

# Determinación de **cafeína** en **saliva** de prematuros: ¿es posible la **monitorización no invasiva** de este fármaco?

DEPARTAMENT DE SALUT VALÈNCIA LA FE



Ana Alejandra García Robles, Pilar Sáenz González, Álvaro José Solaz García,  
Inmaculada Lara-Cantón, Consuelo Cháfer Pericas, Máximo Vento Torres.

# INTRODUCCIÓN

## ▶ Apnea de la prematuridad

- Episodios intermitentes de hipoxia (saturación < 85%) y/o bradicardia (FC < 100 lpm)
- Prevalencia: 80-90% en prematuros < 32 semanas EG

### Causas

- Inmadurez pulmonar funcional y estructural
- Inmadurez los centro respiratorio tronco-encefálicos
- Respuesta inadecuada a quimio y mecanorreceptores

# INTRODUCCIÓN

## ▶ Cafeína

- Tratamiento de elección, no unanimidad dosificación
- Frecuente uso de dosis mayores a las recomendadas
- Amplio margen de seguridad
- Monitorización niveles plasmáticos

## ▶ Tratamiento durante el estudio

- Citrato de cafeína, ampollas 20 mg/ml
- Dosis de carga 20 mg/Kg
- Dosis de mantenimiento 7 - 10 mg/Kg/día

## OBJETIVO

Establecer la utilidad de la saliva para la monitorización de los niveles plasmáticos de cafeína de forma no invasiva.



# METODOLOGÍA

- ▶ Estudio Observacional, Prospectivo, Unicéntrico
- ▶ Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)
- ▶ Reclutamiento: diciembre 2017 - agosto 2018

# METODOLOGÍA

## Criterios Exclusión

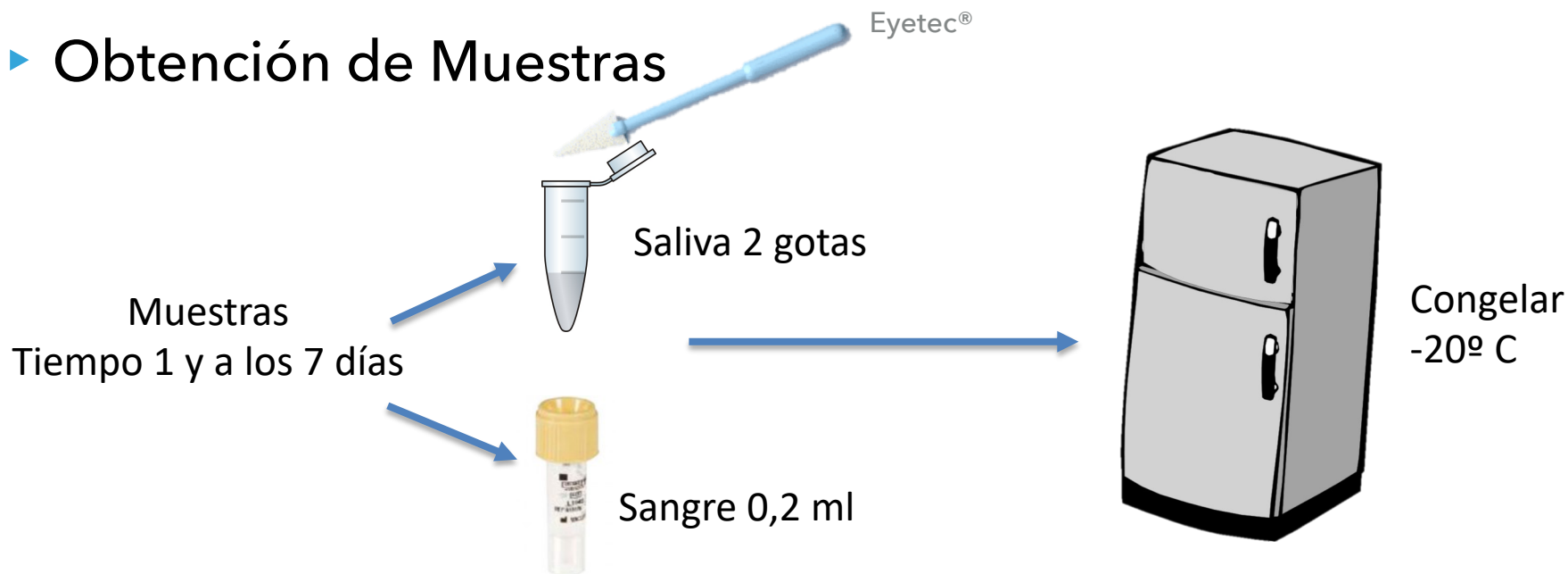
- Problemas comprensión del estudio, padres.
- Malformaciones mayores y cromosomopatías.
- Rechazo CI.

## Criterios Inclusión

- RN < 37 SEG
- Tratados con citrato de cafeína
- Ingresados en la UCIN H.U. i P. La Fe

# METODOLOGÍA

## ► Obtención de Muestras

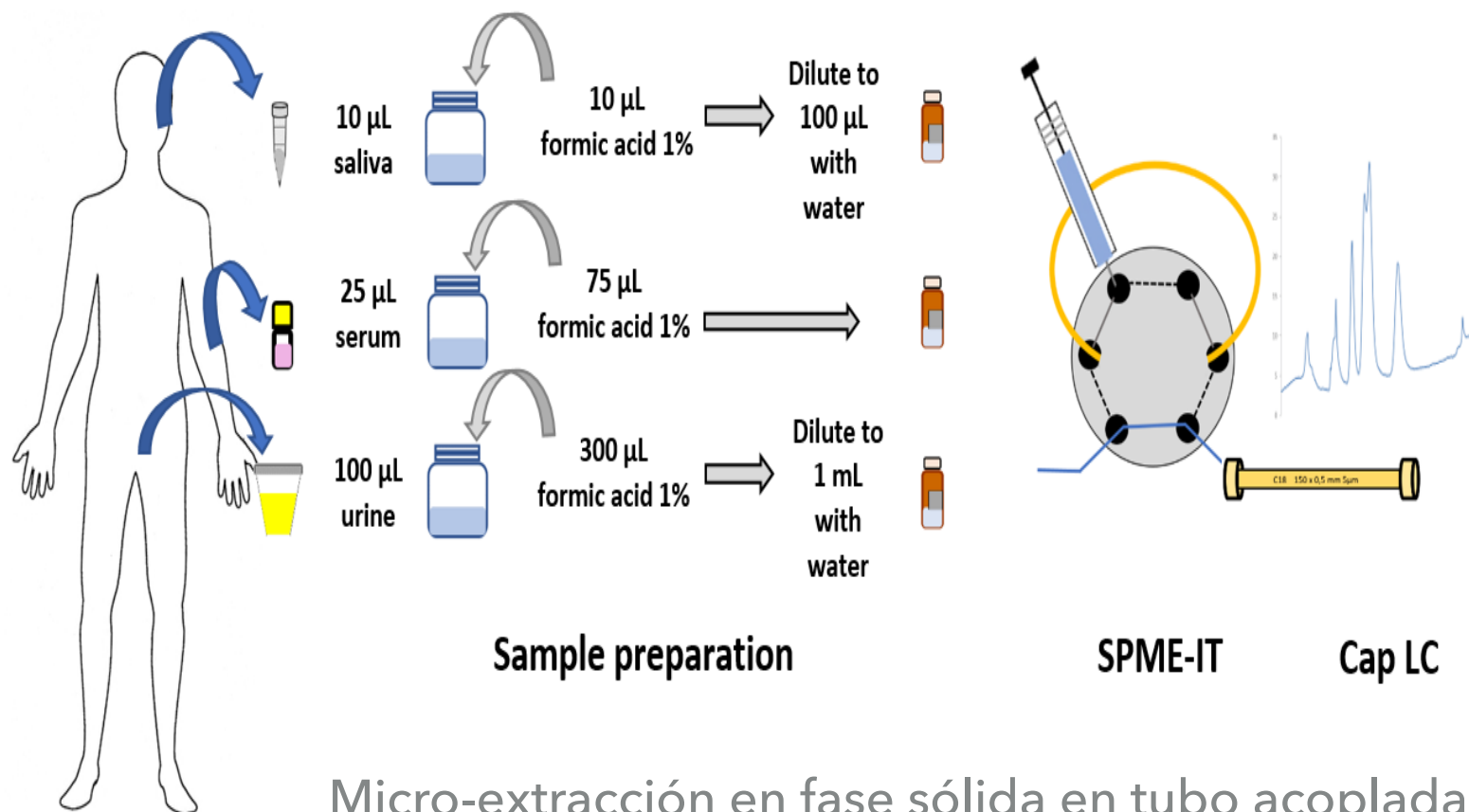


\* Pre-dosis de cafeína tras min 72h mantenimiento

# METODOLOGÍA



- Muestras procesamiento: grupo MINTOTA de la UV



Micro-extracción en fase sólida en tubo acoplada a cromatografía líquida capilar



# RESULTADOS

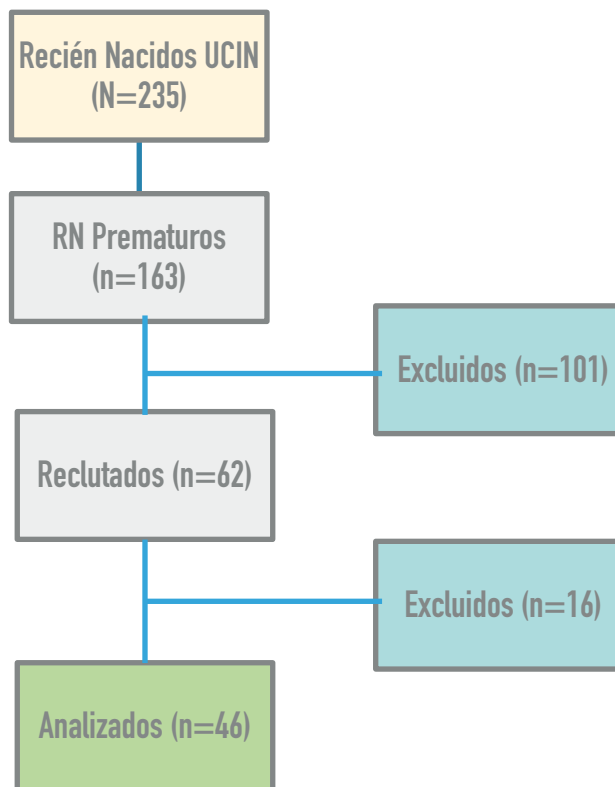
Algoritmo de selección



**SI**



**NO**



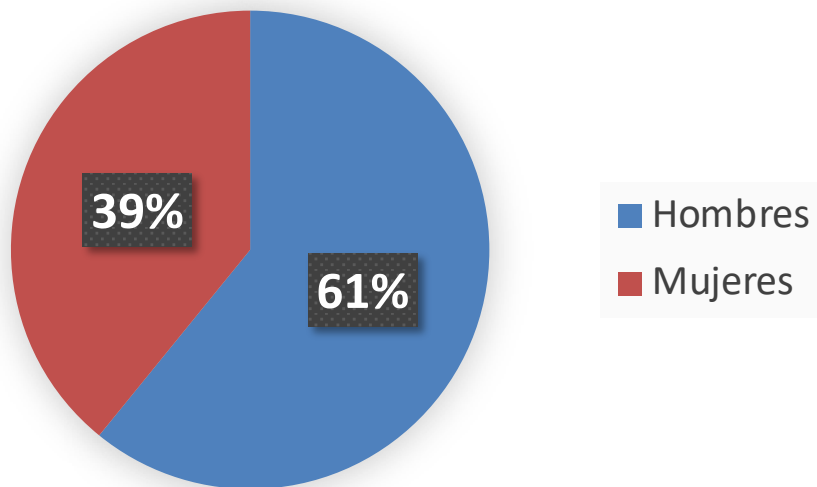
# RESULTADOS

## Tabla 1: Datos sociodemográficos

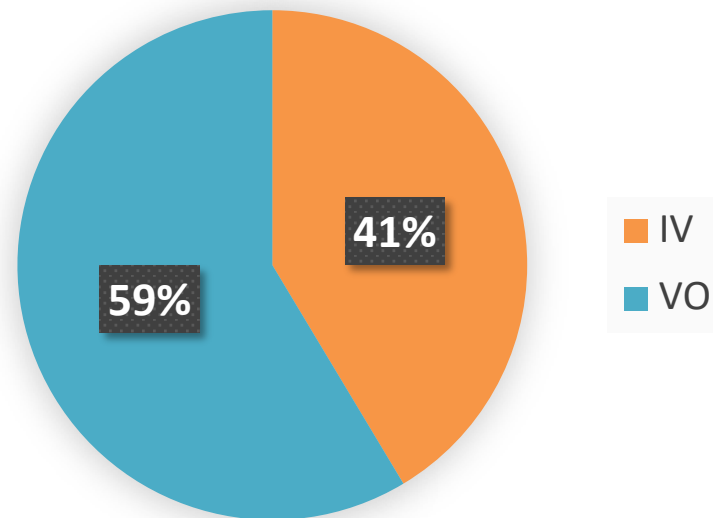
	<b>n = 46</b>
<b>Edad gestacional (semanas) +</b>	28 (26, 30)
<b>Peso al nacimiento (g)*</b>	1,08 (0,35)
<b>Horas de bolsa rota *</b>	73,74 (184,62)
<b>Corticoides prenatales, n (%)</b>	44 (95,65 %)
<b>Riesgo de infección (%)</b>	23 (50 %)
<b>Talla (cm) *</b>	36,4 (3,98)
<b>Perímetro cefálico(cm) *</b>	25,91 (2,73)
<b>Apgar (1 min)+</b>	8 (6, 9)
<b>Apgar (5 min)+</b>	9 (8, 10)
<b>Apgar (10 min)+</b>	10 (6, 1 0)
*Media (SD)	
+Mediana (1 <sup>st</sup> , 3 <sup>rd</sup> Q.)	

# RESULTADOS

Sexo

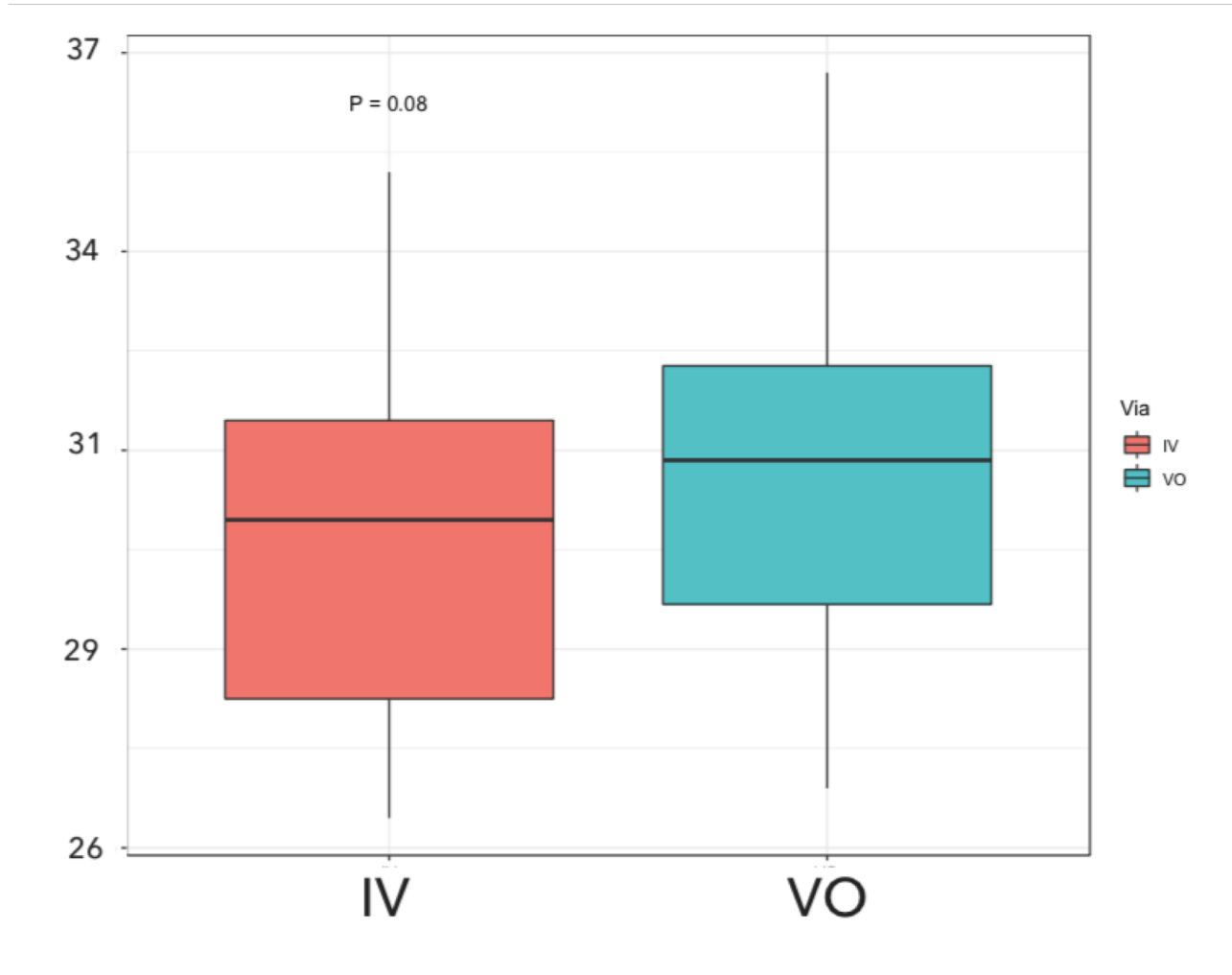


Vía de administración

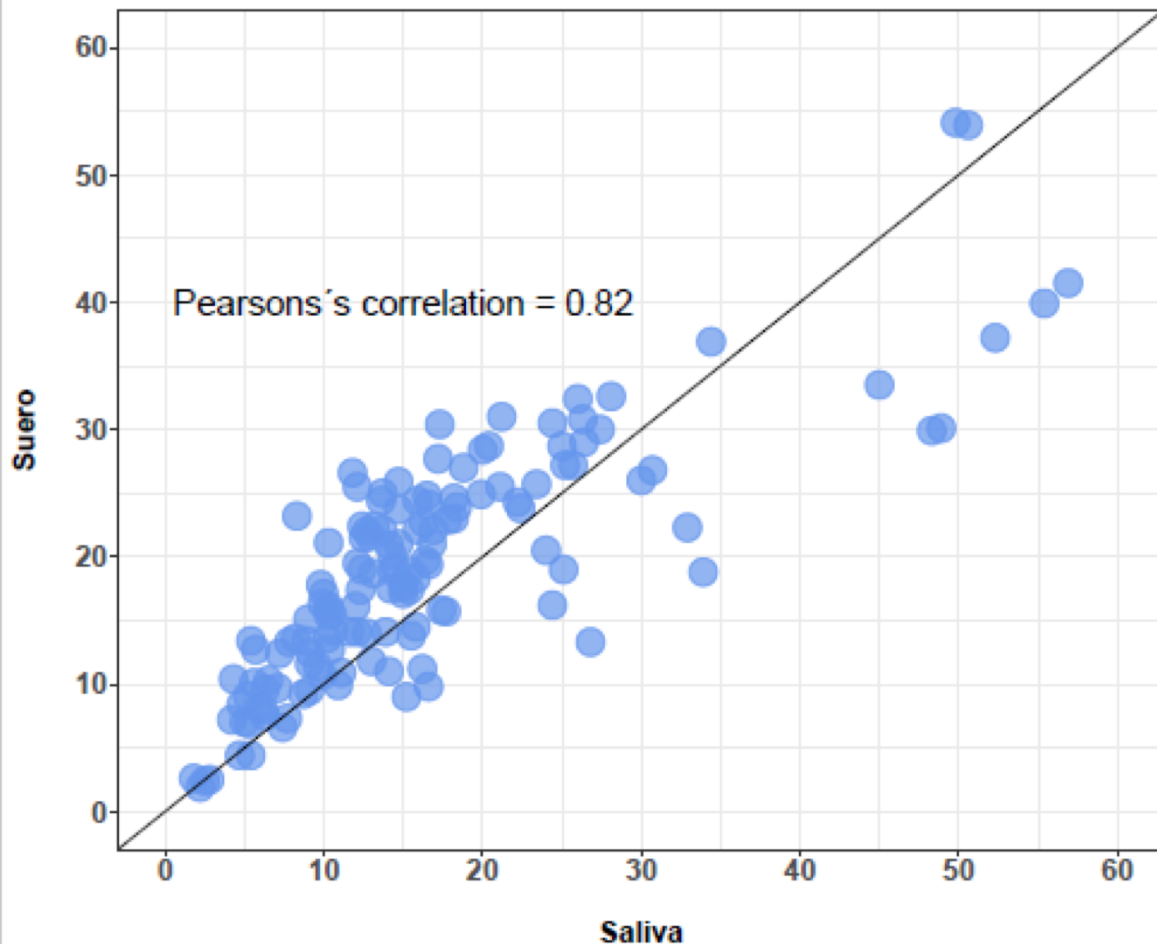


n=46

# RESULTADOS



# RESULTADOS



	µg / ml	
	Media	Rango
Saliva	16,39	1,8 – 56,9
Suero	19,08	1,9 – 54,1

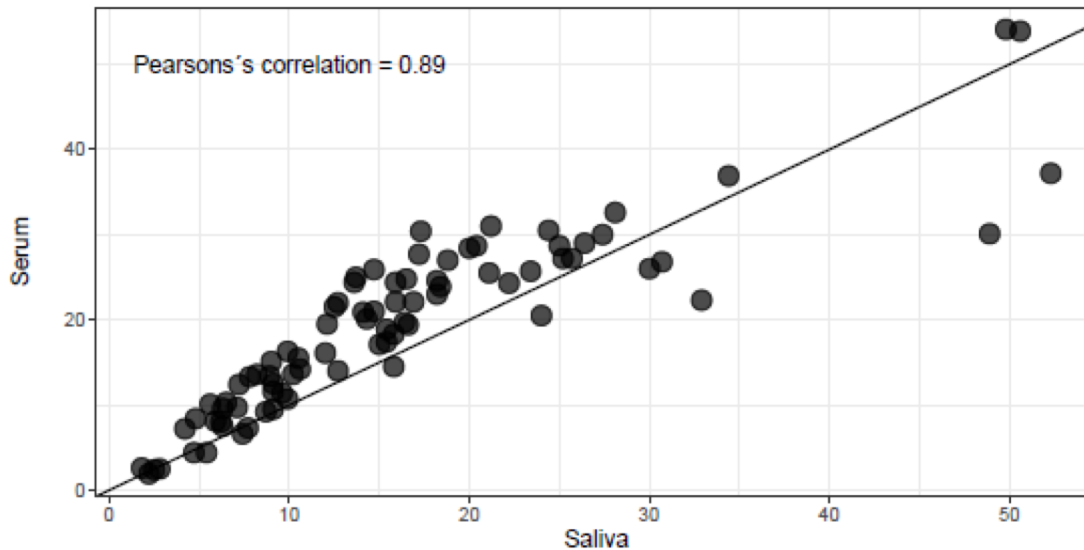
# RESULTADOS

MODELO COMPLETO (IV y VO)	Estimate	Std. Error	Lower 95%	Upper 95%	P-value
(Intercept)	-0.018	0.079	-0.165	0.129	0.823
saliva	0.396	0.178	0.061	0.729	0.029
saliva:edad_semanas	-0.107	0.124	-0.339	0.129	0.388
saliva:peso_gramos	0.262	0.128	0.022	0.501	0.043
saliva:sexom	0.311	0.169	-0.003	0.63	0.068
saliva:dosis_cafeia_dosis_kg	-0.082	0.093	-0.259	0.113	0.377
saliva:via_de_administracionvo	0.486	0.161	0.184	0.794	0.003
AIC	210.12				
Sd paciente(Intercept)	0.461				
Residual	0.32				

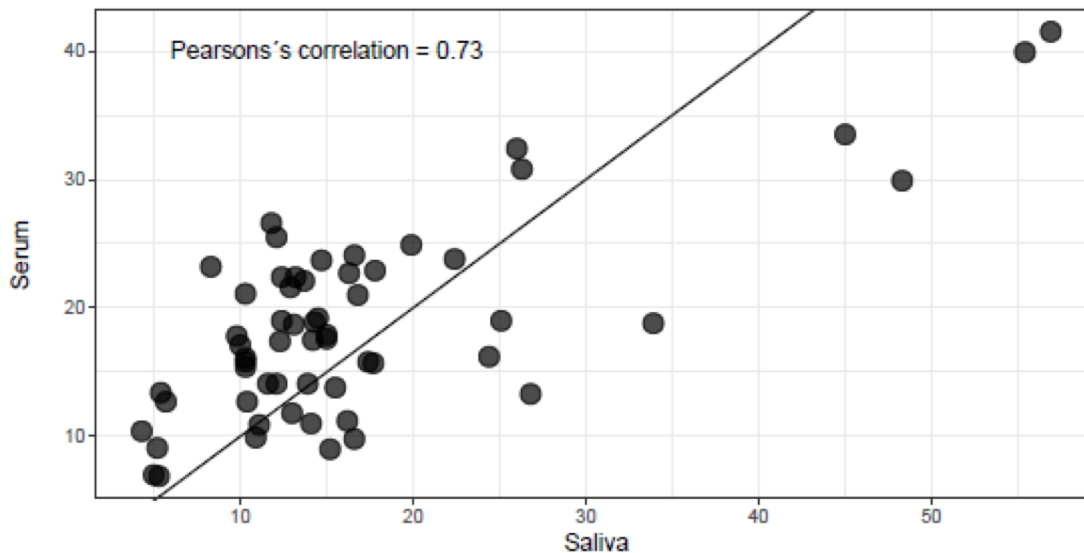
Modelo predictivo de regresión lineal de los valores en sangre a partir de los valores en saliva.

# RESULTADOS

Suero- saliva (VO)



Suero- saliva (IV)



# RESULTADOS

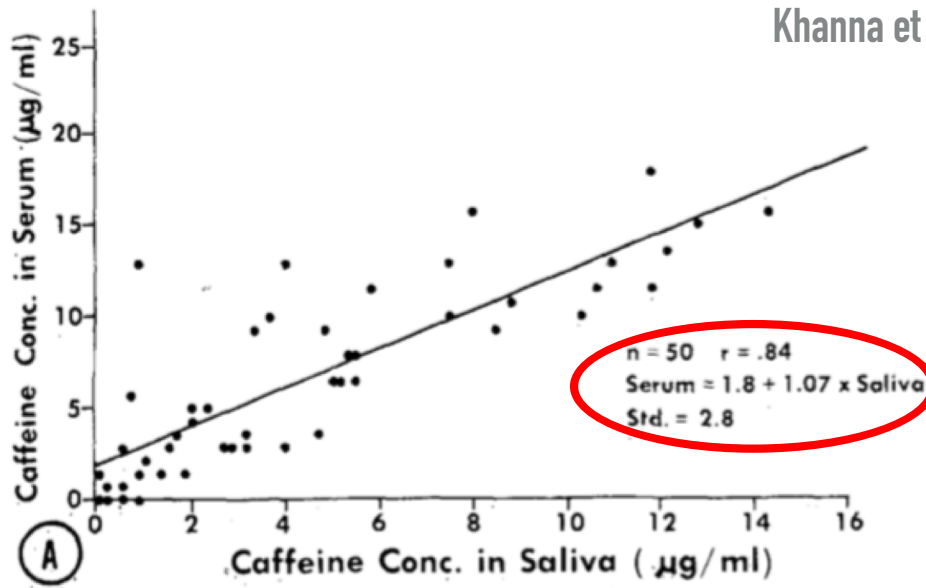
Diferencias entre VO e IV	Estimate	Std. Error	Odds-ratio	Lower 95%	Upper 95%	P-value
(Intercept)	0.787	0.608	2.196	0.682	7.66	0.196
edad_semanas	0.183	0.475	1.201	0.473	3.125	0.7
peso_gramos	-0.11	0.488	0.896	0.339	2.368	0.821
sexom	-1.221	0.679	0.295	0.074	1.103	0.072
dosis_cafeina_dosis_kg	0.494	0.335	1.638	0.85	3.399	0.141

Mejor correlación en sexo femenino



# DISCUSIÓN

## ► Correlación suero- saliva



EG  $29,5 \pm 2,5$

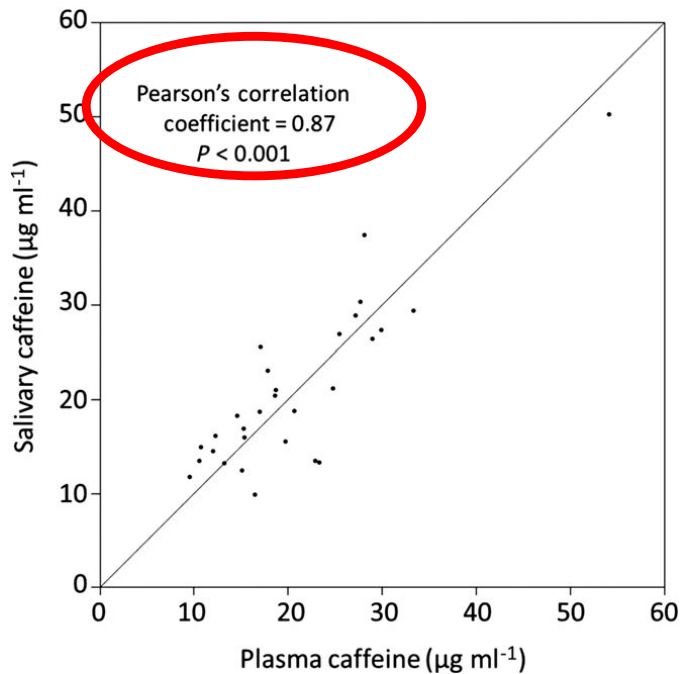
Peso  $1,311 \pm 388$  g

n=7

Vía oral

HPLC

# DISCUSIÓN



Dobson et al. Br J Clin Pharmacol 2016

EG  $27,9 \pm 2,1$

Peso  $1171,6 \pm 384,9$  g

n=29

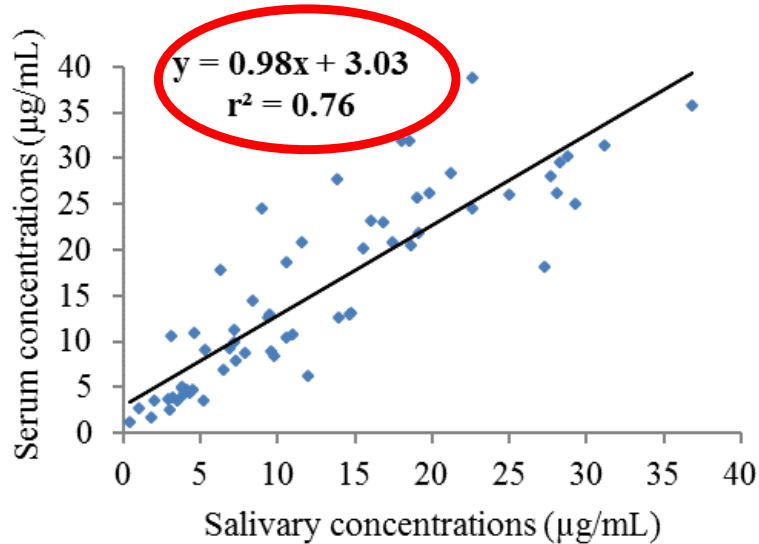
Vía oral

Pacientes muy estables

HPLC

# DISCUSIÓN

## ► Correlación suero- saliva



Chaabane et al. Therapie 2017

EG  $32,2 \pm 0,7$

Peso:  $1707 \pm 312$  g

n= 13

IV; escalada de dosis  
Pacientes sin apneas

EMIT



# CONCLUSIÓN

La **determinación en saliva** constituye un **método fiable y no invasivo** para **monitorizar los niveles de cafeína** en recién nacidos prematuros con apnea de la prematuridad.

La correlación es mayor cuando la administración de cafeína se realiza vía oral.

LaFe  
Hospital  
Universitari  
i Politècnic 50  
any

MUCHAS



GRACIAS