

Uso de Xantinas en Prematuros

Dr. Rodrigo Donoso M.

Servicio Neonatología

Hospital de Puerto Montt

Definiciones

- Apnea: duración de la cesación en el flujo del aire respiratorio igual o mayor a veinte segundos. Sin embargo, se puede tener episodios clínicamente significantes de apnea con duración menor, siempre y cuando los mismos se acompañen de cianosis y/o palidez abrupta; y/o hipotonía y/o bradicardia.

Definiciones

- Apnea primaria o idiopática del Prematuro: Es la más frecuente, NO se asocia a otra patología . Aparece en el 2º o 3er día de vida.

Se resuelve espontáneamente a las 36-37 semanas de EG. Se debe a inmadurez del centro respiratorio.

Tabla. frecuencia de apnea según la edad gestacional

Edad gestacional en semanas	Frecuencia de apnea
34 a 35	7%
32 a 33	15%
30 a 31	54%
Menos de 29	Casi 100%

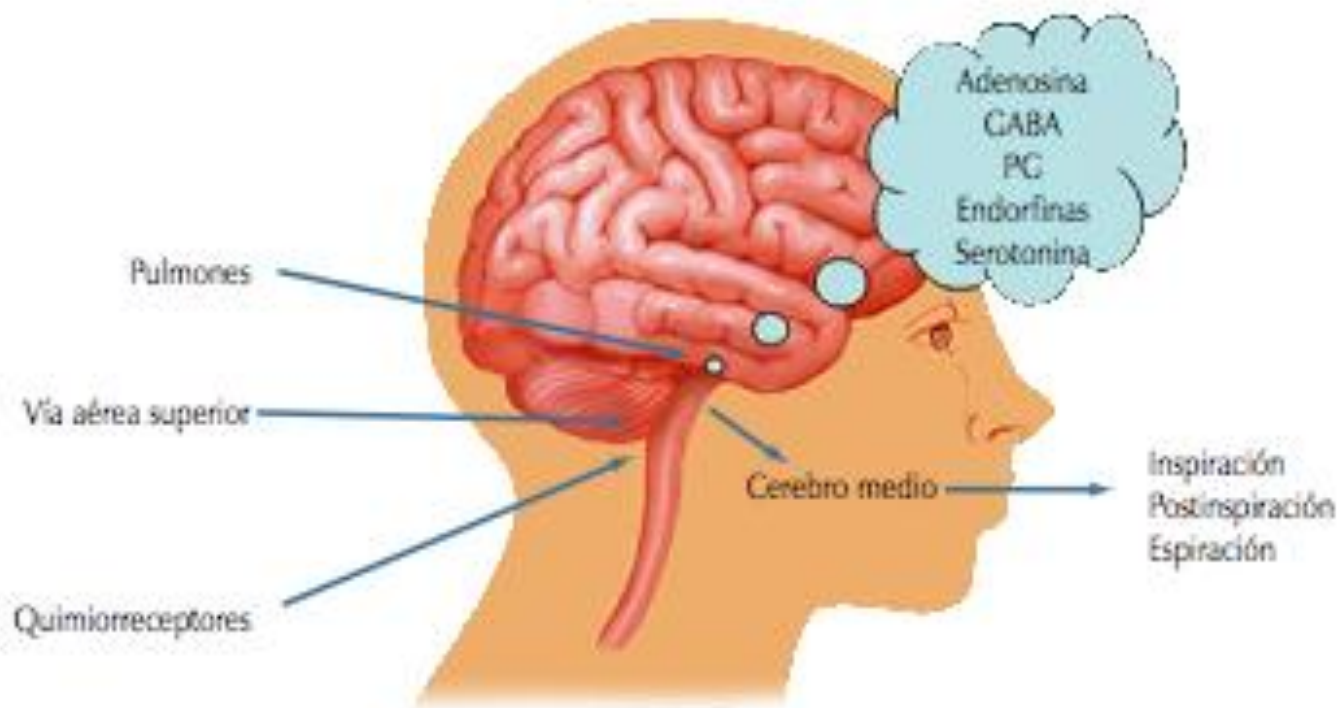


Figura 1. Control de la respiración en el cerebro medio con información proveniente de receptores

Fuente: Brainstem: Adaptado de Oldest Part of the Brain. Disponible (marzo 7 de 2006) en: <http://www.morphonic.com/software/education/science/brain/game/specimens/brainstem.html>

Antes del Tto...

- Siempre hay que pensar en el diagnóstico diferencial, sobretodo si ocurre antes de las 24 hrs. de vida o si comienza después de las 2 a 3 semanas de vida

Xantinas

- Metixantinas: Teofilina, Cafeína, Aminofilina
- Reducen el número de eventos de apneas centrales, pero un 15 a 20% no responderá
- Reducen las apneas por múltiples mecanismos. La cafeína y la teofilina aumentan la ventilación minuto, la sensibilidad al CO₂ y estimulan el centro respiratorio. Ellas también estimulan los músculos esqueléticos, mejorando la contracción diafragmática y, en general, de todos los músculos respiratorios.

Xantinas

- Las metilxantinas se unen a los receptores de adenosina y bloquean la acción de este neurotransmisor en el cerebro. La función del sistema de receptores de adenosina en el cerebro inmaduro no está totalmente establecida, pero se cree que la adenosina es neuroprotectora durante la isquemia. Si esto es así, el uso de metilxantinas podrían empeorar el daño tisular hipóxico en los niños en riesgo de hipoxemia recurrente.

Xantinas

- Las metilxantinas tienen efecto sobre la alimentación, el crecimiento, y la conducta de los recién nacidos tratados con ellas:

Xantinas

- La teofilina retarda el vaciamiento gástrico en niños de muy bajo peso al nacer: una sola dosis de 5 mg/kg incrementa el consumo de energía en 15 kJ/kg por día, lo que es suficiente para desacelerar la ganancia de peso en estos pacientes

Xantinas

- Estudios efectuados para determinar los efectos metabólicos de la cafeína en recién nacidos pretérmino muestran que estos pacientes tenían alto consumo de oxígeno, menor ganancia de peso y requerían menos temperatura ambiental para mantener la temperatura corporal que los niños controles

Medicina Basada en Evidencias: Uso profiláctico para prevenir apneas

- Cochrane: Conclusiones de los autores: Los estudios actuales no dan soporte para usar de rutina metilxantinas para prevenir apneas

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12)

Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants.

Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Source

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

Medicina Basada en Evidencias: Uso como Tto de las apneas

- Cochrane: Conclusiones de los autores:

Las metilxantinas son eficaces en reducir el número de eventos de apneas y la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 2 a 7 días post tto.

La Caféina es de elección por presentar mejores outcomes: disminuir necesidad de ligadura de DAP y disminución de DBP

Medicina Basada en Evidencias: Uso pre-extubación para disminuir necesidad de reintubación

- Conclusiones de los autores: las metilxantinas aumentan las posibilidades de extubación satisfactoria en prematuros en el lapso de una semana. Este beneficio sería principalmente en prematuros de extremo bajo peso (< 1000 grs.)

Henderson-Smart DJ, Davis PG. Metilxantinas profilácticas para la extubación en los neonatos prematuros: Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Número 4, artículo n.º: CD000139. DOI: 10.1002/14651858.CD000139.

Puntos Importantes a Considerar en el Manejo de las Apneas de los prematuros

- 1) Los RN con apneas del PT no deben tratarse siempre con metilxantinas, pues sino se tratarán muchos bebés demás (y además pueden producir efectos no deseados).
- El tto dependerá de la frecuencia y severidad de las apneas (ver protocolo al final)

Puntos Importantes a Considerar en el Manejo de las Apneas de los prematuros

- 2) Se debe analizar el contexto de las alteraciones en el monitoreo cardiorrespiratorio: Los prematuros pueden presentar apneas centrales (40%), obstructivas (10%) y mixtas (50%).
- La causa más frecuente de bradicardia episódica en el RNPT es la apnea obstructiva del PT. Del mismo modo si la apnea es obstructiva el tórax mantendrá movimientos y por lo tanto el monitor no detectará cese de la respiración, en ese caso es importante asegurar la posición de la cabeza (evitar la hiperflexión y la hiperextensión)

Puntos Importantes a Considerar en el Manejo de las Apneas de los prematuros

- 3) El manejo depende de la severidad:
- Apneas leves, poco frecuentes sin bradicardia ni desaturación que se resuelven en forma espontánea o a la estimulación táctil leve pueden tratarse con medidas generales como posición adecuada de la cabeza, manejo de las secreciones y adecuada termorregulación.
- Apneas severas pueden requerir tto con xantinas
- Apneas muy severas pueden requerir nCPAP o VM
- * En los casos severos evitar la hipotermia pero ajustar el rango térmico neutro en el punto más bajo*

Puntos Importantes a Considerar en el Manejo de las Apneas de los prematuros

- 4) La Apnea de la prematuridad se produce al final de la espiración por lo que los RN con episodios frecuentes (“episodios de espiración prolongada”) pueden desarrollar disminución de la Capacidad Residual Funcional y Microatelectasias.

Puntos Importantes a Considerar en el Manejo de las Apneas de los prematuros

- 5) La apnea de la prematuridad NO debe confundirse con otras causas como sepsis, hipoglicemia, hipocalcemia, meningitis, hipotermia, hipertermia, hipoxemia, SDR y otras causas de inestabilidad cardiorrespiratoria.
- Si la apnea aparece dentro de las primeras 24 hrs. de vida NO debe atribuirse a la prematurez y se deben descartar otras causas

Evaluación de RN con Apnea

Causa Potencial	Historia o signos asociados	Evaluación
Infección	Intolerancia alimentaria, letargia, inestabilidad térmica	Fórmula Hematológica o hemograma, cultivos
Oxigenación inadecuada	Cianosis, <u>taquipnea</u> , SDR	Monitoreo continuo de O2, GSA, <u>RxTx</u>
Desórdenes Metabólicos	Temblores, <u>hipoalimentado</u> , letargia, depresión de SNC, irritabilidad	Glicemia, <u>Calcemia</u> , ELP
Fármacos	Depresión del SNC, hipotonía, historia materna	<u>Magneemia</u> , <u>screening</u> de sustancias tóxicas en orina
Inestabilidad Térmica	Letargia	Monitoreo Temp. Del paciente y del ambiente
<u>Patología Intracraneáa</u>	Examen neurológico anormal, convulsiones	Ecografía Cerebral

Efectos de la Aminofilina a considerar antes de su uso

- Bajo margen entre el nivel terapéutico y el de toxicidad.
- Aumento marcado del consumo de oxígeno.
- Efecto diurético.
- Dosis 3-4 veces al día. Tiempo de personal e insumos asociados a su administración.
- Baja predictibilidad entre dosis y nivel sérico.
- Vida media muy corta (15-30 hrs.)
- Espacio de distribución y metabolismo algo erráticos
- Daño al cerebro en desarrollo y acción en la membrana neuronal en los modelos animales
- Convulsiones con niveles séricos > a 20 mcg/ml.
- Modificación del umbral convulsivo y aumento de la posibilidad de convulsiones en prematuros predispuestos.
- Es Broncodilatador.
- Puede producir taquicardia.

Ventajas del Citrato de Cafeína en el tto. de la apnea de la prematuridad

- Amplio margen entre el nivel terapéutico y de toxicidad.
- Dosis 1 vez al día y facilidad de administración.
- Vida Media de 96 a 100 hrs. Y buena predictibilidad entre la dosis y niveles séricos.
- Espacio de distribución y metabolismo estables.
- No dañaría al cerebro en desarrollo.
- Toxicidad con niveles séricos > 50 mcg/ml.
- Respuesta terapéutica con niveles > 5 mcg/ml (en general entre 10-18 mcg/ml).
- No aumenta la posibilidad de convulsiones en prematuros predispuestos.
- Baja probabilidad de requerir niveles séricos.
- No es broncodilatador.
- Puede darse vía oral y se absorbe en estómago.

Esquema tto propuesto para HPM

- Usos: 1) Preextubación en prematuros en VM
- 2) Tratamiento de Apneas en prematuros
- Criterios de Inicio de tratamiento de apneas: A) Edad de Presentación: después de las 24 hrs. De vida
- B) Tipo de Apnea) 6 o más eventos de apnea de >20 seg. de duración en 24 hrs. O
- 3 o más eventos de > 20 seg. en 12 hrs. Asociados a bradicardia (< 100 lpm) o cianosis y desaturación < 85%.
- C) Descartar otras causas de apnea
- Tipo de tto (dosis según última versión de Neofax)
- A) Caféína: elección en < de 32 semanas y/o < de 1500 grs.
- B) Aminofilina/Elixofilina: preferir en > 32 semanas y/o de 1500 grs. (en mayores de 34 semanas descartar causas secundarias sobretodo si el paciente no tiene antecedentes de apneas previas)
- Criterios de Suspensión:
- A) Con > 33 semanas EGC y al menos 1 semana sin apneas. Criterios para el alta:
- Si estuvo con elixofilina: alta 8 días post suspensión (si en buenas condiciones y sin apneas)
- Si estuvo con cafeína: alta 12 días post suspensión (si en buenas condiciones y sin apneas)

Gracias!