

¿Es el doxapram una alternativa para el tratamiento de la apnea del prematuro tras el fracaso del uso de metilxantinas?

Fuentes Rubio Francisca^o, Hernández Díaz Valentina^o, Gálvez Ortega Pablo^{oo}

Resumen

La apnea del prematuro es una complicación grave de los recién nacidos pretérmino.¹ Si el tratamiento con metilxantinas no es exitoso, el doxapram puede considerarse como terapia alternativa. Sin embargo existe controversia sobre su uso, por los efectos adversos reportados.²⁻³ Esta revisión analizó y evaluó la evidencia científica disponible respecto al doxapram como alternativa de tratamiento en la apnea del prematuro resistente al uso de metilxantinas.

Metodología: revisión temática a través de la búsqueda bibliográfica en bases de datos Medline, Pubmed, Science Direct y Cochrane Library Plus.

Criterios de búsqueda: estudios en humanos, artículos de texto completo, en español, inglés y francés entre los años 2003 y 2013 y según el nivel de evidencia del estudio.

Resultados: El doxapram actúa en quimiorreceptores periféricos y en el sistema nervioso central.⁴⁻⁷ Su principal indicación es para el tratamiento de la apnea del prematuro^{4-6,8} y de la apnea del prematuro resistente a metilxantinas.^{4,5,7} Las principales vías de administración son la vía endovenosa^{4-6,8} y la vía oral. La dosis endovenosa varió de 0,2mg/kg/h⁶ a 2,5 mg/kg/h.^{5,7} El doxapram en dosis bajas redujo aproximadamente un 90% la frecuencia de apneas, y no se observaron los efectos secundarios esperados.^{4,6,7}

Conclusiones: Una relación dosis-dependiente podría ser evidente, pero no se ha estudiado suficientemente. Sería interesante evaluar la tasa de éxito de ambas vías de administración, los niveles plasmáticos, las dosis efectivas, para estandarizar su uso y además identificar los efectos a corto y largo plazo. Se recomienda realizar más investigaciones sobre el manejo y uso de este fármaco, antes de su utilización clínica masiva.

Palabras claves: doxapram, apnea, prematuro, metilxantinas.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto prematuro como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación.⁹ Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros a nivel mundial (año 2010), cifra que va en aumento.^{10,11} El parto prematuro es la causa más importante de morbilidad perinatal. Excluidas las malformaciones congénitas, el 75% de las muertes perinatales son atribuibles a prematuridad. En el mundo, el riesgo de morbilidad y muerte de un prematuro es 20 veces mayor que el de un recién nacido de término (RNT).⁹

La apnea del prematuro (AOP por sus siglas en inglés *apnea of prematurity*) es una patología propia de los recién nacidos prematuros (RNPT) condicionada por la inmadurez de los mecanismos de control de la respiración.¹ Sin embargo, a pesar de los grandes avances en la comprensión del control de la respiración durante los últimos años, los mecanismos responsables de la apnea en RNPT no han sido identificados claramente.¹²

La Academia Americana de Pediatría (AAP) define la AOP como una pausa de la respiración durante más de 15-20 segundos, acompañada de desaturación de oxígeno (SpO₂) ≤80% por 4 segundos o más, y bradicardia, frecuencia cardíaca menor de 2/3 de la línea de base por 4 segundos o más, en los RN de menos de 37 semanas de gestación.¹³ La incidencia de la AOP se correlaciona inversamente con la edad gestacional y el peso al nacer; es casi universal en los niños que presentan menos de 1000 g o menos de 30 semanas de gestación al nacer.^{13,14}

Histológicamente, la inmadurez del cerebro de los prematuros se manifiesta por una disminución del número de conexiones sinápticas, de las arborizaciones dendríticas y de la mielina. Funcionalmente, existe un retraso en las respuestas auditivo-evocadas en los RN con apnea, lo que indica una

^o Matrona. Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^{oo} Matrn. Magíster en Salud Pública. Académico instructor, Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Correo: pablogalvez@med.uchile.cl.

alteración en el tiempo de conducción en el tronco cerebral. Este retraso, curiosamente mejora después del tratamiento con aminofilina, lo que significa una inmadurez más funcional que anatómica.¹² La inmadurez de las respuestas respiratorias en el RNPT afecta a todos los niveles del control respiratorio, e incluye al centro de quimiorreceptores. Esta inmadurez se manifiesta por la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia, y una respuesta inhibitoria exagerada a la estimulación de receptores de las vías respiratorias.^{12,15}

Existen varias opciones farmacológicas y no farmacológicas para tratar o prevenir la AOP. Los principales se explican a continuación:

- **Posición prona:** en esta posición la pared torácica se estabiliza y la asincronía tóracoabdominal se reduce, sin afectar el patrón respiratorio o la SpO_2 .¹⁶ Varios estudios han demostrado que la posición prona reduce la tasa de AOP.^{13,17,18}
- **Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP):** ha demostrado ser un seguro y eficaz tratamiento para la AOP en los últimos 40 años. El soporte ventilatorio tipo CPAP suministra una presión de distensión continua a través de la faringe del RN en las vías respiratorias, con el fin de evitar el colapso de la faringe y la atelectasia alveolar.¹⁹ El CPAP funciona de manera efectiva para reducir la incidencia de la AOP de origen obstructivo, pero no tiene una eficacia clara en la AOP de origen central.²⁰
- **Compuestos de metilxantinas:** la cafeína, la teofilina y la aminofilina son medicamentos antagonistas no selectivos de la adenosina, potentes estimulantes del sistema nervioso que aumentan la ventilación minuto, la sensibilidad al dióxido de carbono (CO_2) y el impulso neuronal respiratorio.¹³ Las metilxantinas también mejoran la contracción diafragmática y la función de los músculos respiratorios,²¹ sin embargo presentan algunos eventos adversos. Los niveles tóxicos pueden producir taquicardia, arritmias cardíacas e intolerancia alimenticia y en dosis muy altas, pueden producir convulsiones.²⁰ También aumentan el gasto de energía que puede dar lugar a un crecimiento disminuido en los RNPT, lo que sugiere un requerimiento calórico extra.¹³

Si la apnea persiste aún con el uso de metilxantinas, el doxapram, un medicamento estimulante respiratorio, puede ser considerado como una segunda o tercera línea de tratamiento para la AOP resistente a metilxantinas.¹³ Winnie y Collins determinaron el concepto de "respirador farmacológico" para describir la acción del doxapram.² Compararon directamente el doxapram con otros estimulantes como niquetamida, bemegrada, ethamivan, benzquinamida y metilfenidato en mujeres sanas anestesiadas con barbitúricos. El doxapram produjo un aumento significativo en la ventilación minuto, en comparación con los otros agentes, pero tuvo sólo un efecto leve en el tiempo de recuperación de la anestesia en este estudio.²¹

El doxapram fue sintetizado por primera vez en 1962.²¹ Una de las primeras investigaciones de su uso clínico en seres hu-

manos fue la de Esteban y Talton en la Universidad de Duke, donde se evidenció que el doxapram tuvo menor efecto respiratorio en los pacientes que recibieron anestesia espinal; sin embargo aumentó sustancialmente la frecuencia respiratoria y el volumen corriente en pacientes tratados con anestésicos inhalatorios potentes como halotano, ciclopropano, éter o metoxiflurano. Se observó un aumento de la presión sanguínea de 10-20 mmHg, así como también un aumento de la excitación cerebral y un despertar más rápido de la anestesia inhalatoria. Estos autores recomiendan su uso en las unidades de cuidados post-anestésicos y en pacientes con depresión respiratoria.^{21,22}

Como se describió anteriormente, la capacidad del doxapram para estimular el impulso respiratorio fue reconocida poco después de su descubrimiento.²¹ Sin embargo aún existe controversia en cuanto al lugar principal de acción. Los centros respiratorios periféricos y centrales del tronco cerebral y los quimiorreceptores carotídeos y aórticos serían activados por cambios en el pH del líquido cefalorraquídeo producido por aumento de los niveles de CO_2 en la sangre. Los quimiorreceptores carotídeos y aórticos responden a una disminución de los niveles de oxígeno (O_2); estos receptores tanto centrales como periféricos estimulan los núcleos ventrales causando un aumento del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria a través de una mayor excitación neuronal en el diafragma, la pared torácica y todos los músculos accesorios para la respiración.^{21,23} Calverly y col., en un estudio en pacientes adultos sanos, tratados con doxapram, evidenciaron no sólo la sensibilización central a la hipercapnia, sino también sensibilización periférica a la hipoxemia.²³

El doxapram se metaboliza muy rápidamente cuando se administra por vía endovenosa (EV). Respecto a su farmacocinética, los estudios en animales y seres humanos demostraron que los niveles en sangre disminuyen rápidamente después de una sola dosis endovenosa.^{3,24} Consistente con la corta duración de la acción reportada de metabolitos en la orina después de 24 a 48 horas.²¹ Respecto a la administración, es más utilizada la vía endovenosa, aunque en algunas UCIN se utiliza la vía oral. Una revisión donde pretendían comparar el uso de doxapram frente a otros tratamientos como las metilxantinas o CPAP en RN, muestra que la vía utilizada en ambos estudios fue la endovenosa. En uno de los ensayos, Barrington (1998) utilizó una dosis de carga de 3,5 mg/kg seguida de 1 mg/kg/h, mientras que Huon (1998) no tenía dosis de carga de doxapram y la velocidad de infusión inicial fue inferior a 0,5 mg/kg/h, con la opción de duplicar si no había respuesta.²² El uso de doxapram es controversial debido a sus efectos adversos reportados.^{21,25} A corto plazo los efectos incluyen irritabilidad, hiperactividad, alteración del sueño, taquicardia, trastornos urinarios y disfunción gástrica, los cuales son muy similares a los efectos adversos de las metilxantinas cuando alcanzan niveles tóxicos. Un efecto secundario importante descrito en la literatura respecto al doxapram es un aumento en la presión arterial que podría potenciar el riesgo de hemorragia cerebral.²¹ En otro estudio Roll et al., evaluaron los efectos sobre la hemodinámica cerebral en 15 RN, utilizando ecografía Doppler; midieron la veloci-

dad del flujo sanguíneo y el índice de resistencia en la arteria cerebral anterior. Ellos reportaron que la droga indujo una disminución significativa en la velocidad máxima del flujo sanguíneo cerebral, por lo cual recomiendan realizar más estudios para evaluar si esta disminución puede ser crítica para la perfusión cerebral en el RNPT.²⁶ Por lo que este estudio no lo recomienda de forma rutinaria para el tratamiento de la AOP.

Otro efecto adverso reconocido se ha asociado a uno de sus componentes, el alcohol bencílico, que depende del fabricante.²¹ El alcohol bencílico, componente conservante en algunas fórmulas se ha implicado en un síndrome fatal en los RNPT. Los neonatos sufrieron colapso cardiovascular y muerte, asociado con acidosis metabólica, trombocitopenia y depresión respiratoria del sistema nervioso central debido a una intoxicación con alcohol bencílico.²¹

Por último el uso del doxapram, se podría considerar una alternativa terapéutica antes de la intubación y la ventilación mecánica, debido a las múltiples razones que se conocen para intentar disminuir el uso y la duración de la intubación endotraqueal en los RNPT como el barotrauma, traumatismo de las vías respiratorias e infección.¹

Si la apnea persiste aún con el uso de metilxantinas, podría considerarse como la terapia de último recurso antes de la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

El objetivo de esta investigación es determinar, según la evidencia científica disponible, su uso como alternativa de tratamiento en el recién nacido con AOP resistente al uso de metilxantinas.

Metodología

Búsqueda bibliográfica: se realizó una búsqueda bibliográfica a través de la Red Privada Virtual (VPN por sus siglas en inglés), dispositivo otorgado por la Universidad de Chile para validarse en las bases de datos y acceder a un mayor número de artículos científicos. Las bases de datos electrónicas a las que se accedió fueron: Medline, PubMed, Science Direct y Cochrane Library Plus. Las palabras clave utilizadas para los artículos fueron: doxapram, apnea, prematuro, preterm, recién nacido y newborn. Las combinaciones de palabras utilizadas para la búsqueda de artículos fueron: doxapram, doxapram apnea, doxapram prematuro y doxapram preterm, doxapram recién nacido y doxapram newborn. Se incluyeron también apnea del prematuro y apnea preterm. Esta búsqueda tuvo una duración de dos semanas.

Estrategia de búsqueda: se utilizaron como criterios de búsqueda estudios realizados sólo en humanos, artículos de texto completo en español, inglés o francés, según el nivel de evidencia (NE) para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network) recomendado por la OMS y que se hayan realizado durante los años 2003 a 2013.

Resultados

Tras la aplicación de los criterios de selección descritos previamente, se seleccionaron un total de 5 artículos. Con el término “doxapram” se encontraron 588 artículos en PubMed, 1296 artículos en Science Direct, 4 en Cochrane y 12 artículos en Medline. Con la combinación “doxapram apnea”, se obtuvieron 97 artículos en PubMed, 412 en Science Direct, 3 en Cochrane y 5 en Medline. Con la combinación “doxapram preterm” se encontraron 25 artículos en PubMed, 180 en Science Direct, 3 en Cochrane y 5 en Medline. Con la combinación “doxapram newborn” en PubMed se encontró 1 artículo, 414 en Science Direct, 1 en Cochrane y 2 en Medline. Finalmente con la combinación “apnea preterm” en PubMed se encontraron 920 artículos, 5467 en Science Direct, 21 en Cochrane y 27 en Medline.

Los principales resultados se refieren a la indicación de uso y características del recién nacido que recibe el tratamiento. La principal indicación de uso del doxapram es el tratamiento de la apnea en RNPT,^{4-6,8} <32 semanas de edad gestacional,^{4,6,7} sin complicaciones.^{5,6,8} También fue indicado en RNPT extremos que padecían AOP que no respondían al tratamiento con metilxantinas.^{4,5,7} Sin embargo en algunos casos el doxapram fue utilizado para la prevención de la dificultad en el retiro de la ventilación mecánica.⁵ Se utilizó en recién nacidos que padecían AOP y que se encontraban estables hemodinámica y metabólicamente.

Respecto a la vía de administración, la mayor parte de los estudios refiere la administración de doxapram por vía endovenosa⁴⁻⁸ y también por vía oral.^{4,5} Además en dos, refieren el uso de ambas vías.^{4,5} Sin embargo, es necesario precisar que en uno se comparó la tasa de éxito según la vía de administración; se observó un 67% en los RNPT tratados con terapia endovenosa, un 70% en los tratados por vía oral y cuando se utilizaron ambas rutas la tasa de éxito fue del 55%.⁴

La dosis utilizada fue variable. La dosis de carga administrada por vía endovenosa en los distintos estudios fue: 0,2mg/kg/h,⁶ 0,5mg/kg/h,^{4,7} 0,6mg/kg/h,⁵ 3mg/kg⁸ y la dosis promedio fue 1,4 mg/kg/h.⁵ La dosis más alta administrada fue 2,5 mg/kg/h^{5,7} Por vía oral, la dosis inicial media fue de 23,0 mg/kg/día, la dosis máxima promedio de 31 mg/kg/día, con extremos entre 6 y 96 mg/kg/día⁵. Finalmente todos los estudios concluyen en que la administración de doxapram en dosis bajas (menores a 2,5 mg/kg/h) disminuye en efecto la frecuencia de la apnea sin efectos secundarios. Sin embargo, refieren datos insuficientes para precisar este resultado y evaluar los posibles efectos adversos a mediano y largo plazo, por lo que es necesario realizar más estudios para determinar dichos puntos.

Respecto al **mecanismo de acción** del doxapram, es un estimulante respiratorio, que actúa en los quimiorreceptores periféricos y en el sistema nervioso central^{4-6,8} y aumenta la sensibilidad a la hipoxia a través de la regulación de la despolarización y repolarización de un subconjunto de canales de potasio.⁶

Respecto a los **beneficios** del uso del doxapram, es importante mencionar que en el total de los artículos analizados^{4-6,8} el doxapram fue utilizado como tratamiento de la AOP y en 3 estudios, para tratar la AOP resistente a metilxantinas.^{4,5,7} Es importante mencionar este punto debido a que el uso de este medicamento puede evitar la intubación endotraqueal y la VM; además se encontró que produjo una disminución en el número de eventos de apnea. La administración de doxapram en dosis bajas disminuyó aproximadamente el 90% la frecuencia de apneas, sin efectos secundarios.⁶

En cuanto a los **efectos adversos**, los estudios concluyen en su mayoría que persisten las dudas respecto a los efectos adversos del doxapram en el mediano y largo plazo en los RNPT.^{4-6,8} En la hemodinámica cerebral, indujo una disminución significativa de la hemoglobina oxigenada y un aumento de las concentraciones de hemoglobina desoxigenada que puede inducir un aumento del consumo de O₂ cerebral y una disminución del suministro de O₂ causada por una disminución del flujo sanguíneo cerebral.⁷ En los pacientes tratados durante un largo período de tiempo no aumentó la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro (ROP), ductus arterioso permeable (DAP), o el empeoramiento de la condición pulmonar. El tiempo de hospitalización en UCIN de los RNPT tratados fue más corto.⁴ Respecto a la conducción cardíaca, en ningún RN se observó prolongación del intervalo QT, arritmia u otro trastorno de la conducción cardíaca. Además, no hubo ningún cambio en la pendiente de QT/RR antes y después de su administración.⁶ En la mayor parte de los estudios no se observaron los efectos secundarios esperados, asociados a la administración de doxapram.^{4-6,8}

Discusión

Si bien el doxapram ha sido investigado para el tratamiento de la AOP en otros países, es evidente que en Chile no se cuenta con estudios disponibles al respecto; sólo se hace mención de su uso en algunos documentos científicos como una alternativa para el tratamiento de esta patología.

Tanto los estudios elegidos en esta revisión^{4-6,8} como otros estudios^{12,26} consideran la utilización de doxapram para el tratamiento de la AOP, y destacan su uso también como tratamiento en AOP resistente a metilxantinas.^{4,5,7}

Los estudios incluidos en la revisión y otra literatura consultada indican que las principales vías de administración son la endovenosa^{1,4,5,7,8,26} y la vía oral.^{4,5} Uno de los estudios señala que esta última es la preferida en las unidades, pero que su uso se encuentra poco documentado y la biodisponibilidad de la molécula es variable.⁵ Sin embargo es recomendable realizar una mayor cantidad de estudios relacionados con la tasa de éxito que presenta cada vía de administración para evaluar cuál de ambas es la más efectiva.

En cuanto a la dosis empleada en el tratamiento se hace evidente la discordancia; tanto en los artículos analizados

como en otros, se utilizan rangos de dosis distintas. Las dosis varían desde 0,2mg/kg/h⁶ a 2,5 mg/kg/h.^{5,7} Sólo se manifiesta como conclusión general que las dosis bajas provocarían menos efectos secundarios, lo que muestra la necesidad de realizar más estudios en cuanto a dosis utilizadas, para así estandarizar la dosis a ser empleada y además indagar sobre los niveles plasmáticos tóxicos del medicamento. Una relación dosis-dependiente podría ser evidente,⁷ pero hasta ahora no se ha estudiado lo suficiente.

Si bien los beneficios del uso de doxapram para la AOP no son ampliamente mencionados en los estudios, en los analizados se declara que el fármaco se puede utilizar en el tratamiento de la AOP resistente a metilxantinas^{5,7} para evitar medidas más invasivas como la intubación endotraqueal.

En uno de los artículos analizados, el uso de doxapram se relacionó con un tiempo de hospitalización más corto en la UCIN, sin efectos secundarios graves.⁴ El principal beneficio del uso del doxapram sería evitar la reintubación y la ventilación, lo cual protege teóricamente contra la displasia broncopulmonar. La principal preocupación y potencial riesgo es la asociación que existe entre el uso de doxapram y la disminución de la oxigenación cerebral, lo que puede llevar a una disminución de la perfusión cerebral y daños en el cerebro en desarrollo, con retraso en el desarrollo a largo plazo. Uno de los estudios⁷ demostró una disminución de hemoglobina oxigenada tras la administración de doxapram, lo que muestra una reducción de la disponibilidad intravascular de O₂ cerebral. Los autores aclaran que estos efectos se debieran tener presentes en RN con enfermedades que presentan factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral con el fin de disminuir al mínimo el riesgo de hipoxia cerebral.⁷ Estos datos sugieren un posible papel importante del doxapram en el tratamiento de la AOP.

Los efectos adversos descritos en la literatura, por su parte, siguen siendo un tema de controversia tanto en la literatura general^{20,21} como en los artículos analizados en la presente revisión.⁴⁻⁷ Un estudio revisado⁵ concluye que los efectos adversos estudiados se han descrito para concentraciones plasmáticas >5 mg/L, por lo que se recomienda el estudio de estas concentraciones. De Villiers et al.²⁹ demostró en su estudio que la administración de doxapram se asociaba a una prolongación del intervalo QT y causaba un bloqueo auriculoventricular.

En cambio, dentro de nuestros análisis se describe que ninguno de los RN desarrolló prolongación del intervalo QT, arritmia u otro trastorno de conducción cardíaca, o cambio en la pendiente de QT/RR antes y después de la administración.⁶ Es un tema importante de indagar ya que en la mayor parte de los estudios analizados no se observaron los efectos secundarios esperados.

Por último, la posible alteración en la hemodinámica cerebral sigue siendo un tema controversial; debieran realizarse más estudios, ya que tanto la literatura general²⁶ como los estudios analizados, no permiten sacar conclusiones sobre el posible efecto del fármaco en este ámbito.

Conclusiones

El doxapram es una alternativa a considerar en el manejo de las AOP, sobre todo en casos en que exista fracaso del tratamiento con metilxantinas.

Según esta revisión, las vías utilizadas para la administración del medicamento fueron endovenosa y oral. Sin embargo los estudios analizados no recomiendan una vía de administración preferencial. Además las dosis utilizadas eran distintas y no existen diferencias en relación a los resultados reportados. Un estudio recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de doxapram administrado por vía endovenosa para estandarizar la dosis efectiva y el rango de seguridad del medicamento.

Futuros estudios deberán evaluar la tasa de éxito de ambas vías de administración, para poder realizar recomendaciones respecto a la vía más efectiva. También sería importante obtener información respecto a los niveles plasmáticos tóxicos del fármaco.

Si bien los estudios revisados muestran posibles efectos secundarios derivados del uso del doxapram en el tratamiento de la AOP, se considera necesario realizar futuras investiga-

ciones que estudien los efectos tanto a corto como largo plazo, ya que estos no han sido ampliamente estudiados ni reconocidos, y se genera controversia en los distintos artículos respecto a este punto.

Pese a que algunos países mantienen y recomiendan el uso del doxapram dentro de las líneas de manejo de las AOP, tras la revisión realizada y debido a la escasa publicación de artículos científicos sobre el tema, es urgente realizar investigaciones sobre el manejo y uso de este fármaco, antes de la utilización clínica masiva del mismo.

Futuras líneas de investigación deberán estudiar los beneficios del doxapram en el tratamiento de la AOP, efectos adversos en el corto y largo plazo y uso del fármaco para evitar la intubación endotraqueal.

La importancia de este trabajo para los profesionales que se desempeñan en el cuidado del RNPT, radica en el conocimiento de nuevas alternativas terapéuticas asociadas al cuidado de los neonatos enfermos, y la responsabilidad ética de los profesionales en la consideración de herramientas claves de la práctica basada en la evidencia con el fin de mantener estándares de calidad en la asistencia neonatal y favorecer la seguridad de los RN.

Bibliografía

1. Torres Martínez E, Gutiérrez Laso A. Opciones terapéuticas actuales para la apnea de la prematuridad. *Acta Pediatr Esp* 2009; 67(5): 208-12.
2. Winnie A, Collins V. The search for a pharmacologic ventilator. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1966; 23: 63-71.
3. Robson RH, Prescott LF. A pharmacokinetic study of doxapram in patients and volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7(1):81-7.
4. Prins SA, Pans SJ, van Weissenbruch MM, Walther FJ, Simons SH. Doxapram use for apnoea of prematurity in neonatal intensive care. *Int J Pediatr* 2013;2013:251047.
5. Bénard M, Boutroy M, Glorieux I, Casper C. Enquête sur l'utilisation du doxapram dans les unités de néonatalogie en France. *Archives de Pédiatrie* 2005;12:151-5.
6. Miyata M, Hata T, Kato N, Takeuchi M, Mizutani H, Kubota M, Yamazaki T. Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride. *J Perinat Med* 2007;35(4):330-3.
7. Dani C, Bertini G, Pezzati M et al. Brain hemodynamic effects of doxapram in preterm infants. *Biol Neonate* 2006; 89(2):69-74.
8. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000074. DOI: 10.1002/14651858.CD000074.pub2
9. Ministerio de Salud. Guía Clínica Prevención del parto prematuro. Santiago: MINSAL, 2010.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet* 2015 Nov 28;386(10009):2145-91.
11. Gobierno de Chile. Instituto Nacional de Estadísticas - INE; Estadísticas vitales. Informe anual 2011.
12. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol* 2008;43(10):937-44.
13. Balain M, Oddie S. Management of apnoea and bradycardia in the newborn. *Paediatr Child Health* 2013; 24(1):17-22.
14. Tapia J, González A. Neonatología. Capítulo 24; Apnea. 3ra edición. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2008.
15. Solari F, Pavlov J. Síndrome apneico en el recién nacido prematuro. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(3):396-402.
16. Oliveira T, Rego M, Pereira N et al. Prone position and reduced thoracoabdominal asynchrony in preterm newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85(5):443-8.
17. Bhat R, Hannam S, Pressler R et al. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118(1):101-107.
18. Poets CF, Bodman A. Sleeping position for preterm infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212(1):27-29.

19. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1) CD002977.

20. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1097–1105.

21. Yost C. A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Rev* 2006; 12(3-4):236-49.

22. Stephen C, Talton I. Investigation of doxapram as a postanesthetic respiratory stimulant. *Anesth Analg* 1964;43:628-40.

23. Calverley P, Robson R, Wraith P et al. The ventilatory effects of doxapram in normal man. *Clin Sci* 1983;65:65-69.

24. Bruce R, Pitts J, Pinchbeck F, Newman J. Excretion, distribution and metabolism of doxapram hydro-chloride. *J Med Chem* 1965;8:157-63.

25. Bober K, Swietliński J, Musialik-Swietlińska E et al. Recommended treatment of apnea in premature infants. A review based on literature and own experience. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(4Pt 1):846-50.

26. Roll C, Horsch S. Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Neuropediatrics* 2004; 35(2):126-9.

27. Aranda J, Beharry K, Valencia G et al. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:20-3.

28. Clements J, Robson R, Prescott L. The disposition of intravenous doxapram in man. *Eur Journal Clin Pharmacol* 1979;16:411-16.

29. De Villiers, Walele A, Van der Merwe PL, Kalis NN. Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. *J Pediatr* 1998;133(1):149-50.

Anexos

Anexo 1: Niveles de evidencia para estudio de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN).	
Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC o EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Anexo 2: Niveles de evidencia de cada estudio seleccionado	
ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA
Doxapram Use for Apnoea of Prematurity in Neonatal Intensive Care. S. A. Prins, S. J. A. Pans, M.M. van Weissenbruch, et al. Año 2013.	3
Determinants of doxapram utilization: a survey of practice in the French Neonatal and Intensive Care Units. M. Bénard, M.J. Boutroy, I. Glorieux, et al. Año 2005.	3
Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose Doxapram hydrochloride. M. Miyata, T. Hata, N. Kato, et al. Año 2007.	2+
Brain Hemodynamic Effects of Doxapram in Preterm Infants. C. Dani, G. Bertini, M. Pezzati, et al. Año 2006.	2+
Doxapram treatment for apnea in preterm infants. D. J. Henderson-Smart, P. A. Steer. Año 2013.	1+

Anexo 3: Tablas de extracción de datos

Estudios descriptivos		
ESTUDIOS DESCRIPTIVOS [14]	Autor y año	S. A. Prins, S. J. A. Pans, M.M. van Weissenbruch, et al. Año 2013.
	Título	Doxapram Use for Apnoea of Prematurity in Neonatal Intensive Care.
	Propósito	Evaluar uso y efectos del doxapram en RNP de 2 UCIN holandesas durante 2005-2011.
	Muestra	RNP < a 32 semanas, tratados con doxapram en los centros médicos de la Universidad de Leiden y VU de Amsterdam, en Holanda.
	Medición	Análisis del historial médico de RNP. Se evaluó uso de doxapram: indicación, duración, dosis, vía de administración y eficacia. Se calculó dosis para cada RN. La terapia se consideró exitosa si no era necesario intubar. La evolución de cada RN se analizó con datos de morbimortalidad a corto plazo.
	Resultados	122 RNPT < 32 semanas recibieron doxapram; en 6 no se determinó el éxito de la terapia. En 64,8% de los RN, la ventilación era necesaria, pero no se realizó y se consideró como éxito. De los RN incluidos, 49,2% recibió terapia EV, 41,5% por VO y 9,3% por ambas vías. La terapia tuvo éxito en 67% de RN tratados EV, en 70% por VO y en 55% por ambas vías. Cuando la terapia tuvo éxito, fue usada por más días y en dosis bajas. La incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía del prematuro (ROP) y ductus arterioso persistente (DAP) no aumentó. La estancia en UCIN fue más corta.
	Comentario Autor	Los datos de este estudio sugieren que el doxapram tiene éxito en el tratamiento de AOP en una parte considerable de los RNPT. Evitar la reintubación del RN y la VM podría proteger de la displasia bronco pulmonar (DBP). Estudios con un número suficiente de pacientes son necesarios para determinar la eficacia real, las dosis y los efectos a corto y largo plazo.

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS [20]	Autor y año	M. Bénard, M.J. Boutroy, I. Glorieux, et al. Año 2005.
	Título	Determinants of doxapram utilization: a survey of practice in the French Neonatal and Intensive Care Units.
	Propósito	Determinar el uso de doxapram en UCI neonatales francesas.
	Muestra	236 jefes de unidades de neonatología de nivel III, IIb y IIa.
	Medición	Cuestionario sobre el uso de doxapram: frecuencia, vías de administración, dosis y seguimiento de niveles plasmáticos.
	Resultados	159 jefes de UCIN respondieron el cuestionario; 90 unidades usaron doxapram para AOP, 5 para evitar dificultad en el retiro de la ventilación mecánica (VM); 98 unidades lo administraron EV, 4 unidades por VO. La dosis inicial EV fue 0,6 mg/kg/h (14,4 mg/kg/d) y la dosis promedio máximo 1,4 mg/kg/h. En 2 unidades administraban dosis más altas (2,5 mg/kg/h). Por VO; la dosis inicial media fue 23,0 mg/kg/d, la dosis máxima promedio fue 31,9 mg/kg/d.
	Comentario Autor	El uso de doxapram por VO parece eficaz a dosis más bajas; el uso EV debiera tener un monitoreo de niveles plasmáticos para estandarizar su uso. Un tema pendiente son los efectos adversos del doxapram a mediano y largo plazo. Podría realizarse un estudio con los RN expuestos hasta los dos años. Francia es el lugar óptimo para realizarlo ya que existe una amplia utilización de doxapram.

1. Estudios caso control

ESTUDIOS CASO CONTROL [29]	Autor y año	M. Miyata, T. Hata, N. Kato, et al. Año 2007.
	Título	Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride.
	Propósito	Evaluar la seguridad cardíaca del doxapram, en RNP de bajo peso de nacimiento (BPN) con AOP idiopática.
	Muestra	15 RNP de bajo peso de nacimiento, sin complicaciones, con AOP.
	Medición	Registros de electrocardiograma (ECG) para evaluar la seguridad cardíaca del doxapram en dosis bajas. Se comparó frecuencia de apneas 8 horas (h) antes y 24 h post-tratamiento. Se definió eficacia como el cese o reducción de episodios de apnea $\geq 50\%$. Fracaso: reducción $< 50\%$.
	Intervención	15 RN de BPN con AOP tratados con 0,2 mg/kg/h de doxapram, fueron evaluados para detectar anomalías cardiopulmonares. Se supervisó SaO ₂ , grabaciones de tasas respiratorias y ECG en episodios de apnea. Se excluyeron causas potenciales de apnea.
	Resultados	El N° de eventos de apneas durante 8 h post-administración de doxapram disminuyó significativamente (P<0,0001). No hubo eventos adversos atribuibles. Doxapram en dosis bajas redujo en 90% la frecuencia de apneas. Ninguno de los RN desarrolló prolongación del intervalo QT o cambio en la pendiente QT/RR, arritmia u otro trastorno de conducción antes o después del fármaco.
Comentario Autor	Los resultados indican que las dosis bajas de doxapram no tienen efectos indeseables sobre la conducción aurículo-ventricular y la despolarización o repolarización del miocardio.	

REVISIÓN TEMÁTICA [30]	Autor y año	C. Dani, G. Bertini, M. Pezzati, et al. Año 2006.
	Título	Brain Hemodynamic Effects of doxapram in Preterm Infants.
	Propósito	Evaluar los efectos hemodinámicos cerebrales del doxapram en RNPT.
	Muestra	20 RNPT <32 semanas y peso al nacer ≤ 1500 g tratados con doxapram.
	Medición	Se midió en forma continua: SaO ₂ , frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y medición transcutánea de CO ₂ (TCCO ₂). Se realizó ultrasonido doppler cerebral y medición de presión arterial media (PSM), antes de administrar el fármaco (T0) y después de 60 min de cada dosis: 0,5mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T1), 1,5 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T2) y 2,5 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T3) y al final (T4).
	Intervención	Administración de doxapram EV continua por 3 h, en dosis de 0,5 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T1), seguido de 1,5 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T2) y 2,5 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ (T3). Una hora después de detener la infusión, se midió el nivel plasmático de doxapram.
	Resultados	Doxapram indujo la disminución de hemoglobina oxigenada (HbO ₂) y la oxigenación cerebral intravascular (HbD), y el aumento de hemoglobina desoxigenada. Los valores medios de Δ CBV (volumen sanguíneo cerebral), velocidad sistólica máxima e índice de resistencia no cambiaron. No se registraron efectos adversos. No hubo cambios en FC, PSM, SaO ₂ y TCCO ₂ .
Comentario	Los cambios registrados parecen ser dependientes de las dosis. La disminución de HbO ₂ , muestra una reducción de disponibilidad intravascular de O ₂ cerebral y la disminución de HbD sería por disminución de CBF (Flujo sanguíneo cerebral). Los cambios de CBF son mejor representados por HbD, que por otros parámetros.	

2. Revisión temática

REVISIÓN TEMÁTICA [31]	Autor y año	D. J. Henderson-Smart, P. A. Steer. Año 2013.
	Título	Doxapram treatment for apnea in preterm infants.
	Propósito	Evaluar el efecto del doxapram en la apnea y el uso de presión positiva intermitente en las vías aéreas (IPPV) en RNPT con apnea recurrente.
	Muestra	Se incluyeron todos los ensayos que utilizaron asignación aleatoria o cuasi-aleatoria en los que se utilizó doxapram para el tratamiento de la AOP.
	Medición	Se analizó un estudio que compara a corto plazo (48 h) la respuesta a doxapram con placebo (Peliowski 1990).
	Resultados	Fracaso del tratamiento en las primeras 48 h: hubo menos fracasos en el grupo doxapram (4/11) vs. el grupo placebo (8/10); el amplio intervalo de confianza hizo que el resultado fuera no significativo (RR 0,45; 0,20-1,05). Un RN del grupo placebo requirió VPPi dentro de las 48 h. De los 7 RN que respondieron al tratamiento con doxapram, 5 no respondieron entre las 48 h y 7 días desde la terapia, lo que da un fallo tardío (9/11) que es similar a la tasa de fallo a corto plazo del placebo (8/10). Dos RN del grupo placebo fueron respondedores a largo plazo sin tratamiento. No se observaron resultados más allá de 7 días del inicio del tratamiento.
Comentario Autor	Aunque doxapram reduzca la apnea en las primeras 48 h de tratamiento, no hay datos suficientes para evaluar la precisión de este resultado. No se han medido resultados a largo plazo.	