

**INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA ( 22/ 09/ 2008)**

**CAFEÍNA**

**Datos del solicitante**

**Dr. Andrés Martínez Gutiérrez** Jefe de Sección de neonatología y UCI pediátrica y neonatal solicita la inclusión de CAFEÍNA oral e intravenosa para la indicación de profilaxis y tratamiento de la apnea neonatal.

**Datos del medicamento**

**DCI:** CITRATO DE CAFEÍNA

**Grupo terapéutico:** N06BC: XANTINAS

**Forma farmacéutica:** Ampollas

**Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ampolla contiene 20 mg de citrato de cafeína en 1ml.

**Vía de administración:** Oral e Intravenosa

**Presentaciones comerciales:**

Forma farmacéutica y dosis	Presentación	Nombre comercial	Laboratorio	PVL + IVA/ UNIDAD
Ampollas de 20 mg/ml	100 amp / envase	CAFEINA CITRATO	FARMACIA CARRERAS	1,13 +0,04 €

**Farmacología**

**Acción farmacológica:**

Estimulante del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción tiene que ver con su capacidad para inhibir el enzima fosfodiesterasa, lo que se traduce en un aumento del AMPc; a dosis bajas predomina otro mecanismo: antagoniza los receptores de adenosina.

Produce estimulación cardíaca (efecto inotropo positivo) y reducción de la resistencia periférica arteriolar, lo que compensa sus efectos sobre la presión arterial. A nivel cerebral produce vasoconstricción por lo que

se ha sugerido su empleo como antimigrañoso. Estimula la musculatura esquelética y el centro de la respiración (incrementando la frecuencia y profundidad de la respiración), incrementa la secreción ácida gástrica y la diuresis.

**Indicaciones:**

Como indicaciones se incluyen:

- Estimulante suave del SNC.
- En especialidades farmacéuticas en asociación, como potenciador del efecto analgésico.

- Con ergotamina, en especialidades para el tratamiento de la migraña.
- **Tratamiento de la apnea del recién nacido**, indicación para la que se solicita y para la que está aprobado como medicamento huérfano.

Se define **apnea** como una pausa respiratoria mayor de 20 segundos. Puede ocurrir de manera repetida en bebés prematuros (nacidos antes de 34 semanas de embarazo). Estos episodios pueden conducir a cuadros de hipoxemia y bradicardia que si son muy severos pueden necesitar resucitación y el uso de ventilación de presión positiva (VPPI). De manera persistente, puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo del cerebro y de otros órganos.

Las **metilxantinas**, tanto cafeína como teofilina, se utilizan para evitar estos episodios por su capacidad para estimular la respiración. Tradicionalmente la apneas se clasifican en primarias o idiopáticas y secundarias. Las primarias a su vez se clasifican en centrales, obstructivas y mixtas, de acuerdo a la presencia o ausencia de obstrucción de la vía aérea; y las secundarias son producidas por la falta de estabilidad del centro respiratorio y el aumento de la susceptibilidad a los mecanismos inhibitorios.

La incidencia y severidad de la apnea primaria o idiopática están inversamente relacionadas con la edad de gestación y se encuentran entre 90 a 100% en los prematuros con peso menor de 1kg y en 43% entre 1000 -1500 kg. El riesgo relativo de presentar apnea no difiere con el tipo de trabajo de parto, del sexo, de la presencia de sepsis, hemorragia intracraneal, de displasia bronco pulmonar, pero el riesgo

relativo en este tipo de pacientes es de 1,73% (1,13% a 2,66%). Aparece en general después del primer día y antes del séptimo día. Su incidencia así como su severidad disminuyen con la edad postnatal, por lo que se enfatiza la teoría de la inmadurez del centro respiratorio como la patogénesis de este trastorno.

#### **Administración y Posología:**

La dosis inicial o de choque (Dc) de citrato de cafeína es de 20mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento (Dm) de 5mg/kg, empezando 24h después de la dosis de carga. Estas dosis puede administrarse por vía oral o en una perfusión IV de 30min para la Dc y de 10min para la Dm. Las concentraciones séricas de cafeína deben determinarse antes de iniciar el tratamiento en lactantes que han sido tratados con teofilina (ya que ésta se metaboliza a cafeína en lactantes) o en aquellos, cuyos madres han consumido cafeína antes del parto. Concentraciones séricas superiores a 50 mcg/ml producen toxicidad grave.

#### **Farmacocinética:**

- **Absorción y distribución:** La cafeína se absorbe rápidamente por vía oral (Tmax=50-75 min) y se distribuye amplia y rápidamente por todo el organismo. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 15-30%. La cafeína alcanza fácilmente el SNC y la saliva y se detectan pequeñas concentraciones en la leche materna. Atraviesa también la barrera placentaria.

- **Metabolismo y excreción:** En adultos, es metabolizado en el hígado casi en su totalidad vía oxidación, demetilación y acetilación,

excretándose por orina, < 1% inalterado. Los recién nacidos tienen menor capacidad para metabolizarla y se excreta inalterada en gran parte por la orina, hasta que se desarrolla de manera significativa el metabolismo hepático, habitualmente hacia los 6 meses.

El metabolismo es saturable, disminuye el aclaramiento conforme aumenta la dosis. La semivida de eliminación disminuye con el tabaco y el ejercicio físico y aumenta con las hepatopatías y el embarazo. No se ve alterada en personas de edad avanzada o en obesidad.

La semivida de eliminación es de 3-6 h (adultos), 80-100 h (recién nacidos) y 4-5 h en (insuficiencia hepática).

#### **Contraindicaciones:**

- Alergia a cafeína o (alergia a xantinas).
- Alteraciones cardiovasculares graves (arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia coronaria): debido al riesgo de taquicardias y extrasístoles.
- Epilepsia: aumenta el riesgo de aparición de convulsiones.
- Insomnio: debido a su actividad estimulante sobre el sistema nervioso central.
- Úlcera péptica: debido a su efecto incrementador sobre la secreción ácida gástrica.

#### **Precauciones:**

- Diabetes: puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa.
- Hipertensión arterial: deberá controlarse la presión arterial, debido a su posible aumento.
- Insuficiencia hepática: dado que se metaboliza mayoritariamente en el hígado, CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

deberá realizarse un ajuste de la posología de acuerdo al grado funcional hepático.

#### **Interacciones:**

La cafeína está sometida a un amplio metabolismo por la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 de los microsomas hepáticos; por ello está sujeta a numerosas interacciones con otros fármacos y sustancias que aumentan o reducen su metabolismo.

Así, inhibidores enzimáticos como cimetidina, clozapina, disulfiram, metoxaleno, mexiletina y quinolonas, pueden disminuir su aclaramiento, con la consiguiente potenciación de su acción y/o toxicidad.

#### **Embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo.**

Categoría C de la FDA. Los estudios sobre animales, utilizando dosis correspondientes a 12-14 tazas de café/día durante todo el embarazo o dosis únicas muy grandes, han registrado efectos teratógenos; con dosis menores se ha registrado retraso en el desarrollo del esqueleto. La cafeína atraviesa la placenta alcanzando concentraciones séricas y tisulares fetales similares a las maternas. La seguridad del uso de cafeína durante el embarazo no ha sido establecida. El consumo excesivo de cafeína ha sido débilmente asociado con un aumento de la incidencia de pérdida fetal, bajo peso al nacer y partos prematuros, aunque no se ha podido establecer de manera precisa la relación causal. No obstante, el uso moderado no parece estar asociado con los efectos anteriores o con malformaciones congénitas. Se recomienda

que las mujeres embarazadas limiten o eviten las comidas, bebidas y fármacos que contienen cafeína.

### **Lactancia**

La cafeína se excreta con la leche materna en pequeñas cantidades (proporción leche/plasma de 0,5) pudiéndose acumular en el lactante. Cuando la madre lactante ingiere de 6-8 tazas de bebidas con cafeína el lactante puede mostrar síntomas de estimulación por cafeína (hiperactividad y vigilia). Se recomienda que las madres lactantes limiten la ingesta de bebidas con cafeína a 1-2 tazas/día o menos y eviten tomar cápsulas o comprimidos de cafeína. Las asociaciones de analgésicos con cafeína, a las dosis recomendadas, producen concentraciones insignificantes en el lactante.

### **Efectos adversos:**

Los efectos adversos de cafeína son, en general, frecuentes, aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central. Las reacciones adversas más características son:

- Frecuentemente (10-25%): insomnio, agitación y excitación
- Ocasionalmente (1-9%): náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia, cefalea, tinnitus, desorientación, extrasístoles, palpitaciones, taquicardia, arritmia cardíaca, irritabilidad, sofocos, taquipnea y poliuria; con dosis altas: cuadros de neurosis de ansiedad. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

## **Evaluación de la eficacia y seguridad**

### **ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES PARA LA INDICACIÓN CLÍNICA EVALUADA**

#### **1. ESTUDIOS FRENTE A PLACEBO:**

1A).- Henderson-Smart DJ , Steer P. Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007.(Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

El objetivo de esta revisión es determinar si el tratamiento con metilxantinas en los recién nacidos prematuros (RN) con apnea recurrente, produce una disminución clínicamente importante de la apnea, sin efectos secundarios clínicamente importantes; así como determinar el fracaso del tratamiento con metilxantinas medido entre otras cosas por el uso de ventilación con presión positiva intermitente (VPPI).

Se incluyeron cinco ensayos con un total de 192 recién nacidos prematuros con apnea. Tres ensayos comparaban los efectos de la teofilina, (Gupta 1981, Peliowski 1990 y Sims 1985) y dos de la cafeína (Murat 1981; Erenberg 2000).

Los resultados fueron similares en todos los ensayos. El análisis mostró menos fracasos del tratamiento tanto en teofilina como en cafeína respecto a placebo. En el caso de los ensayos de la teofilina, la disminución del uso de la VPPI casi alcanza significación estadística.

Los efectos secundarios se estudiaron en cuatro ensayos. En dos de ellos, (Peliowski 1990; Sims 1985) no se detectó ningún efecto adverso importante, en el ensayo de Gupta (1981), se informó que dos recién nacidos en el grupo con teofilina presentaron taquicardia. En el estudio de Erenberg (2000), ningún recién nacido tuvo efectos secundarios, como taquicardia o intolerancia a alimentos que ocasionaran la interrupción del tratamiento.

Los revisores concluyen que las metilxantinas son efectivas para disminuir el número de crisis de apnea y el uso de la asistencia respiratoria mecánica entre los 2 a 7 días después del comienzo del tratamiento y que en vista de su menor toxicidad, la cafeína sería el fármaco preferido.

1.B)- Barbara Schmidt, M.D., et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. **Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity.** N Engl J Med 2006;354:2112-21

Se trata de un ensayo randomizado que incluye 2006 niños con pesos al nacer entre 500 y 1250g. Se realizó en dos etapas; en la primera de ellas, el objetivo fue evaluar los resultados a corto plazo antes del alta hospitalaria. Se asignaron para recibir durante los primeros 10 días de vida cafeína (963 niños) o placebo, hasta que la terapia con fármacos fuese necesaria.

De los 963 niños que tomaron cafeína y permanecieron vivos a la edad de 36 semanas postgestacionales, el 36% necesitó oxígeno en el grupo de la cafeína vs. 47% del grupo placebo. La VPPI fue retirada una semana antes en el grupo de cafeína (media de edad postgestacional 31s) que en el grupo con placebo (media de edad postgestacional 32s.). La cafeína parece reducir la ganancia de peso de forma temporal; la principal diferencia en ganancia de peso entre ambos grupos se observó a las dos semanas. Los porcentajes de muerte, signos electrocardiográficos de daño cerebral y enterocolitis necrotizante no diferían significativamente entre ambos grupos.

1.C)- Barbara Schmidt, M.D., et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. **Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity.** N Engl J Med 2007;357:1893-1902

Segunda parte el ensayo anterior, donde se muestran los resultados a largo plazo. La variable principal fue la incidencia de muerte, parálisis cerebral o retraso cognitivo a los 18-21 meses de vida.

De los 963 niños asignados al grupo de la cafeína en la primera parte del estudio, el 40.2% de ellos (377) murió o sobrevivió con un defecto en el desarrollo neuronal, frente al 46% de los asignados al grupo placebo. El tratamiento con cafeína comparado con placebo reducía la incidencia de parálisis cerebral (4,4%

frente a 7,3%) y de retraso cognitivo (33,8% frente a 38,3%). Los porcentajes de muerte, ceguera y sordera y los percentiles para altura, peso y circunferencia de la cabeza no diferían significativamente entre los dos grupos.

Los investigadores concluyen que la cafeína mejora el porcentaje de supervivencia sin defecto en el neurodesarrollo a los 18 - 21 meses en niños con bajo peso al nacer.

## **2. ESTUDIOS COMPARATIVOS FRENTE A TEOFILINA:**

1.A)- Steer PA, Henderson-Smart DJ. *Cafeína versus teofilina para la apnea en neonatos prematuros* (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.*

Revisión sistemática donde se evalúan los efectos de la cafeína comparada con la teofilina en neonatos en tratamiento para la apnea del prematuro.

Se incluyeron tres ensayos, aleatorios o cuasialeatorios. Se excluyeron aquellos ensayos que comparaban la cafeína y la teofilina como terapia profiláctica en prematuros en riesgo de desarrollar apnea. La muestra total de los 3 ensayos analizados fue de 66 niños.

Las medidas de resultado analizadas fueron: 1) Apnea: fracaso en el tratamiento (ninguna reducción clínicamente importante en la apnea, uso de VPPI o muerte durante el estudio); 2) Tasa promedio de apnea. 3) Uso de VPPI. 4) Efectos secundarios (taquicardia e intolerancia a los alimentos lo suficientemente importantes como para llevar a un cambio de dosificación).

Los resultados no encontraron diferencias entre ambos tratamientos en la tasa de fracasos a los 1-3 días (dos estudios) o a los 5-7 días (un estudio). Hubo una tasa promedio de apnea más alta en el grupo tratado con cafeína estándar a los 1-3 días (tres estudios), pero no a los 5-7 días (dos estudios). Ningún ensayo informó del uso de VPPI.

Los autores concluyen que, aunque el tratamiento estándar con teofilina parecía ser más eficaz que la cafeína, según la frecuencia de apnea media los días 1 a 3 del tratamiento, esta diferencia no se mantuvo a los 5-7 días. En cuanto a los efectos adversos todos los estudios encontraron que el tratamiento con cafeína tenía menos efectos secundarios a corto plazo que la teofilina. Los autores observaron algunas limitaciones metodológicas en el estudio: defectos en la asignación y estratificación por edad y condición clínica de los grupos y tamaño de muestra pequeño.

## **3. OTROS ESTUDIOS:**

3.A)- Ducrocq S et al. *Caffeine citrate utilization for treatment of apnea in French neonatal unit.* Arch Pediatr. 2006;13(10):1305-8.

Este artículo evalúa el uso de la cafeína citrato en 81 unidades neonatales de Francia. Se observó como la mayoría de las unidades neonatales coincidían en las recomendaciones concernientes a dosis (el

95% utilizaban las dosis recomendadas, Dc=20mg/kg y Dm=5mg/kg), así como en el tiempo transcurrido sin episodios de apnea antes del alta hospitalaria. Se encontraron diferencias en cuanto a indicaciones de tratamiento, duración del mismo, así como el umbral para el uso de tratamiento sistemático (una gran parte de ellas, 63, usaban tratamiento sistemático profiláctico a una edad gestacional de 32 semanas).

En cualquier caso, el artículo evidencia el amplio uso de la cafeína en esta indicación, tanto en profilaxis como en el tratamiento de la apnea.

3.B)- Palmero MI et al. *Citrato de cafeína en la apnea del prematuro*. Rev Obstet Ginecol Venez. 2005;65 ;4 p.175-178.0048-7732.

Este artículo describe la experiencia de una unidad de terapia intensiva neonatal en un estudio prospectivo transversal de 3 meses de duración. La población a estudio consistía en 20 RN prematuros a los que se les administró citrato de cafeína como coadyuvante a su tratamiento general. La edad gestacional de los RN era la siguiente: (menor de 30 semanas (10%), entre 31 y 36 s (60%) y mayor de 36 s (30%)). Sólo el 60% de los RN tenían un peso por debajo de 1500g. En el 30% de los pacientes la cafeína se administró de forma profiláctica y en el 70% de forma terapéutica. Como resultados se extrajeron que en el 95% de los pacientes, la evolución fue satisfactoria, hubo 1 muerte neonatal (5%) y en el 85% de los casos la apnea desapareció en las primeras 36 horas después de iniciar el tratamiento.

Los investigadores de este artículo concluyen que el citrato de cafeína es efectivo en la apnea del RN, tanto en profilaxis (evitando su aparición) como en la tratamiento de la misma.

## Evaluación económica

La terapia utilizada hasta el momento en el hospital para la indicación solicitada es la teofilina. Se dispone de ampollas (eufilina®) para su administración IV, y para la administración oral, se prepara en el servicio de farmacia una formulación magistral que consiste en una solución oral de 2mg/ml, preparada a partir de las ampollas de eufilina®.

El fármaco solicitado, la cafeína, se adquiriría en forma de ampollas con uso tanto para administración oral como IV.

PRINCIPIO ACTIVO	Nombre comercial	Dosificación	Coste/ unidad €	Dosis recomendada
CAFEINA CITRATO	CAFEINA CITRATO	20 mg/1ml	1,17	Dch: 20-40mg/kg/24h Dm: 5-8mg/kg /24h
TEOFILINA	EUFILINA®	200mg/10ml	0,37	Dch: 8mg/kg Dm: 1,5-3mg/kg/8h

Aun teniendo en cuenta los costes de elaboración de la solución de teofilina, el uso de ésta sería más económico, por el reducido precio de las ampollas a partir de las que se prepara, y por ser la formulación resultante multidosis, y por tanto utilizable hasta un máximo de 96h (duración de estabilidad del preparado).

## Conclusiones

La cafeína tiene mayor índice terapéutico, menos efectos adversos periféricos que la teofilina, y una semivida de eliminación más prolongada que permite una única administración diaria. Se consideran adecuadas concentraciones séricas del orden de 5 a 15 mcg/ml para la teofilina y de 8 a 20 mcg/ml para la cafeína. Se han utilizado dosis elevadas de cafeína (para alcanzar concentraciones deseadas de 26 a 40mcg/ml para conseguir una respuesta mas rápida (en menos de 8 horas) sin efectos adversos aparentes en el tratamiento de la apnea del recién nacido en prematuros

Respecto a los ensayos frente a placebo, esta suficientemente demostrada su eficacia en la apnea del prematuro. La falta de estudios acerca de sus efectos a largo plazo queda al menos subsanada con el último estudio multicéntrico realizado por Schmidt donde se observó que la cafeína mejoraba el porcentaje de supervivencia sin defecto en el desarrollo neuronal a los 18 -21 meses, en niños con bajo peso al nacer.

Respecto a sus ventajas sobre la teofilina, la última revisión disponible, del año 2002 y que recoge 3 ensayos con un total de 66 prematuros, encuentra que los beneficios a corto plazo de la cafeína son similares a los de la teofilina y que en base a las ventajas terapéuticas expuestas anteriormente (mayor cociente terapéutico, absorción enteral mas fiable y una semivida mas prolongada) podría considerarse como tratamiento de elección

## Bibliografía

- Base de datos del medicamento. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos.2002.
- Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London. 33rd Edition, 2002.
- Informe publico de opinión positiva para la designación de medicamentos huérfanos. European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation Of Medicines For Human Use.
- Barbara Schmidt, et al for Apnea of Prematurity Trial Group Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity for the Caffeine N Engl J Med 2006;354:2112-21
- Barbara Schmidt, et al for Apnea of Prematurity Trial Group Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity.. The New England Journal of Medicine 2007;357:1893-1902.
- Steer PA, Henderson-Smart DJ. Cafeína versus teofilina para la apnea en neonatos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4 Chichester, UK :JohnWiley & Sons, Ltd.).

- Henderson-Smart DJ , Steer P. Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Use of caffeine for apnea of prematurity also has long-term neurodevelopmental benefits. J Pediatr. 2008 May;152(5):740-1.
- Ducrocq S et al. Caffeine citrate utilization for treatment of apnea in French neonatal unit.. Arch Pediatr. 2006;13(10):1305-8.
- Palmero MI et al. Citrato de cafeína en la apnea del prematuro. Rev Obstet Ginecol Venez. 2005;65 ;4 p.175-178.0048-7732.