

ARTÍCULO ORIGINAL

TERAPIA TEMPRANA CON CITRATO DE CAFEÍNA Y ESTANCIA HOSPITALARIA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO

EARLY CAFFEINE CITRATE THERAPY AND HOSPITAL STAY IN VERY LOW WEIGHT PREMATURE NEWBORNS

Morales Novoa, Silvana Marily⁽¹⁾, Capristán Díaz, Edwin⁽²⁾

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2025v77n1p3-9>

¹ Bachiller en Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

² Médico pediatra neonatólogo del Hospital Belén de Trujillo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la estancia hospitalaria de los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron 118 recién nacidos prematuros de muy bajo peso y se comparó el tiempo de estancia hospitalaria entre los prematuros que recibieron terapia temprana con citrato de cafeína y los que no lo recibieron. **Resultados:** En el grupo de recién nacidos prematuros de muy bajo peso que recibió terapia temprana con citrato de cafeína, la estancia hospitalaria fue 5.7 días menos ($p=0.016$) en comparación con el grupo que no la recibió. Además, en el primer subgrupo de recién nacidos de 28 a 30 semanas de edad gestacional, la estancia hospitalaria fue 3,9 días menos ($p = 0.604$), y en el segundo subgrupo de recién nacidos de 31 a 33 semanas de edad gestacional, la estancia hospitalaria fue 7.9 días menos ($p = 0.002$) para el grupo que recibió tratamiento. **Conclusión:** Existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la reducción de la estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, especialmente entre las semanas 31 a 33 de edad gestacional.

Palabras clave: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Citrato de cafeína.

SUMMARY

Objective: Determine if there is an association between early therapy with caffeine citrate and hospital stay in very low birth weight premature neonates. **Material and methods:** A retrospective, case-control study was carried out. 118 very low weight premature newborns were included, comparing the length of hospital stay between premature infants who received early therapy with caffeine citrate and those who did not receive it. **Results:** In the group of very low birth weight premature newborns who received early therapy with caffeine citrate, the hospital stay was 5.7 days less ($p = 0.016$) compared to the group that did not receive it. In addition, in the first subgroup of newborns from 28 to 30 weeks of gestational age, the hospital stay was 3.9 days less ($p = 0.604$), and in the second subgroup of newborns from 31 to 33 weeks of gestational age, the hospital stay was 7.9 days less ($p = 0.002$) for the group that received treatment. **Conclusion:** There is an association between early caffeine citrate therapy and reduced hospital stay in very low birth weight premature infants, especially between 31 and 33 weeks of gestational age.

Keywords: Very low weight premature newborns. Caffeine citrate.

INTRODUCCIÓN

El recién nacido prematuro de muy bajo peso es un importante problema de salud pública a nivel mundial¹. La red de investigación neonatal del NICHD estima que cada año nacen 62,016 neonatos que pesan menos de 1500 gramos (muy bajo peso), lo que constituye el 1.5% de todos los nacimientos². Durante las últimas décadas, la tecnología médica y las modalidades de tratamiento en las Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatología han tenido como resultado que las tasas de supervivencia de los lactantes con muy bajo peso al nacer hayan aumentado sin la correspondiente disminución de la morbilidad neonatal. Esto ha traído como consecuencia que los recién nacidos

requieran de una estancia hospitalaria prolongada³. En la actualidad, aún no se ha llegado a un consenso con respecto a la definición de estancia hospitalaria prolongada de un recién nacido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN). Las bibliografías revisadas, tanto nacional como internacional, plantean como estancia prolongada cuando la hospitalización dura entre 3 a 30 días⁴. Sin embargo, autores como Estrada y Restrepo-Mesa mencionan que la estancia prolongada es mayor de 28 días⁵ y según Mendoza mayor o igual a 7⁶. La capacidad de predecir el tiempo de la estancia hospitalaria del neonato se ha vuelto cada vez más importante teniendo en cuenta que la duración de la hospitalización de los neonatos prematuros es inversamente proporcional al peso al nacer y a la edad

gestacional. Bannwart, en su estudio retrospectivo de 155 bebés con muy bajo peso al nacer, encontró que la estancia hospitalaria fue variable, oscilaba entre 24 y 153 días, con una media de 52,8 días. Korveneranta y Schmitt, en sus hallazgos de estudios más recientes, coinciden en que la duración promedio de recién nacidos con muy bajo peso al nacer es de entre 35,6 y 68,1 días⁷.

La mejora de la supervivencia de los lactantes de muy bajo peso al nacer ha incrementado la incidencia de morbilidades neonatales en los lactantes supervivientes⁸. La apnea del prematuro es uno de los diagnósticos clínicos más frecuentes en la UCIN, y se define como el cese de la respiración por al menos 20 segundos o menos si se acompaña de bradicardia y/o desaturación de oxígeno. La apnea es una manifestación de la falta de desarrollo de los quimiorreceptores tanto centrales como periféricos y la gravedad de la inmadurez en el control de la respiración. Las manifestaciones clínicas son inversamente proporcionales a la edad gestacional⁹. Además, los prematuros tienen mayor probabilidad de desarrollar retinopatía del prematuro y consecuencias en el desarrollo neurológico debido a la hipoxia intermitente asociada a la apnea¹⁰. El desarrollo pulmonar en los bebés prematuros se interrumpe luego del nacimiento cuando se inicia la ventilación, lo que puede requerir ventilación mecánica y la administración de oxígeno. La displasia broncopulmonar es consecuencia tanto de las condiciones prenatales como de las lesiones postnatales repetitivas en los pulmones en desarrollo de los prematuros, generando que más recién nacidos requieran hospitalizaciones más prolongadas. Según McKinney RL, los bebés con displasia broncopulmonar grave a menudo pasan más de cinco meses (entre 150-192 días) en la UCIN¹¹. Las estancias prolongadas en la UCIN se asocian con otros problemas tales como, retraso del desarrollo, trastornos del vínculo emocional familiar, mayor riesgo de infecciones nosocomiales (sepsis neonatal tardía) y cargas socioeconómicas sustanciales para las familias y la sociedad¹².

La sepsis neonatal de aparición tardía es una infección que incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad en la UCIN. El reconocimiento temprano de los signos clínicos, la evaluación rápida y el inicio rápido del tratamiento son fundamentales para prevenir un deterioro que ponga en peligro la vida del recién nacido¹³. Los bebés prematuros se encuentran en una desventaja significativa en lo que respecta a la prevención de infecciones y los de muy bajo peso son particularmente vulnerables debido a la inmadurez de su sistema inmunológico; además, la piel carece de un estrato córneo con adecuada formación (capa más externa de la epidermis), siendo clave para prevenir la entrada de patógenos¹⁴. Los recién nacidos prematuros requieren de monitorización constantes, pruebas y tratamientos invasivos que finalmente traerá como consecuencia una necesidad de estancia hospitalaria prolongada¹⁵. El cuidado del recién nacido prematuro ha ido mejorando con el pasar de los años al reconocer las características y necesidades de los mismos. Además, se han implementado nuevas técnicas de soporte vital neonatal que han disminuido la morbimortalidad

en neonatos prematuros. La unidad de cuidados intensivos tiene una gran importancia, pues permite reconocer y dar tratamiento a tiempo a aquellas patologías que pueden poner en riesgo la vida del neonato¹⁶.

Con respecto a los tratamientos que han aumentado las tasas de supervivencia en los recién nacidos prematuros, desde inicios de la década de 2000, la cafeína se había convertido en la metilxantina de elección debido a su amplio índice terapéutico, gran biodisponibilidad y vida media más larga¹⁷. Su eficacia fue demostrada por primera vez en un estudio realizado en 18 recién nacidos prematuros con episodios de apnea recurrente, la edad media de aparición de la apnea y de inicio del tratamiento con cafeína fue de $6,5 \pm 3,7$ días y $18,2 \pm 4,9$ días, el estudio concluyó finalmente que la cafeína es un agente respirógeno farmacológico eficaz en el recién nacido prematuro con apnea¹⁸.

El citrato de cafeína es uno de los medicamentos más recetados y utilizados en la especialidad de neonatología¹⁹. Esta es una xantina trimetilada con una estructura similar a la de la adenosina, que actúa como un inhibidor no específico en 2 de los 4 receptores que se conocen de la adenosina y que se encuentran en muchas áreas del cerebro, el sistema cardiovascular y los pulmones²⁰. Las metilxantinas actúan a nivel central y periférico a través del antagonismo de los receptores de la adenosina A1 y A2A para estimular los centros respiratorios medulares. Esta estimulación aumenta la sensibilidad al dióxido de carbono, mejora la sensibilidad y/o la capacidad de respuesta a la PaO₂, mejorando la función diafragmática e induciendo la broncodilatación. Estos efectos conducen a un aumento de la ventilación minuto, relacionado con un aumento del impulso inspiratorio, menos apneas y una reducción en la depresión respiratoria hipóxica²¹. La cafeína, aparte de mejorar la función de las vías respiratorias tiene un papel fundamental por su efecto antiinflamatorio en los recién nacidos. Un estudio que utilizó conejos prematuros, concluyó que la cafeína revirtió la lesión pulmonar funcional y estructural inducida por la exposición hipóxica, además puede inhibir la activación de la cascada proinflamatoria y sus consecuencias adversas²². La dosis recomendada de citrato de cafeína para la apnea del prematuro es un bolo de 20 mg/kg/dosis, que equivale a 10 mg/kg/dosis de cafeína base, luego una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg/kg/día. Se define terapia temprana cuando el tratamiento se inicia antes de los 3 días y terapia tardía cuando se inicia después²³. Karlinski Vizentin, en su revisión sistemática, llegó a la conclusión que existe una asociación entre la terapia temprana de cafeína y una reducción de la displasia broncopulmonar, sepsis tardía y apnea en recién nacidos prematuros²⁴.

La relación entre estancia hospitalaria y la terapia temprana con citrato de cafeína en neonatos prematuros de muy bajo peso, se centra en cómo esta puede influir en los resultados del periodo de hospitalización. Como se mencionó en párrafos anteriores, el citrato de cafeína actúa como un estimulante del sistema nervioso, lo que permite a los prematuros reducir los episodios de apnea y por ende

reducir la necesidad de soporte ventilatorio. Al reducir la dependencia de la ventilación mecánica y promover una transición más rápida hacia la alimentación oral, la terapia temprana con citrato de cafeína puede lograr una disminución de la estancia hospitalaria.

P Alur y V Bollampalli, realizaron una revisión retrospectiva de los recién nacidos con menos de 29 semanas de gestación entre los años 2007 y 2011 y las concentraciones séricas de cafeína. Las conclusiones fueron que los recién nacidos con concentraciones altas de cafeína; es decir, $>14,5\mu\text{g ml}^{-1}$ tuvieron una menor incidencia de conducto arterioso permeable, menor número de días en ventilación mecánica y con oxígeno, menor necesidad de uso de diuréticos, menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica, mayor probabilidad de darle el alta médica sin necesidad de suplementar con oxígeno y menor estancia hospitalaria²⁵.

El presente estudio tiene como objetivo determinar el tiempo de estancia hospitalaria en prematuros de muy bajo peso al nacer con terapia temprana de citrato de cafeína y sin ella.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es retrospectivo, casos y controles. La población bajo estudio está conformada por el total de historias clínicas de recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer entre el periodo 2017-2018 y el periodo 2022-2023. Los criterios de inclusión fueron, para la población de casos: recién nacidos con muy bajo peso, recién nacidos prematuros menores de 34 semanas, ingreso antes las 24h de vida, supervivencia superior a una semana, historias clínicas con información completa, sin terapia temprana con citrato de cafeína. Para la población de control: recién nacidos con muy bajo peso, recién nacidos prematuros menores de 34 semanas, ingreso antes las 24h de vida, supervivencia superior a una semana, historias clínicas con información completa, con terapia temprana con citrato de cafeína. Así mismo se dividió la muestra tanto de casos como de controles según la edad gestacional. En el grupo 1 se incluyeron recién nacidos entre las 28 y 30 semanas y en el grupo 2 entre las 31 y 33 semanas.

RESULTADOS

La estancia hospitalaria promedio en pacientes recién nacidos de muy bajo peso con terapia temprana con citrato de cafeína fue de 38.9 días y sin terapia temprana el promedio fue de 44.6 días, obteniendo una diferencia de 5.7 días, siendo $p=0.016$, indicando diferencia estadísticamente significativa como se observa en la tabla 1.

La tabla 2 compara la estancia hospitalaria de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con y sin terapia temprana con citrato de cafeína según su edad gestacional. En el grupo 1, recién nacidos entre las 28 y 30 semanas de edad gestacional, se observó una media de 60.6 días sin terapia temprana con citrato de cafeína y 56.7 días con terapia temprana de citrato de cafeína, siendo p

$= 0.604$, indicando que no hay diferencia estadísticamente significativa. En el grupo 2, recién nacidos entre las 31 y 33 semanas de edad gestacional, se observa una media de 38.6 días sin terapia temprana con citrato de cafeína y 30.7 días con terapia temprana con citrato de cafeína, siendo $p=0.002$, indicando diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 3 podemos observar las características de los recién nacidos que recibieron o no tratamiento temprano con citrato de cafeína, en donde la media de la edad gestacional en el primer grupo es de 31.2 semanas con una desviación estándar (DE) de 1.6, mientras que en el segundo grupo es de 31.4 semanas con una DE de 1.7. La mediana de la edad gestacional es de 32 semanas en ambos grupos. En cuanto al tipo de parto, el primer grupo tiene una tasa de cesáreas del 57.6% y del 42.4% de partos vaginales y el segundo grupo presenta una tasa de cesáreas del 62.7% y del 37.3% de partos vaginales. El peso al nacer promedio en el primer grupo es de 1322 gramos con una DE de 143 gramos, mientras que en el segundo grupo es de 1330 gramos con una DE de 146 gramos.

La mediana del peso al nacer es de 1380 gramos en el primer grupo y de 1360 gramos en el segundo grupo. En el primer grupo, el 37.3% de los recién nacidos tienen una puntuación de Apgar al minuto menor a 7 (22 casos) y el 62.7% tienen una puntuación igual o mayor a 7. En el segundo grupo, el 49.2% tienen una puntuación menor a 7 y el 50.8% tienen una puntuación igual o mayor a 7. Para el Apgar a los 5 minutos, el 11.9% de los recién nacidos en el primer grupo tienen una puntuación menor a 7 y el 88.1% tienen una puntuación igual o mayor a 7. En el segundo grupo, el 5.1% tienen una puntuación menor a 7 y el 94.9% tienen una puntuación igual o mayor a 7.

Además, podemos observar en la misma tabla, que la media de días en ventilación mecánica para los recién nacidos que recibieron citrato de cafeína es de 1.95 días con una DE de 5.3, mientras que para aquellos que no recibieron el tratamiento, la media es de 5.31 días con una DE de 14.0. La mediana en ambos grupos es de 0.00 días. La K-W muestra un valor de 0.06 y el valor de p es 0.256, indicando que no hay diferencia estadísticamente significativa.

Para los días en CPAP, el grupo que recibió citrato de cafeína tiene una media de 7.14 días con una DE de 8.54, mientras que el grupo sin citrato de cafeína tiene una media de 7.02 días con una DE de 7.28. Las medianas son 4 y 5 días respectivamente. La prueba K-W da un valor de 0.26 y el valor de p es 0.613, indicando que no hay diferencia estadísticamente significativa. La incidencia de apnea del prematuro es del 3.4% en el grupo que recibió citrato de cafeína y del 23.7% en el grupo que no la recibió. La prueba chi-cuadrado (χ^2) es de 10.41 y el valor de p es 0.001, indicando diferencia estadísticamente significativa. Esto sugiere que el uso temprano de citrato de cafeína está asociado con una menor incidencia de apnea del prematuro. En el grupo que recibió citrato de cafeína no se reportaron casos de hemorragia intracraneal, mientras

que en el grupo que no lo recibió, el 6.8% si la presentó. La prueba χ^2 es de 2.33 y el valor de p es 0.127, indicando que no hay una diferencia estadísticamente significativa. El 23.7% de los recién nacidos que recibieron citrato de cafeína presentaron sepsis neonatal tardía, en comparación con el 35.6% del grupo que no lo recibió. La prueba χ^2 es de 1.99 y el valor de p es 0.158, indicando que no hay una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a la enterocolitis necrotizante, el 3.4% de

los recién nacidos que recibieron citrato de cafeína la presentaron, en comparación con el 8.5% del grupo que no la recibió. La prueba χ^2 es de 1.37 y el valor de p es de 0.242, indicando que no hay diferencia estadísticamente significativa. El grupo que recibió citrato de cafeína tiene una incidencia de displasia broncopulmonar del 8.5%, mientras que en el grupo que no la recibió de 11.9%. La prueba χ^2 es de 0.37 y el valor de p es 0.542, indicando que no hay una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1. Estancia hospitalaria de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con y sin terapia temprana con citrato de cafeína.

Indicador	Terapia temprana con citrato de cafeína		Prueba K-W ^a
	Si	No	
Media	38.9	44.6	K-W = 5.80
Desviación. estándar	19.2	20.8	p = 0.016
Mediana	32.0	37.0	
Mínimo	19	22	
Máximo	96	122	
Total RN	59	59	

^a prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

p < 0.05 diferencia estadística significativa.

Tabla 2. Estancia hospitalaria de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con y sin terapia temprana con citrato de cafeína según edad gestacional.

Indicador	Terapia temprana con citrato de cafeína		Prueba K-W
	Si	No	
Grupo 1 : 28 – 30 semanas de EG			
Media	56.7	60.6	K-W = 0.268
Desviación. estándar	24.3	25.0	p = 0.604
Mediana	53.5	58.5	
Mínimo	22	37	
Máximo	96	122	
Grupo 2: 31 – 33 semanas de EG			
Media	30.7	38.6	K-W = 9.84
Desviación. estándar	8.5	15.8	p = 0.002
Mediana	29.5	36.0	
Mínimo	19.	22	
Máximo	57	112	
Total RN	59	59	

p > 0.05 diferencia estadística no significativa.

p < 0.01 diferencia estadística altamente significativa.

Tabla 3. Variables intervinientes de los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer sometidos y no sometidos al uso temprano de citrato de cafeína.

Indicador	Uso temprano de citrato de cafeína		
	Si	No	Prueba
Edad gestacional (semanas)			
Media ± DE	31.2 ± 1.6	31.4 ± 1.7	K-W= 0.96
Mediana	32.0	32.0	p = 0.326
Tipo de parto			
Cesárea	34 (57.6%)	37 (62.7%)	χ ² = 0.32
Vaginal	25 (42.4%)	22 (37.3%)	p = 0.573
Peso al nacer (gramos)			
Media ± DE	1322 ± 143	1330 ± 146	K-W= 0.44
Mediana	1380	1360	p = 0.506
Apgar 1 minuto			
< 7	22 (37.3%)	29 (49.2%)	χ ² = 1.69
≥ 7	37 (62.7%)	30 (50.8%)	p = 0.193
Apgar 5 minutos			
< 7	7 (11.9%)	3 (5.1%)	χ ² = 1.74
Días en ventilación mecánica			
Media ± DE	1.95 ± 5.3	5.31 ± 14.0	K-W= 0.06
Mediana	0.00	0.00	p = 0.256
DÍAS EN CPAP			
Media ± DE	7.14 ± 8.54	7.02 ± 7.28	K-W= 0.26
Mediana	4.00	5.00	p = 0.613
Apnea del prematuro			
Si	2 (3.4%)	14 (23.7%)	χ ² = 10.41
No	57 (96.6%)	45 (76.3%)	p = 0.001
Hemorragia intracraneal			
Si	0 (0.0%)	4 (6.8%)	χ ² = 2.33
No	59 (100.0%)	55 (93.2%)	p = 0.127
Sepsis neonatal tardía			
Si	14(23.7%)	21 (35.6%)	χ ² = 1.99
No	45 (76.3%)	38 (64.4%)	p = 0.158
Enterocolitis Necrotizante			
Si	2 (3.4%)	5 (8.5%)	χ ² = 1.37
No	57 (96.6%)	54 (91.5%)	p = 0.242
Displasia Broncopulmonar			
Si	5 (8.5%)	7 (11.9%)	χ ² = 0.37
No	54 (91.5%)	52 (88.1%)	p = 0.542

p > 0.05 no existe relación estadística significativa; los grupos son homogéneos
 χ²: prueba chi cuadrado
 p < 0.01 diferencia estadística altamente significativa

DISCUSIÓN

Si comparamos la estancia hospitalaria entre los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, que reciben o no terapia temprana con citrato de cafeína, se obtuvo una diferencia de 5.7 días menos en el grupo que la recibió, diferencia estadísticamente significativa. Este resultado se puede comparar con el estudio que realizaron Elmowafi M. y colaboradores, que compararon el uso de cafeína profiláctica versus terapéutica para la apnea del prematuro, encontraron que en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas, el uso de cafeína profiláctica disminuyó significativamente la duración de la estancia hospitalaria³⁴.

En recién nacidos prematuros entre 28 y 30 semanas de edad gestacional, la diferencia de estancia hospitalaria no fue significativa. Este resultado se puede comparar con el estudio que realizaron Lim SY. y colaboradores, quienes compararon dosis estándar y dosis alta de citrato de cafeína en prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional y concluyeron que este grupo de prematuros, debido a su mayor depuración ajustada al peso y a sus vidas medias más cortas, necesitan dosis más altas de citrato de cafeína que los estándares para reducir la estancia hospitalaria. Esta conclusión explica el resultado del presente estudio, a menor edad gestacional probablemente se necesite más dosis de citrato de cafeína³⁵.

En relación a los recién nacidos prematuros entre 31 y 33 semanas de edad gestacional, se obtuvo una diferencia de 7.9 días menos de estancia hospitalaria en el grupo que recibió citrato de cafeína, diferencia estadísticamente significativa. En relación a la apnea del prematuro, la incidencia fue del 3.4% en el grupo que recibió citrato de cafeína y del 23.7% en el grupo que no la recibió. Estos resultados se pueden comparar con el estudio de Rosen C. y colaboradores que llegaron a resultados similares en su estudio observacional prospectivo en prematuros entre 31 y 32 semanas de edad gestacional, a diferencia de los de menor edad gestacional, que necesitaron mayores dosis de citrato de cafeína, soporte de oxígeno suplementario más prolongado (18 vs 2 días, $p = 0,008$) y su estancia hospitalaria fue mayor (56 vs 46 días, $p = 0,014$)³⁶.

Estudios recientes han abordado las dosis óptimas de carga y mantenimiento con el objetivo de equilibrar los beneficios y riesgos de la terapia con citrato de cafeína y han sugerido que dosis más altas son apropiadas para cohortes seleccionadas de neonatos. No está claro por qué los neonatos con menor edad gestacional responden clínicamente a dosis más altas de citrato de cafeína en comparación con los neonatos de mayor edad gestacional. Aún existen controversias en la medicina neonatal con respecto a la dosis del tratamiento con citrato de cafeína y su efecto sobre diversos aspectos de la fisiología de los neonatos prematuros, motivo por el cual se necesitan estudios más detallados de farmacocinética y farmacodinamia del citrato de cafeína en neonatos prematuros.

CONCLUSIONES

- Existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la reducción de la estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, especialmente entre las semanas 31 a 33 de edad gestacional.
- El tiempo de estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con terapia temprana con citrato de cafeína fue de 38.9 días, y sin terapia fue de 44.6 días.
- Existe una asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína, la estancia hospitalaria y la disminución de apnea en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

RECOMENDACIONES

Realizar un estudio prospectivo con el objetivo de determinar la dosis adecuada de citrato de cafeína en recién nacidos prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sexty RE, van der Pal S, Reijneveld SA, et al. Changes in neonatal morbidity, neonatal care practices, and length of hospital stay of surviving infants born very premature in the Netherlands in the 1980s and in the 2000s: a comparison analysis with identical characteristics definitions. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):554.
2. Fanaroff A, Hack M, Walsh M. The NICHD Neonatal Research Network: Changes in Practice and Outcomes Over the First 15 Years. *No Perinatol.* 2003;27:281-287
3. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, et al. Survival of extremely preterm infants in a geographically defined population: prospective cohort study 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008; 336: 1221-3.
4. Natividad M, Huayta M, Gonzalo A, Medina S, Gutiérrez EG, Díaz E, et al. Factores de riesgo neonatales asociados a prolongación de estancia promedio por gdr en Neonatología del hrdt Revista ECI Perú 2011-2014, 2015;17
5. Estrada-Restrepo A, Restrepo-Mesa SL, Feria NDCC, Santander FM. Factores maternos relacionados con el peso al nacer de recién nacidos a término, Colombia, 2002-2011. *Cad. Saúde Pública,* 2016;32(11):1-16
6. Mendoza Tascón LA, Arias MG, Osorio RMA. Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada en neonatos. *Rev. Chile. Pediatr.* 2014;85(2):164-73.
7. Korvenranta E, Linna M, Korvenranta E, et al. Differences in the duration of the initial hospital stay in very premature infants. *Acta Paediatr.* 2007;96:1416-1420 and Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics.* 2006;117(1):154-160.

8. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative). *J Paediatr Child Health*. 2020;56(10):1584-1589.
9. Dobson NR, Thompson MW, Hunt CE. Respiratory control: maturation and associated clinical disorders. In: JP Boardman AG, J Ramasethu, editors. 8th ed. from Avery and MacDonald's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn: Wolters Kluwer Health; 2021
10. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015; 174 (7): 949-956.
11. McKinney RL, Schmidhofer JJ, Balasco AL, Machan JT, Hirway P, Keszler M. Severe bronchopulmonary dysplasia: outcomes before and after implementation of an inpatient multidisciplinary team. *J Perinatol*. 2021; 41: 544–550.
12. Zhang M, Wang YC, Feng JX, Yu AZ, Huang JW, Jiang SY, et al. Variations in length of hospital stay among surviving very preterm infants admitted to Chinese neonatal intensive care units. *World J Pediatr*. 2022; 18:126–134
13. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022
14. Taïeb A. Skin barrier in the newborn. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35 (Supplement 1): s5 – s9
15. Kusari A., et al. Evidence-based skin care in premature babies. *Pediatr. Dermatol*. 2019; 36: 16–23.
16. Stockwell J A. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: Affecting the impact on safety and outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:21-37.
17. Dobson, NR, Hunt, CE Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. *Pediatr Res*. 2018. 84, 333–340.
18. Aranda, J. V., Gorman, W., Bergsteinsson, H. & Gunn, T. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J. Pediatr*. 1977. 90, 467–472. Villanueva-García D, Mota-Rojas D, Miranda-Cortés AE, Mora-Medina P, Hernández-Avalos I, Casas-Alvarado A, et al. Efectos neuroconductuales y neuroprotectores de la cafeína en modelos animales. *J Anim Behav Biometeorol* . 2020; 8 : 298–307.
19. Abu-Shaweesh JM, Martín RJ. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22: 342-347.
20. Parikka, V. et al. The effect of caffeine citrate on neural breathing patterns in preterm infants. *Early Human Dev*. 2015. 91, 565–568.
21. Nagatomo T, Jiménez J, Richter J, et al. Caffeine prevents functional and structural lung damage induced by hyperoxia in premature rabbits. *Neonatology*. 2016.
22. Chávez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlación entre los niveles séricos de cafeína y los cambios en el perfil de citocinas en una cohorte de recién nacidos prematuros. *J Pediatr* 2011;158:57e64
23. Karlinski Vizentin V, Madeira de Sá Pacheco I, Fahel Vilas Bôas Azevêdo T, Florêncio de Mesquita C, Alvim Pereira R. Early versus Late Caffeine Therapy Administration in Preterm Neonates: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2024;121(1):7-16.
24. Alur P, Bollampalli V, Bell T, Hussain N, Liss J. Serum caffeine concentrations and short-term outcomes in premature infants of ≤ 29 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2015;35(6):434-438
25. Lim SY, May CB, Johnson PN, Miller JL. Caffeine dosing in premature neonates: impact of birth weight on a pharmacokinetic simulation study. *Pediatr Res*. 2023; 93(3):696-700.
26. Rosen C, Taran C, Hanna M, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity-One dose does not fit all a prospective study. *J Perinatol*. 2021;41(9):2292-2297
27. Jiang, Qian, and Xiaoping Wu. "Effect of early preventive use of caffeine citrate on prevention together with treatment of BPD within premature infants and its influence on inflammatory factors." *Biotechnology & genetic engineering reviews*, 1-15. 20 Apr. 2023)

Autor correspondal: Morales Novoa, Silvana Marily
Email: smoralesn1@upao.edu.pe