pressure. *J Pediatric* 86: 568, 1975.

9. Korner, A. F. et al.: Effects of waterbed flotation on premature infants: A pilot study. *Pediatrics* 56: 361, 1975.
10. Perlstein, P. H. et al.: Apnea in premature infants and incubator-air-temperature changes. *N Engl J Med* 282: 461, 1970.
11. Ritchie, J. M.: Central nervous stimulants. II The xanthines. In: Goodman, L. S. and Gilman A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th. ed. London, Cassell and Collier, Macmillan Publishers, 1975. Pp. 367-378.
12. Shannon, D. C.: Clinical evaluation of theophylline for gestationally related apnea. In: *Apnea of Prematurity: Report of 71st Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, Ohio, 1977. Pp. 63-66.
13. Morens, D. M.: The use of xanthines in treating apnea of prematurity. *Pediatrics* 56: 617, 1975.
14. Krul, E. Z. et al.: Effect of cyclic APM on isolated ductus arteriosus. *Pediatr Res* 7: 72, 1973.
15. Allan, W. C. et al.: Methylxanthines cause a marked reduction in cholesterol synthesis in cultured glial cells. *Pediatr Res* 12: 401, 1978.
16. Gunn, T. R. et al.: Sequelas of caffeine treatment in preterm infants with apnea. *J Pediatr* 94: 106, 1979.
17. Mc Donal, A.: Children of very low birth weight. MEIU Research Monograph No. 1. Chicago, Spaitcs Society and Heinemann, 1967. Pp. 1-121.
18. Aranda, J. V. et al.: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N Engl J Med* 295: 413, 1976.
19. Aranda, J. V. et al.: Efficacy of caffeine in treatment for apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr* 90: 476, 1977.
20. Aranda, J. V. et al.: Metabolic effects of methylxanthines in premature infants. *J Pediatr* 89: 933, 1976.
21. Aranda, J. V. et al.: Pharmacokinetic disposition of caffeine in premature neonates with apnea. *Pediatr Res* 11: 414, 1977.
22. Avery, M. E. et al.: *The Lung and its Disorders in the New born*, 3th. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1974. P. 57.
23. Bednared, F. J.: Treatment of apnea of prematurity with aminophylline. *Pediatrics* 58: 335, 1976.
24. Gerhardt, et al.: Aminophylline therapy for idiopathic apnea in premature infants. *Pediatrics* 62: 801, 1978.
25. Rooklin, A. et al.: Theophylline therapy in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Scand* 95: 882, 1979.
26. Aranda, J. V. et al.: Metilxantina en el apnea de la prematuridad. In: *Actualidad en Pediatría. Serie Información Temática. Vol. 4, No. 7* La Habana CNMCM, 1980 P. 42.

Recibido: 19 de abril de 1984

Aprobado: 30 de diciembre de 1984

Dr. José Manuel Tudela Coloma

Calle 5ta. No. 719 apto. 7

entre 8 y 10

Vedado, Municipio Plaza de la Revolución

Ciudad de La Habana 4

Cuba