



La mayoría de sus efectos se ha atribuido al antagonismo de los receptores de adenosina, y su acción principal la estimulación del sistema nervioso central (SNC). Esta es la base de su efecto en la apnea del prematuro, para la que se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre otros: (1) estimulación del centro respiratorio, (2) aumento de la ventilación por minuto, (3) disminución del umbral hasta la hipercapnia, (4) aumento de la respuesta a la hipercapnia, (5) incremento del tono del músculo esquelético, (6) descenso de la fatiga del diafragma, (7) aumento del metabolismo y (8) elevación del consumo de oxígeno.

**USO CLÍNICO**

Tratamiento de la apnea primaria del recién nacido prematuro (**A**).

**DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

En recién nacidos prematuros no tratados previamente:

- Dosis de carga de 20-25 mg/kg de citrato de cafeína mediante perfusión intravenosa lenta durante 30 min y transcurrido un intervalo de 24 h.
- Dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg también con perfusión intravenosa lenta en 10 min o por vía enteral. Podrá administrarse una segunda dosis de carga de 10-20 mg/kg después de 24 h a los recién nacidos prematuros que tengan una respuesta clínica insuficiente a la dosis inicial. También puede considerarse administrar dosis de mantenimiento superiores de 10 mg/kg si la respuesta es insuficiente. La dosis de carga y las dosis de mantenimiento de citrato de cafeína recomendadas se muestran en la tabla siguiente, en la que se aclara la relación entre el volumen de inyección y la dosis administrada expresada como citrato de cafeína.

	Dosis de citrato de cafeína (mg/kg )	Vía	Frecuencia
Dosis de carga	20-25 mg/kg	Intravenosa (en 30 minutos)	Una vez
Dosis de mantenimiento	5-10 mg/kg	Intravenosa (en 10 min) u oral	Cada 24 h

\*La dosis expresada como cafeína base es la mitad de la dosis expresada como citrato de cafeína (20 mg de citrato de cafeína equivalen a 10 mg de cafeína base).

La duración del tratamiento dependerá del criterio clínico y la respuesta al tratamiento. El niño debe llevar al menos 5-7 días sin apneas importantes y estar en una edad posconcepcional entre las 32-34 semanas, aunque puede continuarse hasta edades posteriores.

No es necesario reducir paulatinamente la dosis al suspender el tratamiento dada la lenta eliminación y acumulación de esta.

**Forma de administración:**

El citrato de cafeína puede usarse sin diluir o diluido en soluciones para perfusión estériles, como glucosa 50 mg/ml (5 %), cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o gluconato cálcico 100 mg/ml (10 %), inmediatamente después de extraerlo de la ampolla.

**Monitorización de niveles plasmáticos de cafeína:**

Cuando esté indicado, se vigilará la concentración plasmática de la cafeína extrayendo la muestra justo antes de la administración y 2-4 h después de esta. Las concentraciones de cafeína deben oscilar entre 5-30 mg/l. Se consideran seguros los niveles inferiores a 40 mg/l y se consideran tóxicos los niveles superiores a 40-50 mg/l o µg/ml.

Las dosis por encima de 50 mg/kg de citrato de cafeína se han visto asociadas con la disminución del flujo cerebral e intestinal.

Debe realizarse un control de las concentraciones plasmáticas de cafeína en:

- Prematuros <28 semanas o <1000 g que reciben nutrición parenteral.
- Prematuros con insuficiencia hepática o renal.
- Prematuros con trastornos convulsivos.
- Prematuros con cardiopatía conocida clínicamente significativa.
- Prematuros con medicación que afecte al metabolismo de la cafeína.
- Prematuros con madres que consuman gran cantidad de cafeína antes del parto. (la cafeína atraviesa fácilmente la placenta y pasa a la circulación fetal).
- Prematuros que hayan recibido tratamiento previo con teofilina.

Existe el riesgo de recurrencia de apnea tras suspender el tratamiento, por lo que debe permanecer monitorizado entre 5-7 días, aproximadamente.

**Alteración de la función renal o hepática:**

Las dosis han de ajustarse mediante el control de las concentraciones plasmáticas de cafeína para evitar la toxicidad en esta población.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**PRECAUCIONES**

- Debe utilizarse con precaución en los pacientes con reflujo gastroesofágico, ya que este puede aumentar.
- La cafeína aumenta el metabolismo de forma generalizada, por lo que podría aumentar las necesidades energéticas y nutricionales. Asimismo, aumentan la diuresis y la pérdida de electrolitos, que pueden requerir reposición.
- En los recién nacidos cuyas madres consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto deberán medirse las concentraciones plasmáticas basales de cafeína antes del comienzo del

tratamiento, ya que la cafeína atraviesa fácilmente la placenta. Las madres lactantes de recién nacidos tratados con citrato de cafeína no deberán ingerir alimentos, bebidas ni medicamentos que contengan cafeína, pues esta se excreta en la leche materna.

- Vigilar en caso de administrar a recién nacidos con antecedentes de crisis convulsivas.
- Se ha demostrado que la cafeína incrementa la frecuencia cardiaca, el volumen de salida ventricular izquierdo y el volumen sistólico. Por consiguiente, el citrato de cafeína deberá usarse con precaución en los recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida. Existen datos de que la cafeína causa taquiarritmias en las personas propensas. En los recién nacidos suele tratarse de una taquicardia sinusal simple. Si se han observado alteraciones extrañas del ritmo en una cardiotocografía (CTG) realizada antes del nacimiento del niño, el citrato de cafeína deberá administrarse con precaución.
- En los recién nacidos tratados previamente con teofilina, antes del comienzo del tratamiento con citrato de cafeína, es necesario determinar la concentración plasmática basal de cafeína, porque los lactantes prematuros metabolizan la teofilina en la cafeína.
- Se han notificado casos de una posible relación entre el uso de metilxantinas y la aparición de enterocolitis necrosante. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una relación causal entre el uso de cafeína u otras metilxantinas y la enterocolitis necrosante. Al igual que sucede con todos los lactantes prematuros, es necesario controlar atentamente a los tratados con citrato con cafeína para detectar la aparición de enterocolitis necrosante.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

La farmacología y la toxicología conocidas de la cafeína predicen las probables reacciones adversas. Los efectos descritos incluyen la estimulación del SNC, como irritabilidad, inquietud y nerviosismo, y efectos cardiacos, como taquicardia, hipertensión arterial y aumento del volumen sistólico. Estos efectos están relacionados con la dosis y pueden obligar a medir la concentración plasmática del fármaco y a reducir la dosis.

Algunas de las reacciones adversas descritas con el uso de la cafeína se apuntan a continuación (en la mayoría de los casos, la frecuencia de estas es desconocida):

- Trastornos del SNC: irritabilidad, inquietud, nerviosismo y convulsiones.
- Trastornos cardiacos: hipertensión, taquicardia, arritmias y aumento del volumen sistólico.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipoglucemia, hiperglucemia, hipopotasemia, acidosis, retraso del crecimiento e intolerancia a la alimentación.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos, irritación gástrica, hemorragia digestiva, aumento del reflujo gastroesofágico y enterocolitis necrotizante.
- Trastornos locales: flebitis o inflamación en el lugar de la perfusión (frecuente).
- Otros: aumento de la diuresis, elevación de la concentración urinaria de sodio y calcio, descenso de la hemoglobina (reduce la síntesis de eritropoyetina) y descenso de la tiroxina (T<sub>4</sub>). Sordera, sepsis y reacciones de hipersensibilidad.

### **Sobredosis:**

Los signos y los síntomas referidos en lactantes prematuros comprenden hiperglucemia, hipopotasemia, temblor fino de las extremidades, inquietud, hipertonia, opistótonos, movimientos tonicoclónicos, crisis convulsivas, taquipnea, taquicardia, vómitos, irritación gástrica, hemorragia

digestiva, pirexia, nerviosismo, aumento de la urea en sangre y del recuento de leucocitos y movimientos involuntarios de la mandíbula y los labios. Se ha notificado un caso de sobredosis de cafeína complicado por la aparición de una hemorragia intraventricular y secuelas neurológicas a largo plazo. El tratamiento de la sobredosis de cafeína es fundamentalmente sintomático y de apoyo.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La cafeína se transforma en teofilina y viceversa, por lo que no deben administrarse de forma simultánea.
- La cimetidina y el ketoconazol disminuyen la eliminación de cafeína; el fenobarbital y la fenitoína la incrementan.
- La administración conjunta de cafeína con inhibidores de la secreción del ácido gástrico, como antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones, podría aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante al facilitar el sobrecrecimiento bacteriano.
- La cafeína disminuye la absorción del hierro, por lo que se recomienda separar su administración un mínimo de 2 h.
- El uso conjunto con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) puede producir arritmias cardíacas o hipertensión grave.
- La cafeína puede incrementar los efectos cardíacos de los simpaticomiméticos y la tiroxina.
- La eritromicina puede inhibir el metabolismo de la cafeína.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** ácido cítrico monohidrato, citrato sódico y agua para preparaciones inyectables.

**Estabilidad:** la solución diluida es estable durante 24 h a 25 °C y a 2-8 °C.

Compatible en el lugar de la infusión: glucosa, aminoácidos, alprostadil, amikacina, aminofilina, gluconato cálcico, cefotaxima, cimetidina, clindamicina, dexametasona, dobutamina, dopamina, doxapram, epinefrina, fentanilo, gentamicina, heparina (<1 U/ml), isoprotenerol, lidocaína, metoclopramida, morfina, nitroprusiato, pancuronio, penicilina G, fenobarbital, bicarbonato sódico y vancomicina.

Incompatibilidad en el lugar de la infusión: aciclovir, furosemida, ibuprofeno, lorazepam, nitroglicerina y oxacilina.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 28/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- Micromedex Healthcare® Series [en línea]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex

DRUGDEX<sup>®</sup> System; 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch).

- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2020 [en línea] [consultado el 01/04/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 12.<sup>ª</sup> ed. España: Adis; 2007.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.<sup>ª</sup> ed. España: Adis; 2020.
- Young TE. Neofax 2011. 24.<sup>ª</sup> ed. Toronto: Thomson Reuters; 2011.

**Fecha de actualización:** abril de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**