

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Terapia temprana con citrato de cafeína y estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Morales Novoa Silvana Marily

Jurado Evaluador:

Presidente: Salcedo Espejo Elena Ysabel

Secretario: Quispe Castañeda Claudia Vanessa

Vocal: Cisneros Infantas Luz Herlinda

Asesor:

Capristán Díaz Edwin Arturo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7373-1777>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 14/09/2024

Terapia temprana con citrato de cafeína y estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.cochrane.org Fuente de Internet	2%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
5	scielo.sld.cu Fuente de Internet	1%
6	Rojas Reyes, María Ximena. "Manejo respiratorio del recién nacido prematuro y otros factores asociados con la displasia broncopulmonar : una evaluación desde la evidencia existente y la situación actual en algunas unidades de cuidado intensivo neonatal de Colombia /", Bellaterra : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2013 Fuente de Internet	1%

Edwin Arturo Capristán Díaz
Pediatra - Neonatólogo
CMP 33325
RNE 46350 / 24427

7

Maria Paz Vera Almonacid, Aldo Bancalari Molina. "Niveles de Vitamina D y morbimortalidad en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer", Andes Pediatría, 2023

Publicación

1 %

8

www.ugr.es

Fuente de Internet

1 %

9

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo



Declaración de originalidad

Yo, Edwin Arturo Capristán Díaz, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Terapia temprana con citrato de cafeína y estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.”, autor Silvana Marily Morales Novoa, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 20 de septiembre de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 20 de septiembre del 2024

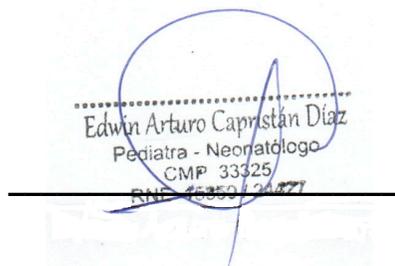
ASESOR

Dr Edwin Arturo Capristán Díaz

DNI: 18113695

ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-7373-1777>

FIRMA:



Edwin Arturo Capristán Díaz
Pediatra - Neonatólogo
CMP 33325
RNE 45350424077

AUTOR

Silvana Marily Morales Novoa

DNI: 73139870

FIRMA:



DEDICATORIA

A mis padres, Lili y Mario, por su amor incondicional y apoyo constante, gracias por creer
en mí y motivarme a alcanzar mis sueños.

Para Fabri, Marcelo, Sergio y Piero por su compañía, comprensión y amor.

Gracias por ser mi refugio, mi alegría y motivación en este camino.

Con amor y gratitud, Silvana Morales.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Lili y Mario, por su apoyo, sacrificio y amor infinito. Sin ellos no habría
llegado a este momento.

A Fabrizio, Marcelo, Sergio, Piero y a todos mis amigos más cercanos, quienes me
acompañaron y apoyaron durante todo este proceso.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “Terapia temprana con citrato de cafeína y estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso”, un estudio observacional retrospectivo de casos y controles, que tiene el objetivo de 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.. Con la intención de contribuir a la evidencia científica en el manejo de recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y MÉTODO.....	10
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	22
RECOMENDACIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	28

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 hospitalizados en el departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo, comparando el tiempo de estancia hospitalaria entre los prematuros que recibieron terapia temprana con citrato de cafeína y los que no lo recibieron. Se calculó con el chi cuadrado y la prueba de Kruskal-Wallis .

Resultados: Se comparó la estancia hospitalaria media de los pacientes recién nacidos prematuros de muy bajo peso con y sin terapia temprana con citrato de cafeína, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa de 5.7 días ($p=0.016$). Además, se subdividió la muestra en 2 grupos: el primer subgrupo de 28 a 30 semanas de edad gestacional, en donde se comparó igualmente el tiempo de estancia hospitalaria con y sin terapia temprana con citrato de cafeína, se obtuvo una diferencia estadística no significativa de 3,9 días ($p = 0.604$). En el segundo subgrupo de 31 a 33 semanas de edad gestacional, se obtuvo una diferencia estadísticamente altamente significativa de 7.9 días ($p=0.002$).

Conclusión: Existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la reducción en la estancia hospitalaria en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, sobre todo en prematuros entre las 31 y 33 semanas de edad gestacional.

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

ABSTRACT

Objective: To 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 hospitalized in the Neonatology department of the Belén Hospital in Trujillo were included, comparing the length of hospital stay between premature babies who received early therapy with caffeine citrate and those who did not receive it. It was calculated with the chi square and the Kruskal-Wallis test.

Results: The mean hospital stay of very low weight premature newborn patients with and without early therapy with caffeine citrate was compared, obtaining a statistically significant difference of 5.7 days ($p=0.016$). Furthermore, the sample was subdivided into 2 groups: the first subgroup of 28 to 30 weeks of gestational age, where the length of hospital stay was also compared with and without early therapy with caffeine citrate, a non-significant statistical difference of 3.9 days ($p = 0.604$). In the second subgroup of 31 to 33 weeks of gestational age, a highly statistically significant difference of 7.9 days was obtained ($p=0.002$).

Conclusion: There is an association between early therapy with caffeine citrate and reduction in hospital stay in very low birth weight premature newborns, especially in premature infants between 31 and 33 weeks of gestational age.

Keywords: Very low weight premature newborns. caffeine citrate

I. INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un neonato prematuro de muy bajo peso es un importante problema de salud pública a nivel mundial **(1)**. La red de investigación neonatal del Instituto Nacional de la Salud infantil y Desarrollo Humano, 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 nacimientos **(2)**. 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 dramáticamente sin la correspondiente disminución de la morbilidad neonatal. Esto ha traído como consecuencia que los recién nacidos requieran de una estancia hospitalaria prolongada. **(3)**

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. Las bibliografías revisadas, tanto nacional e internacional, plantean como estancias prolongadas una cantidad entre 3 a 30 días **(4)**. Por otro lado, autores como Estrada y Restrepo-Mesa, mencionan que la estancia prolongada es mayor de 28 días **(5)**. Y según Mendoza, el tiempo de estancia hospitalaria prolongada se refiere a un número de días mayor o igual a 7. **(6)**

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 al nacer. Según Bannwart, en su estudio retrospectivo, de 155 bebés con muy bajo peso al nacer, encontró una estancia hospitalaria muy variable, que oscilaba entre 24 y 153 días, con una media de 52,8 días. Según 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 días. **(7)**

La mejora de la supervivencia de los lactantes de muy bajo peso al nacer ha incrementado la incidencia de morbilidades neonatales en los lactantes supervivientes. **(8)**. El apnea del prematuro es uno de los diagnósticos clínicos más frecuentes en la

unidad de cuidados intensivos neonatales y se define como la evidencia de apnea que se prolonga entre 15 a 20 segundos o más. También se puede manifestar con una menor duración de apnea en caso se asocie con desaturación y/o bradicardia. Esta 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. Sus manifestaciones clínicas se asocian inversamente con la edad gestacional al nacer **(9)**. 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 apnea. **(10)**

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 una consecuencia, tanto a las condiciones prenatales como a 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 unidad de cuidados intensivos neonatales **(11)**. Las estancias prolongadas en la UCIN se asocian con otros problemas, como el retraso en el establecimiento de hitos del desarrollo, trastornos del vínculo emocional familiar, mayor riesgo de infecciones nosocomiales adquiridas en el hospital, como la sepsis neonatal tardía, y cargas socioeconómicas sustanciales para las familias y las sociedades. **(12)**

La sepsis neonatal de aparición tardía es una infección que incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatal. El reconocimiento temprano de los signos clínicos, la evaluación y el inicio rápido del tratamiento son fundamentales para prevenir un deterioro que ponga en peligro la vida del recién nacido. **(13)**

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, su piel carece de un estrato córneo con adecuada formación (capa más externa de la epidermis), siendo clave para prevenir la entrada de patógenos **(14)**. Los recién

nacidos prematuros requieren de monitorización constantes, pruebas y tratamientos invasivos que finalmente traerá como consecuencia una necesidad de estancia hospitalaria prolongada **(15)**.

El cuidado del recién nacido prematuro ha ido mejorando con el pasar de los años, al reconocer sus características y necesidades. 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 neonato **(16)**.

Con respecto a los tratamientos que han aumentado las tasas de supervivencia en los recién nacidos prematuros; en los últimos 40 años, se informó que las metilxantinas son una terapia eficaz, y a inicios de la década de 2000, la cafeína se había convertido en la metilxantina predilecta debido a su amplio índice terapéutico, gran biodisponibilidad y vida media más larga **(17)**. Su eficacia fue demostrada por primera vez en un estudio realizado en 18 recién nacidos prematuros con episodios de apnea recurrentes, 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 farmacológico de acción central y periférica, eficaz en el recién nacido prematuro con apnea **(18)**.

El citrato de cafeína es uno de los medicamentos más recetados y utilizados en la especialidad de neonatología **(19)**. 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, los cuales se encuentran en muchas áreas del cerebro, el sistema cardiovascular y los pulmones. **(20)**. Las metilxantinas actúan tanto centralmente como periféricamente a través del antagonismo de los receptores de la adenosina A1, A2A y A2B 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 hipóxica **(21)**.

La cafeína, aparte de mejorar la función de las vías respiratorias, tiene un papel fundamental por su efecto antiinflamatorio en los recién nacidos, como se comprobó en un estudio que utilizó conejos prematuros, en donde la cafeína; dentro de las concentraciones terapéuticas, revirtió la lesión pulmonar funcional y estructural inducida por la exposición hipóxica, además pueden inhibir la activación de una cascada proinflamatoria y sus consecuencias adversas **(22)**.

La dosis recomendada de citrato de cafeína es un bolo de 20 mg/kg/dosis, que equivale a 10 mg/kg/dosis de cafeína base, subsiguiente a esto, una dosis de mantenimiento diariamente con 5 mg/kg/día para el tratamiento del apnea del prematuro.

Existen múltiples estudios para poder determinar cuándo iniciar el tratamiento con citrato de cafeína. Es aquí donde nacen los términos terapia temprana, cuando el tratamiento se inicia antes de los 3 días de vida versus el uso de terapia tardía, la cual se inicia pasados los 3 días de vida del recién nacido **(23)**. 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 de aparición tardía y apnea en recién nacidos prematuros **(24)**.

Como se describió en párrafos anteriores, el citrato de cafeína actúa como un estimulante del sistema nervioso, lo que permite a los prematuros respirar de manera más regular y eficiente, reduciendo episodios de apnea, menor necesidad de soporte respiratorio. 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, por lo tanto, una reducción en la estancia hospitalaria del recién nacido.

Los autores Réka E. Sexty y colaboradores, compararon la morbilidad neonatal y la duración de la estancia hospitalaria de los lactantes supervivientes nacidos muy prematuros en los Países Bajos, en los años 1980 y 2000. Este análisis inscribió a 1.228 recién nacidos muy prematuros, es decir, antes de la semana 32 de gestación, y se mantuvo seguimiento de quienes sobrevivieron durante 2 años. Se obtuvo como resultados que en el año 2000, las madres eran mayores, y la mayoría de padres tenía

estudios superiores; además, en el mismo año, disminuyó la incidencia de hemorragia intraventricular grave, sepsis y más recién nacidos muy prematuros recibieron ventilación mecánica y terapia con cafeína a comparación del año 1980. El estudio menciona también, que solo en el año 2000 se indicó corticosteroides prenatales y terapia con surfactante que disminuyó el tiempo de hospitalización en 22 días, concluyendo que las morbilidades neonatales de los recién nacidos muy prematuros en dicho estudio no han aumentado y muestran mejoras en varias características en dos cohortes nacidos con 20 años de diferencia y edad gestacional comparable. **(1)**

P Alur y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de todos los bebés nacidos con menos de 29 semanas de gestación entre los años 2007-2011, y dosaron las concentraciones de cafeína que recibían los bebés semanalmente. Se obtuvo una muestra inicial de 222 lactantes elegibles, de los cuales 198 cumplieron los criterios de inclusión. Las concentraciones promedio de cafeína para los bebés sin enfermedad crónica pulmonar fue de $17,0 \pm 3,8 \mu\text{g ml}$ en comparación con los bebés con enfermedad pulmonar crónica (EPC) de $14,3 \pm 6,1 \mu\text{g ml}$ ($p < 0,001$). En los recién nacidos que recibieron un promedio de concentraciones altas de cafeína; es decir, $>14,5 \mu\text{g ml}$, se encontró una menor incidencia de conducto arterioso permeable menor número de días con ventilador y oxígeno, además de menor necesidad de uso de diuréticos, menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica, tenían más probabilidades de darle el alta médica sin necesidad de suplementar con oxígeno y tuvieron una estancia hospitalaria más baja. Por lo que el estudio concluye que las concentraciones de cafeína $> 14,5 \mu\text{g ml}$, se correlacionaron fuertemente con la reducción de la enfermedad pulmonar crónica, así como también las variables antes mencionadas. **(25)**

Marqués y colaboradores, realizaron una revisión sistemática, en donde evalúan los efectos de las metilxantinas sobre la incidencia de apnea, muerte, discapacidad del desarrollo neurológico y otros resultados a largo plazo en bebés prematuros. Se incluyeron ensayos aleatorios en recién nacidos prematuros, en los que se compararon metilxantinas (aminofilina, cafeína o teofilina) con placebo o ningún tratamiento para cualquier indicación (es decir, prevención de la apnea, tratamiento de la apnea o prevención de la reintubación) y llegaron a la conclusión de que la cafeína probablemente reduce el riesgo de muerte, discapacidad importante del desarrollo

neurológico a los 18 a 24 meses. La administración de cualquier metilxantina a bebés prematuros para cualquier indicación probablemente conduce a una reducción en el riesgo de cualquier episodio de apnea, reducción fallida de la apnea después de dos a siete días, parálisis cerebral, retraso del desarrollo y puede reducir la recepción de ventilación con presión positiva después de la institución del tratamiento. **(26)**

Como se ha descrito en párrafos anteriores, la prematuridad está asociada a complicaciones, siendo estas, las que finalmente determinan el tiempo de estancia hospitalaria. La idea del presente estudio surgió, entonces, frente a una problemática constante en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN): el tiempo de estancia hospitalaria.

En base a nuevos trabajos de investigación, como los mencionados en el presente estudio y según la Asociación Española de Pediatría **(27)**, la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo, implementó el uso de citrato de cafeína en dosis carga de 20 mg/kg endovenosa y una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg endovenoso cada 24 horas como terapia temprana en recién nacidos prematuros.

Teniendo en cuenta esta nueva implementación de terapia temprana con citrato de cafeína, el presente estudio busca determinar si su uso reduce la estancia hospitalaria del recién nacido prematuro de muy bajo peso, porque de ser así, se podrá utilizar en la práctica clínica diaria en otros hospitales, generando una mejora potencial en la atención neonatal. Además, la terapia temprana con citrato de cafeína, tiene más beneficios aparte de ser el tratamiento principal para el apnea del prematuro, pues también ayuda en una mejor tolerancia a la alimentación, promueve la maduración neurológica y si se confirma, podría ser beneficiosa en la reducción del tiempo de estancia hospitalaria de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso, y esto traería como consecuencia una reducción en costos en la atención hospitalaria, un menor riesgo de infecciones intrahospitalarias en el recién nacido, y promueve un mejor neurodesarrollo en un ambiente familiar.

Desde el punto de vista teórico, a pesar de que ya existen otros estudios sobre el tema de prematuridad, no se han encontrado estudios específicos con estas dos

variables principales: estancia hospitalaria y terapia temprana con citrato de cafeína, en un grupo específico de prematuros de muy bajo peso al nacer, en la ciudad de Trujillo, por lo que este estudio, estará llenando un vacío en el conocimiento teórico y práctico en los ambientes hospitalarios.

1.1. Enunciado del problema:

¿Existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la estancia hospitalaria en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso?

1.2. Objetivos:

Objetivo general:

- a) 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.

Objetivos específicos:

- a) Determinar el tiempo de estancia hospitalaria con terapia temprana con citrato de cafeína en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.
- b) Determinar el tiempo de estancia hospitalaria sin terapia temprana con citrato de cafeína en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.
- c) Comparar los tiempos de estancia hospitalaria entre los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con y sin terapia temprana con citrato de cafeína.
- d) Determinar asociación entre la estancia hospitalaria y la terapia temprana con citrato de cafeína según las variables intervinientes.

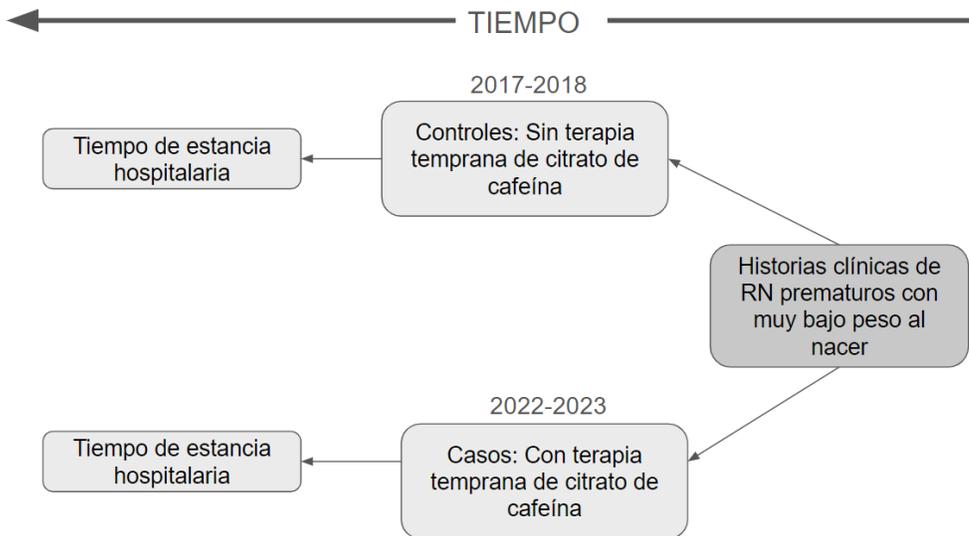
1.3. Hipótesis:

H0: No existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la estancia hospitalaria de los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

H1: Existe asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína y la estancia hospitalaria de los neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1. Diseño del estudio: Retrospectivo, casos y controles.



2.2. Población, muestra y muestreo:

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 en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo. El primer periodo de tiempo (2017-2018) se consideró debido a que en esos años no se había implementado la terapia temprana con citrato de cafeína en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. En el segundo periodo de tiempo (2022-2023) los recién nacidos prematuros de muy bajo peso tienen indicación médica de terapia temprana con citrato de cafeína. Los criterios de selección a considerar son los siguientes:

a) Criterios de inclusión:

- **Población de casos:**

- Recién nacidos con muy bajo peso (entre 1000 - 1500 gramos)
- Recién nacidos prematuros entre 28 a 34 semanas de edad gestacional
- Ingreso antes las 24h de vida

- Supervivencia superior a una semana
 - Historias clínicas con información completa.
 - Con terapia temprana con citrato de cafeína
- **Población de control:**
- Recién nacidos con muy bajo peso (entre 1000 - 1500 gramos)
 - Recién nacidos prematuros entre 28 a 34 semanas de edad gestacional
 - Ingreso antes las 24h de vida
 - Supervivencia superior a una semana
 - Historias clínicas con información completa.
 - Sin terapia temprana con citrato de cafeína

b) Criterios de exclusión:

- Malformaciones congénitas mayores
- Anomalías cromosómicas, genéticas o metabólicas
- Historias clínicas de recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer atendidos en el hospital y fallecieron durante su estancia.

2.3. Diseño estadístico de muestreo:

Muestra:

Se determinó el tamaño de la muestra de cada grupo de estudio basándose en la data del Hospital Belén de Trujillo del año 2022, en donde de un total de 2500 recién nacidos prematuros, 77 recién nacidos tuvieron muy bajo peso, es decir, entre 1000 y 1500 gr. Se hizo uso de la fórmula que nos brinda el muestreo aleatorio probabilístico, cuando el interés es comparar dos o más grupos de estudio para variable cuantitativa:

$$n = \frac{2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot DE^2}{(d)^2}$$



- α Probabilidad de cometer error tipo I
- β Probabilidad de cometer error tipo II
- Z Coeficiente de la distribución normal estándar
- d : Diferencia que se desea detectar para rechazar la igualdad
- DE : Desviación estándar

Con las exigencias del 95% de confianza ($\alpha=0,05$; $Z=1,96$), una potencia de la prueba del 95% ($\beta= 0,05$; $Z = 1.645$), un cociente asumido de $(DE/d)^2= 1.5$ se obtiene:

$$n = 2 * (1,96 + 1.645)^2 * (1,5)^2 = 59$$

Es decir, en cada grupo de estudio la muestra estuvo conformada por 59 historias clínicas de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer a seleccionarse:

- Período 2017 - 2018: 59 historias clínicas
- Período 2022 - 2023: 59 historias clínicas

Unidad de análisis

La unidad de análisis la historia clínica del recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer.

Marco muestral

El marco muestral lo constituye el registro de las historias clínicas de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

2.4. Variables de estudio y escalas de medición:

VARIABLE	TIPOS DE VARIABLES	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
VARIABLE DEPENDIENTE			
Tiempo de estancia hospitalaria	Numérica	De razón	Número de días hospitalizado (1, 2, 3, ...)
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Terapia temprana de citrato de cafeína	Categorica	Nominal	Sí - No
VARIABLES INTERVINIENTES			

Edad gestacional	Numérica	De razón	Número de semanas de gestación
Sexo	Categórica	Nominal	Femenino - Masculino
Tipo de parto	Categórica	Nominal	Parto vaginal - Parto por cesárea
Peso al nacer	Numérica	De razón	Gramos
Escala de APGAR al 1er minuto	Numérica	De razón	1- 10 puntos
Escala de APGAR al minuto 5	Numérica	De razón	1 - 10 puntos
Tiempo de uso ventilador mecánico	Numérica	De razón	Número de días (1, 2, 3...)
Tiempo de uso de CPAP	Numérica	De razón	Número de días (1, 2, 3...)
Apnea del prematuro	Categórica	De razón	Sí - No
Hemorragia intracraneal	Categórica	Nominal	Sí - No
Sepsis neonatal tardía	Categórica	Nominal	Sí - No
Enterocolitis necrotizante	Categórica	Nominal	Sí - No
Displasia broncopulmonar	Categórica	Nominal	Sí - No

Definición operacional de variables:

- e) **Terapia temprana de citrato de cafeína:** Administración de esta metilxantina dentro de los 3 primeros días de vida (**23**), en dosis carga de 20 mg/kg endovenosa y una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg endovenoso cada 24 horas, registrado en la historia clínica neonatal como parte de las indicaciones médicas.
- f) **Estancia hospitalaria:** Tiempo contabilizado mediante número de días registrados en la historia clínica neonatal.

- g) **Sexo:** Rasgo que distingue fenotípica y anatómicamente entre un hombre y una mujer, registrado en la historia clínica,
- h) **Edad gestacional:** Número de semanas de gestación según Test de Capurro o ecografía del primer trimestre registrado en la historia clínica del recién nacido.
- i) **Tipo de parto:** Parto vaginal o cesárea, registrado en la historia clínica neonatal.
- j) **Peso al nacer:** Peso en gramos registrado en la historia clínica neonatal..
- k) **Escala de APGAR:** Número registrado en la historia clínica neonatal del primer minuto y a los 5 minutos de vida.
- l) **Tiempo de uso de ventilador mecánico:** Número de días registrados en la historia clínica neonatal usando ventilación mecánica.
- m) **Tiempo de uso de CPAP:** Número de días registrados en la historia clínica neonatal usando CPAP .
- n) **Apnea del prematuro:** Diagnóstico clínico basado en evidencia de apnea con una duración de entre 15 a 20 segundos o más. También se puede manifestar con una menor duración de apnea en caso se asocie con desaturación y/o bradicardia. El diagnóstico estará registrado en la historia clínica neonatal. **(28)**
- o) **Hemorragia intracraneal:** Diagnóstico confirmado mediante ecografía transfontanelar, registrado en la historia clínica. **(29)**
- p) **Sepsis neonatal tardía:** Infección producida pasadas las 72 horas de vida, se puede encontrar en la historia clínica como:
- **Sepsis clínica:** Al tener los hemocultivos negativos, pero existen signos clínicos consistentes con infección.

- Sepsis probable: Presenta factores de riesgo para sepsis, cuadro clínico compatible y/o pruebas de laboratorio alteradas.
 - Sepsis confirmada: Al presentarse cuadro clínico compatible y hemocultivo positivo. **(30)**
- q) **Enterocolitis necrotizante**: Diagnóstico confirmado radiológicamente registrado en la historia clínica neonatal. **(31)**
- r) **Displasia broncopulmonar**: Diagnóstico confirmado mediante radiografía de tórax, registrado en la historia clínica neonatal, definido como la complicación más frecuente de ventilación mecánica prolongada. **(32)**

2.5. Procedimiento y técnicas:

Se solicitó la aprobación del proyecto de investigación a la Escuela de Medicina y con la resolución del proyecto de investigación aprobado, se procedió a solicitar el permiso correspondiente al Hospital Belén de Trujillo para realizar la recolección de los datos necesarios.

El proyecto fue evaluado por el comité de investigación del Hospital Belén de Trujillo, y luego de ser aprobado, la oficina de estadística, proporcionó, en base al CIE 10 de Prematuridad (PO7.3), la lista de historias clínicas de los años solicitados que fueron revisadas una por una teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos obtenidos de las historias clínicas de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso entre 28 y 34 semanas de edad gestacional de los periodos 2017-2018 y 2022-2023 se registraron en la ficha de recolección de datos **(Anexo 1)**.

Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos Microsoft Excel y procesados según el plan de análisis propuesto por el estadista para poder así cumplir con los objetivos propuestos inicialmente y obtener los resultados del trabajo.

2.6. Plan de análisis de datos:

Los datos de interés de las historias clínicas se registraron en fichas de recolección de datos y se presentaron los resultados en tablas estadísticas de entrada simple y doble con medidas estadísticas de centralización como la media y la mediana y medidas de dispersión como la desviación estándar. En el análisis estadístico se usó la prueba t de Student que comparó la estancia media entre ambos grupos, considerando que existen evidencias suficientes de significación estadística si la probabilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). Además, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

2.7. Aspectos éticos:

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica e Investigación de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego y por el Hospital Belén de Trujillo. Teniendo en cuenta la declaración de Helsinki, se promoverá el respeto y bienestar del paciente. **(33)**

III. RESULTADOS

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	Uso temprano de 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		Prueba
	Si	No	
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%)	$\chi^2 = 0.32$
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%)	$\chi^2 = 1.69$
≥ 7	37 (62.7%)	30 (50.8%)	p = 0.193
Apgar 5 minutos			
< 7	7 (11.9%)	3 (5.1%)	$\chi^2 = 1.74$
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%)	$\chi^2 = 10.41$
No	57 (96.6%)	45 (76.3%)	p = 0.001
HEMORRAGIA INTRACRANEAL			
Si	0 (0.0%)	4 (6.8%)	$\chi^2 = 2.33$
No	59 (100.0%)	55 (93.2%)	p = 0.127
SEPSIS NEONATAL TARDÍA			
Si	14(23.7%)	21 (35.6%)	$\chi^2 = 1.99$
No	45 (76.3%)	38 (64.4%)	p = 0.158
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE			
Si	2 (3.4%)	5 (8.5%)	$\chi^2 = 1.37$
No	57 (96.6%)	54 (91.5%)	p = 0.242
DISPLASIA BRONCOPULMONAR			
Si	5 (8.5%)	7 (11.9%)	$\chi^2 = 0.37$
No	54 (91.5%)	52 (88.1%)	p = 0.542

p > 0.05 no existe relación estadística significativa; los grupos son homogéneos

χ^2 : prueba chi cuadrado

p < 0.01 diferencia estadística altamente significativa

IV. DISCUSIÓN

En la comparación de estancia hospitalaria entre pacientes recién nacidos prematuros de muy bajo peso con y sin terapia temprana con citrato de cafeína se obtuvo una 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. Este ensayo controlado aleatorizado, obtuvo como resultado en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas que la cafeína profiláctica disminuyó significativamente la duración de la estancia hospitalaria. **(34)**. Este estudio, respalda los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo de investigación, afirmando que los recién nacidos prematuros sometidos a cafeína profiláctica tuvieron una menor estancia hospitalaria.

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, en donde compararon dosis estándar y dosis más alta de citrato de cafeína en prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional. Donde se concluye que es posible que se necesiten dosis más altas de citrato de cafeína que las estándares para aquellos neonatos extremadamente prematuros, especialmente aquellos con menor peso al nacer, debido que ellos pueden requerir una dosis de citrato de cafeína más alta en función del peso debido a su mayor depuración ajustada al peso y a sus vidas medias más cortas. Este estudio respalda y explica la razón del resultado del presente estudio, pues en conclusión a menos edad gestacional, probablemente se necesite una mayor dosis de citrato de cafeína **(35)**. Esto se contrasta con la información del estudio de P Alur, V Bollampalli y colaboradores, quienes estudian las concentraciones séricas de cafeína y sus resultados a corto plazo en bebés prematuros de menos de 30 semanas de gestación, que concluye a diferencia del presente estudio, que los prematuros tuvieron un menor número de días con ventilador mecánico, oxígeno suplementario y tenían más probabilidades de darle el alta médica sin necesidad de suplementar con oxígeno, además de una estancia hospitalaria más baja **(25)**. Por lo que podemos mencionar a estas comparaciones que se necesita estudiar con detenimiento la posibilidad de aumentar dosis estándar de citrato de cafeína en los recién nacidos prematuros menores de 30 semanas.

En recién nacidos prematuros entre 31 y 33 semanas de edad gestacional, la diferencia de estancia hospitalaria es altamente significativa, Esto podría indicar que el citrato de cafeína tiene un efecto positivo en la reducción de la duración de la estancia hospitalaria en este rango de edad gestacional. Rosen C, y colaboradores, llegaron a resultados similares en su estudio observacional prospectivo, mencionando que una sola dosis de citrato de cafeína no sirve para todos los pacientes con apnea del prematuro. Este estudio estuvo conformado por prematuros con una edad gestacional menor de 33 semanas tratados con citrato de cafeína. Se obtuvo como resultado que los prematuros entre las 29 y 30 semanas, no respondieron frente a las dosis estándares de citrato de cafeína, a diferencia de recién nacidos prematuros entre las 31 y 32 semanas de edad gestacional, por lo que se les tuvo que aumentar la dosis de cafeína. Además, los lactantes que no respondieron a la dosis estándar tuvieron una estancia hospitalaria significativamente más prolongada (56 frente a 46 días, $P = 0,014$) y soporte de oxígeno suplementario más prolongado (18 frente a 2 días, $P = 0,008$).**(36)**. Podemos afirmar entonces que estudios recientes han abordado la cuestión de las dosis óptimas de carga y mantenimiento con el objetivo de equilibrar los beneficios y los 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 mayor edad gestacional, y este hallazgo justifica estudios más detallados de farmacocinética y farmacodinamia del citrato de cafeína en neonatos prematuros, lo que está más allá del alcance de este estudio.

Por lo tanto, 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 y la salud de los neonatos prematuros.

Con respecto a la relación entre estancia hospitalaria, terapia temprana con citrato de cafeína y su asociación a las variables intervinientes, se reafirmó con un resultado estadístico altamente significativo, que la terapia temprana con citrato de cafeína reduce los episodios de apnea del prematuro. Se puede comparar con el estudio que presentaron Jiang, Qian y colaboradores, quienes valoraron el efecto del uso preventivo temprano de citrato de cafeína en la prevención y el tratamiento del apnea del prematuro y la Displasia broncopulmonar en prematuros. Dividieron a los prematuros en grupo control y otro de observación. El número de apnea del prematuro en el grupo de observación se redujo en

comparación con el grupo de control, mientras que la duración de la ventilación auxiliar junto con los días de hospitalización se redujeron en comparación con el grupo de control ($P < 0,05$). Después de la terapia temprana con citrato de cafeína, el trabajo respiratorio y la resistencia de las vías respiratorias dentro del grupo de observación fueron menores en comparación con el grupo de control, mientras que la compliancia del sistema respiratorio fue mayor en comparación con el grupo de control ($P < 0,05$). **(37)**. El estudio mencionado llega a la conclusión de que el uso profiláctico temprano de citrato de cafeína puede reducir eficazmente la incidencia de apneas del prematuro y displasia broncopulmonar en bebés prematuros. Esta conclusión respalda nuestros resultados sobre su eficacia en apnea del prematuro, pero contradice nuestro resultado sobre el efecto de la terapia temprana con citrato de cafeína en la displasia broncopulmonar. Según Kou C y colaboradores, los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y menores de 1500 gramos de peso, tienen una respuesta favorable a la terapia temprana con citrato de cafeína, reduciendo los episodios de apnea del prematuro, además podría reducir el nivel del perfil de citoquinas y la incidencia de displasia broncopulmonar **(38)**. Podemos inferir, nuevamente que la respuesta al tratamiento y la asociación con las variables intervinientes está estrechamente relacionada con la edad gestacional y la dosis de la terapia temprana con citrato de cafeína.

V. CONCLUSIONES

1. 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.
2. 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.
3. El tiempo de estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer sin terapia temprana con citrato de cafeína fue de 44.6 días.
4. Existe una asociación entre la terapia temprana con citrato de cafeína, la estancia hospitalaria y la disminución de Apnea del prematuro en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

VI. RECOMENDACIONES

- Llevar a cabo una investigación en recién nacidos prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional con dosis más alta de citrato de cafeína en el Hospital Belén de Trujillo.
- Realizar el mismo estudio de forma prospectiva ayudaría a reafirmar la importancia de la terapia temprana con citrato de cafeína en prematuros.

VII. 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.
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.
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 hrtd 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.
6. Mendoza Tascón LA, Arias MG, Osorio RMA. Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada en neonates. *Rev. Chile. Pediatr.* 2014.
7. Korvenranta E, Linna M, Korvenranta E, et al. Differences in the duration of the initial hospital stay in very premature infants. *Acta Paediatríca.* 2007;96:1416-1420 and Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics.* 2006.
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.
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.

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.
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.
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.
16. Stockwell J A. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: Affecting the impact on safety and outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007.
17. Dobson, NR, Hunt, CE Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. *Pediatr Res*. 2018.
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.
19. 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.
20. Abu-Shaweesh JM, Martín RJ. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017.
21. Parikka, V. et al. The effect of caffeine citrate on neural breathing patterns in preterm infants. *Early Human*. 2015.
22. Nagatomo T, Jiménez J, Richter J, et al. Caffeine prevents functional and structural lung damage induced by hyperoxia in premature rabbits. *Neonatology*. 2016.
23. 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
24. 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
25. 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.
 26. Marques KA, Bruschetti M, Roehr CC, Davis PG, Fiander M, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023
 27. Cafeína | Asociación Española de Pediatría. (s. f.). <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cafeina>
 28. 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.
 29. Karen J. Marcante, Robert M. Kliegman, Abigail M. Schuh. Nelson Essentials of Pediatrics. Chapter 64 Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Intracranial Hemorrhage, and Seizures. Elsevier. 2023
 30. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal. Ministerio de Salud del Perú. Instituto Nacional Materno Perinatal. 2019
 31. Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D., et al: Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978.
 32. Koutsogianni O, Dassios T, Greenough A. Neonatal respiratory support strategies-short and long-term respiratory outcomes. *Front Pediatr*. 2023
 33. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
 34. Elmowafi M, Mohsen N, Nour I, Nasef N. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022
 35. 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

36. 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
37. 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*. 2023
38. Kou C, Han D, Li Z, et al. Influence of prevention of caffeine citrate on cytokine profile and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with apnea. *Minerva Pediatr*. 2020

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de paciente: _____

Período: 2017-2018 () 2022-2023 ()

Datos de la historia clínica:

- **Edad gestacional:** _____ semanas
- **Peso al nacer:** _____ gramos
- **Sexo:** Masculino () Femenino ()
- **Tipo de parto:** Parto vaginal () Cesárea ()
- **APGAR:** 1' () 5' ()
- **Tiempo de uso de ventilación mecánica:** _____ días
- **Tiempo de uso de CPAP:** _____ días
- **Diagnósticos registrados:**
 - Apnea del prematuro: Sí () No ()
 - Hemorragia intracraneal: Sí () No ()
 - Sepsis neonatal tardía: Sí () No ()
 - Enterocolitis necrotizante: Sí () No ()
 - Displasia broncopulmonar: Sí () No ()

Variable dependiente:

- Tiempo de estancia hospitalaria: _____ días

Variable independiente:

- Terapia temprana con citrato de cafeína: Sí () No ()