



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,
Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

USO EXTENDIDO DE LA CAFEÍNA EN NEONATOLOGÍA: NUEVAS INDICACIONES, CONTROVERSIAS Y RECOMENDACIONES ACTUALES

**EXTENDED USE OF CAFFEINE IN NEONATOLOGY:
EMERGING INDICATIONS, CONTROVERSIES, AND
CURRENT RECOMMENDATIONS**

Karol Silvana Quintero Molano
Investigador independiente, Colombia

Andrea Paola Castillo Castellar
Investigador independiente, Colombia

Diana Paola Martínez Blanco
Investigador independiente, Colombia

Jhon Molinares. Gordon
Investigador independiente, Colombia

María José Carmona Marrugo
Investigador independiente, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5.21236

Uso Extendido de la Cafeína en Neonatología: Nuevas Indicaciones, Controversias y Recomendaciones Actuales

Karol Silvana Quintero Molano¹Kasiquimolano@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0006-0274-2624>Investigador independiente
Colombia**Diana Paola Martínez Blanco**dpmb18@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-2713-3279>Investigador independiente
Colombia**María José Carmona Marrugo**mjoseca21@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-9414-4199>Investigador independiente
Colombia**Andrea Paola Castillo Castellar**Castillocastellarandrea@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-6586-6734>Investigador independiente
Colombia**Jhon Molinares. Gordon**Jhonmolinares95@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-1791-3336>Investigador independiente
Colombia

RESUMEN

La cafeína, un metilxantínico ampliamente utilizado en el tratamiento de la apnea en la prematuridad, ha emergido en la última década de manera análoga como una terapia multifuncional en neonatología más allá de su indicación tradicional. El ensayo multicéntrico CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity) marcó un punto de inflexión al demostrar que la administración temprana de cafeína disminuye significativamente la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de displasia broncopulmonar, además de mejorar la supervivencia libre de discapacidad neurológica a los 18-21 meses de edad corregida. Diversos estudios sugieren que el tratamiento con cafeína en recién nacidos prematuros puede prevenir o reducir complicaciones respiratorias crónicas como la displasia broncopulmonar (DBP), ejercer efectos neuroprotectores que mejoran el desarrollo neurológico a mediano plazo y favorecer la estabilidad hemodinámica, sin embargo, junto con estos beneficios emergentes han surgido controversias clínicas sobre la dosis óptima, el momento de inicio, la duración adecuada del tratamiento y posibles efectos secundarios. La literatura actual consolida a la cafeína como un pilar terapéutico de la neonatología moderna, su perfil de eficacia y seguridad la distingue entre las intervenciones farmacológicas más valiosas del cuidado intensivo neonatal. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios subraya la necesidad de ensayos controlados adicionales que definan con precisión las estrategias óptimas de uso, permitan individualizar la terapia y fortalezcan las recomendaciones basadas en evidencia para el manejo integral del recién nacido prematuro

Palabras clave: recién nacido prematuro, cafeína, apnea, displasia broncopulmonar, presión de las vías aéreas positiva continúa

¹ Autor principal

Correspondencia: Kasiquimolano@hotmail.com

Extended Use of Caffeine in Neonatology: Emerging Indications, Controversies, and Current Recommendations

ABSTRACT

Caffeine, a methylxanthine widely used in the treatment of apnea of prematurity, has emerged over the past decade as a multifunctional therapy in neonatology that extends beyond its traditional indication. The multicenter CAP trial (Caffeine for Apnea of Prematurity) represented a turning point by demonstrating that early administration of caffeine significantly reduces the need for mechanical ventilation and the incidence of bronchopulmonary dysplasia, while improving survival free of neurodevelopmental disability at 18–21 months of corrected age. Several studies suggest that caffeine therapy in preterm infants may prevent or mitigate chronic respiratory complications such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), exert neuroprotective effects that enhance medium-term neurological outcomes, and promote hemodynamic stability. However, alongside these emerging benefits, clinical controversies have arisen regarding the optimal dosage, timing of initiation, appropriate duration of therapy, and potential adverse effects. Current evidence consolidates caffeine as a cornerstone of modern neonatal pharmacotherapy; its favorable efficacy and safety profile distinguish it as one of the most valuable pharmacologic interventions in neonatal intensive care. Nevertheless, the heterogeneity among studies underscores the need for additional controlled trials to precisely define optimal treatment strategies, enable individualized therapy, and strengthen evidence-based recommendations for the comprehensive management of preterm infants

Keywords: infant, premature, caffeine, apnea, bronchopulmonary dysplasia, continuous positive airway pressure

*Artículo recibido 15 setiembre 2025
Aceptado para publicación: 25 octubre 2025*



INTRODUCCIÓN

La apnea de la prematuridad es una afección común en neonatos pretérmino, caracterizada por episodios recurrentes de apnea, bradicardia y desaturación, debida a la inmadurez del centro respiratorio(Schmidt et al., 2006). Desde finales del siglo XX, la cafeína se consolidó como el tratamiento de elección para esta entidad, desplazando a otras metilxantinas gracias a su eficacia y perfil de seguridad superior(Alhersh et al., 2020; Amponsah et al., 2025). El ensayo aleatorizado internacional CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity), publicado en 2006, demostró que la cafeína reducía significativamente la frecuencia de apnea y la necesidad de ventilación mecánica en prematuros(Schmidt et al., 2006). De manera inesperada, este estudio y sus seguimientos revelaron beneficios adicionales más allá del control de la apnea como los pacientes que recibieron cafeína tuvieron menor incidencia de displasia broncopulmonar y una mejor evolución neurológica a los 18-21 meses de edad corregida(Schmidt et al., 2006). Estos hallazgos pioneros suscitaron un cambio de paradigma, desde entonces la cafeína pasó de considerarse únicamente un estimulante respiratorio a ser investigada como una intervención con potencial impacto multisistémico en el prematuro(Schmidt et al., 2006).

En la última década, la literatura neonatológica se ha volcado a explorar nuevos usos y efectos de la cafeína en poblaciones neonatales vulnerables, se han propuesto y evaluado indicaciones profilácticas, como la administración temprana para prevenir la DBP o facilitar la extubación, asimismo posibles efectos neuroprotectores por la reducción de la hipoxia intermitente cerebral(Oliphant et al., 2024). También, se han documentado impactos favorables en la hemodinamia, incluyendo menor incidencia de persistencia del ductus arteriovenoso (DAP), además se investiga su influencia en otras morbilidades del prematuro como la retinopatía del prematuro y la lesión cerebral por hemorragia intraventricular(O'Shea et al., 2025; Oliphant et al., 2024).

En paralelo, el uso ampliado de la cafeína en la neonatología ha generado importantes controversias clínicas. Entre los neonatólogos se debate la dosificación óptima: mientras algunos centros emplean dosis estándar (5–10 mg/kg/día de cafeína base o su equivalente en cafeína citrato), otros abogan por dosis más altas para maximizar los beneficios, aunque con preocupaciones relativas a efectos secundarios(Oliphant et al., 2024; Storm et al., 2025).



De modo similar, el momento ideal de inicio en recién nacidos de prematuridad extrema, así como la duración óptima del tratamiento, siguen siendo objeto de estudios(O'Shea et al., 2025; Storm et al., 2025). En este contexto, resulta imperativo revisar de manera integral la evidencia científica más reciente para guiar un uso racional de la cafeína en neonatología que vaya más allá del tratamiento de la apnea(O'Shea et al., 2025). En esta revisión se sintetizan los hallazgos de la literatura reciente, junto con las recomendaciones de guías internacionales, con el fin de ofrecer una perspectiva actualizada y equilibrada sobre los beneficios emergentes y las controversias en torno a la terapia con cafeína en el recién nacido pretérmino(Oliphant et al., 2024).

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura científica con el propósito de sintetizar la evidencia actual disponible sobre las nuevas indicaciones, beneficios emergentes, controversias y recomendaciones clínicas relacionadas con el uso de la cafeína en neonatología. El proceso metodológico se desarrolló entre julio y septiembre de 2025 y se ajustó a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y las recomendaciones del marco PRISMA-ScR para revisiones no sistemáticas.

La estrategia de búsqueda incluyó las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase y Cochrane Library. Se utilizaron combinaciones de descriptores controlados y términos libres en inglés y español: “caffeine”, “neonates”, “apnea of prematurity”, “bronchopulmonary dysplasia”, “neurodevelopment”, “hemodynamic effects”, “dose”, “safety” y sus equivalentes en español. Se limitaron los resultados a publicaciones entre enero de 2000 y septiembre de 2025, priorizando ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica de alta calidad. También se consideraron estudios observacionales relevantes y revisiones narrativas recientes que abordan efectos multisistémicos de la cafeína en neonatos pretérmino. La selección de artículos se realizó de forma independiente por dos revisores, quienes evaluaron títulos, resúmenes y texto completo con base en criterios de pertinencia temática y validez metodológica. Se excluyeron duplicados, reportes de casos aislados, revisiones no fundamentadas y publicaciones sin acceso a texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Los datos extraídos se organizaron en matrices de evidencia que incluyeron año, diseño del estudio, tamaño muestral, población objetivo, dosis, duración del



tratamiento, desenlaces principales y limitaciones. La información recopilada fue analizada cualitativamente, agrupando los hallazgos según los dominios clínicos: efectos respiratorios y prevención de la displasia broncopulmonar, neuroprotección y desarrollo neurológico, impacto hemodinámico, aspectos de seguridad y controversias sobre dosis y duración. Se priorizó la coherencia entre los resultados descritos y las recomendaciones actuales de guías internacionales (European Consensus on RDS, AAP, Cochrane, y otras). Los aspectos éticos se adaptaron conforme a la normativa de citación y propiedad intelectual, citando todas las fuentes primarias y secundarias

Bases farmacológicas y fisiopatológicas del uso de cafeína

La cafeína es una metilxantina empleada de rutina en neonatos pretérmino y ejerce múltiples mecanismos de acción de relevancia clínica. En primer lugar, actúa como antagonista no selectivo de los receptores de adenosina de tipo A_1 y A_2A , lo que en el sistema nervioso central atenúa el efecto depresor de la adenosina sobre la actividad respiratoria y la vasodilatación cerebral, favoreciendo así la estimulación del centro respiratorio, el aumento de la sensibilidad periférica al CO_2 y la mejora de la contractilidad diafragmática (Schmidt et al., 2006; Yang et al., 2021). En segundo lugar, la cafeína inhibe débilmente diversas fosfodiesterasas, con el consiguiente aumento del AMP cíclico intracelular, lo que potencia vías de señalización celulares. Además, modula la movilización de calcio intracelular (por ejemplo mediante efecto sobre los canales de rianodina) y podría influir sobre la actividad de otros neurotransmisores y canales iónicos, contribuyendo a su efecto estimulante en el sistema respiratorio (Mota-rojas et al., 2023)

En recién nacidos pretérmino, la farmacocinética de la cafeína se caracteriza por una vida media prolongada, atribuible a la inmadurez del metabolismo hepático (principalmente vía CYP1A2) y de la excreción renal, lo cual permite administrar dosis única diaria de mantenimiento (Aranda & Beharry, 2020). Por otra parte, su buena biodisponibilidad oral y amplio margen terapéutico la convierten en un fármaco versátil en la unidad de cuidados intensivos neonatales (Aranda & Beharry, 2020). Más allá de su efecto estimulante sobre la respiración, se ha planteado que la cafeína ejerce efectos inmunomoduladores/antiinflamatorios a las dosis habituales, por ejemplo, se ha observado reducción de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y aumento de la citocina antiinflamatoria IL-10, lo cual podría contribuir a la protección pulmonar y neurológica del neonato (Ramos et al., 2008). No obstante,



algunos datos indican que a niveles séricos muy elevados la cafeína podría adoptar un perfil proinflamatorio, lo que subraya la importancia de no sobrepasar el rango terapéutico seguro(O'Shea et al., 2025).

Además de sus efectos respiratorios y neurológicos, la cafeína ejerce acciones fisiológicas sistémicas relevantes en el neonato pretérmino. Su efecto diurético se relaciona con el antagonismo de los receptores de adenosina a nivel renal, lo que incrementa el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción de sodio y agua, resultando en un aumento moderado del gasto urinario(Aranda & Beharry, 2020). Este fenómeno, junto con un posible incremento de la tasa metabólica basal mediado por la estimulación de la termogénesis y el metabolismo lipídico, podría explicar la ligera reducción de la ganancia ponderal temprana observada en algunos lactantes tratados con cafeína (Hussain et al., 2024)

Asimismo, al antagonizar los receptores de adenosina en el miocardio y el sistema vascular, la cafeína puede inducir un modesto aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica y media, aunque estos efectos suelen ser transitorios y clínicamente bien tolerados en el contexto neonatal (Mathusudhanan, 2025).

En conjunto, la cafeína se configura como una intervención multifacética, capaz de mejorar la ventilación espontánea, optimizar la función pulmonar, ejercer efectos neuroestimulantes y modular la respuesta inflamatoria, lo que justifica su papel central en el manejo integral del neonato pretérmino(O'Shea et al., 2025).

Prevención de la displasia broncopulmonar y mejora respiratoria

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las principales secuelas de la prematuridad extrema, resultante de la interrupción del desarrollo pulmonar normal junto con agresiones posnatales (ventilación mecánica, oxigenoterapia, inflamación). Dado que la cafeína mejora la ventilación espontánea del neonato, se ha planteado que su uso precoz podría acortar la duración de la ventilación mecánica y la exposición a hiperoxia, mitigando el daño pulmonar. Efectivamente, en el ensayo aleatorizado internacional CAP Trial (Caffeine for Apnea of Prematurity), se observó una menor incidencia de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual en el grupo tratado con cafeína (36 % frente a aproximadamente 47 % en placebo; OR ~ 0,63)(Abdel-Hady, 2015; Schmidt et al., 2006).



Un metaanálisis reciente por Elizabeth A. Oliphant y colaboradores (2024) confirmó que en neonatos muy prematuros la terapia con cafeína “probablemente” disminuye la tasa de DBP (RR 0,77; IC 95 % 0,69-0,86) con certeza moderada(Oliphant et al., 2024). Además, varios estudios observacionales han asociado la administración temprana de cafeína con desenlaces pulmonares más favorables (menor duración de ventilación, menor necesidad de oxígeno, menor incidencia de PDA tratada)(Review, 2024).

El inicio temprano o profiláctico de la cafeína en neonatos pretérmino se ha asociado con una menor necesidad de intubación y una reducción en la duración del soporte ventilatorio invasivo. Un metaanálisis de Kim y colaboradores (2015), que incluyó más de 59 000 prematuros, demostró que la administración de cafeína en las primeras 48 horas de vida se asoció con una reducción significativa del riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) en comparación con su inicio después del tercer día (OR 0.51; IC 95 % 0.46–0.57; $p < 0.001$)(Park et al., 2015).

Desde el punto de vista fisiológico, esta protección se explica porque la estimulación respiratoria temprana favorece la ventilación espontánea y permite evitar o acortar la ventilación mecánica, reduciendo así la lesión pulmonar inducida por presión y oxígeno. En coherencia con esta evidencia, las Guías Europeas de 2019 para el Manejo del Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome) recomiendan considerar la administración precoz de cafeína en todo prematuro con alto riesgo de falla respiratoria o que requiera soporte respiratorio no invasivo(Sweet et al., 2023).

Asimismo, múltiples estudios han documentado que la cafeína incrementa la tasa de éxito en la extubación hacia CPAP o ventilación no invasiva. Por ejemplo, se ha observado que su administración previa a la extubación aumenta significativamente las probabilidades de mantener al neonato sin reintubación durante las primeras 48–72 horas(Rub & Eichenwald, 2025).

Otro efecto respiratorio relevante es la reducción de los episodios de hipoxemia intermitente. Dado que las pausas de apnea y las desaturaciones repetidas generan inestabilidad en la oxigenación y estrés oxidativo pulmonar, se ha demostrado que la terapia con cafeína disminuye la frecuencia de episodios de hipoxia intermitente hacia las 35–36 semanas de edad postmenstrual, lo que podría contribuir indirectamente a una menor inflamación y daño pulmonar(Poets et al., 2015; Rhein et al.,



2014). Actualmente se investiga si dosis más altas de cafeína podrían potenciar aún más estos beneficios pulmonares, varios metaanálisis han comparado regímenes de dosis alta; definidas usualmente como 10-20 mg/kg/día de cafeína base, frente a 5 mg/kg estándar); los resultados sugieren que las dosis elevadas podrían reducir adicionalmente la incidencia de DBP y la falla de extubación, sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios y preocupaciones de seguridad, no existe aún recomendación universal de usar altas dosis de rutina(Poets et al., 2015). La evidencia GRADE de Cochrane indica con certeza moderada que las dosis altas probablemente reducen la tasa de DBP en comparación con dosis estándar, a falta de evidencia muy limitada de un aumento de efectos adversos como taquicardia. En la práctica, algunos centros individualizan la dosis según monitoreo de niveles plasmáticos para maximizar eficacia evitando toxicidad(Rhein et al., 2014).

Efectos neuroprotectores y desarrollo neurológico

La inmadurez del sistema nervioso central en los recién nacidos de extrema prematuridad los hace particularmente vulnerables a lesiones neurológicas, como la hemorragia intraventricular (HIV) y la leucomalacia periventricular, así como a déficits posteriores en el neurodesarrollo motor y cognitivo. En este contexto, ha surgido un creciente interés por el potencial rol neuroprotector de la cafeína(Schmidt et al., 2006).

Inicialmente utilizada para prevenir la hipoxia cerebral secundaria a la apnea, la cafeína ha pasado a investigarse como una intervención capaz de ofrecer beneficios directos o indirectos sobre el desarrollo neurológico, tanto a corto como a largo plazo(McPherson et al., 2022). Diversas hipótesis fisiopatológicas sustentan este efecto, incluyendo la reducción de episodios de hipoxemia intermitente, la mejoría del flujo sanguíneo cerebral, la disminución de la exposición a ventilación mecánica e inflamación sistémica, y posibles acciones neuroquímicas moduladoras a nivel de receptores de adenosina en el cerebro inmaduro (Ostrem et al., 2025).

Los primeros indicios del posible efecto neuroprotector de la cafeína provienen del ensayo aleatorizado internacional CAP. Además de mejorar la supervivencia sin displasia broncopulmonar (DBP), el seguimiento de la cohorte a los 18–21 meses de edad corregida demostró que la terapia con cafeína incrementó la tasa de supervivencia sin discapacidad neurológica significativa, en comparación con placebo(Schmidt et al., 2006). En términos específicos, los lactantes del grupo cafeína presentaron



menor incidencia de parálisis cerebral (4.4 % vs 7.3 %; OR 0.58, IC 95 % 0.39–0.87; $p = 0.009$) y menor frecuencia de retraso cognitivo moderado o grave (33.8 % vs 38.3 %; OR 0.81, IC 95 % 0.66–0.99; $p = 0.04$)(Schmidt et al., 2006).

Estos hallazgos sugieren que la cafeína podría reducir la exposición del cerebro inmaduro a episodios hipóxicos intermitentes, frecuentes en la apnea del prematuro, y así mitigar el daño neuronal durante periodos críticos del desarrollo. Dicha acción protectora probablemente sea multifactorial, involucrando la estabilización de la oxigenación cerebral, la disminución de la inflamación sistémica y la modulación de la excitabilidad neuronal(McPherson et al., 2022).

Cabe destacar que uno de los mecanismos principales por los que la cafeína protege el neurodesarrollo es indirecto, al prevenir las fluctuaciones de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral causadas por apneas y bradicardias(Poets et al., 2015). La hipoxia crónica intermitente se ha vinculado con lesión de la sustancia blanca y peores resultados cognitivos, al reducir significativamente la frecuencia de apneas, la cafeína atenuaría este factor de riesgo(Rhein et al., 2014). Adicionalmente, la ligera elevación de la presión arterial sistémica que produce puede mejorar la perfusión cerebral en límites bajos. Por otro lado, estudios de neuroimagen proponen que la cafeína puede influir en la estructura cerebral, ya que se ha descrito que los prematuros tratados muestran diferencias en el crecimiento de la sustancia blanca en resonancias magnéticas, aunque se necesita más evidencia para atribuir cambios anatómicos funcionales(Schmidt et al., 2006).

Efectos hemodinámicos y otras aplicaciones sistémicas

Un hallazgo repetido en estudios es que la cafeína se asocia con menor incidencia de ductus arterioso persistente, una complicación frecuente en prematuros extremos, las razones no están del todo dilucidadas, pero se postulan algunos mecanismos: La cafeína, al mejorar la ventilación, disminuye la necesidad de ventilación con presión positiva y altas FiO_2 , factores que contribuyen a mantener el ductus abierto(Park et al., 2015). También, como antagonista de adenosina, podría favorecer la vasoconstricción del músculo liso ductal(Abdel-Hady, 2015). En cualquier caso, menos DAP implica menos uso de fármacos como indometacina o ibuprofeno. Aunque algunos autores sugieren que la cafeína podría considerarse parte del manejo integral para cerrar el ductus en prematuros, no reemplaza a la terapéutica específica anti-DAP en casos que la requieran(Benitz, 2016).



En cuanto a la estabilidad hemodinámica, la cafeína ejerce un efecto inotrópico y cronotrópico moderado, por ello en algunos centros se aprovecha la cafeína como coadyuvante en prematuros hipotensos borderline, retrasando o evitando el uso de vasopresores, sin embargo, no hay recomendaciones formales de emplear cafeína primariamente para tratar hipotensión(O'Shea et al., 2025). Cabe señalar que la cafeína no parece comprometer la perfusión cerebral documentada por investigaciones con Doppler transcraneal no hallaron cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral tras dosis estándar(Dix et al., 2018).

Otros beneficios sistémicos atribuidos al uso de cafeína en prematuros incluyen retinopatía del prematuro, este efecto posiblemente se deba a menos exposición al oxígeno suplementario y menor fluctuaciones de saturación en los bebés tratados con cafeína, a pesar que sea de uso exclusivo para esta patología, pero este dato apoya su impacto multisistémico positivo(Kua & Lee, 2017). Respecto a la función renal tiene un efecto como diurético débil, la cafeína incrementa la diuresis y la tasa de filtración glomerular en neonatos, tampoco se han observado desequilibrios electrolíticos significativos asociados, y aunque aumenta la excreción urinaria de calcio, no se han reportado efectos clínicos adversos sobre la mineralización ósea a corto plazo(Ali et al., 2018).

Controversias actuales: Dosis, duración y seguridad

A pesar de los beneficios mencionados, existen controversias y variaciones en la práctica clínica respecto al uso óptimo de la cafeína, las principales áreas de debate incluyen la dosificación ideal, edad gestacional, momento de inicio del tratamiento, duración de este y la gestión de potenciales efectos adversos. A continuación, se discuten estas controversias a la luz de la evidencia y opiniones actuales(Rub & Eichenwald, 2025).

1. Dosificación (Estándar vs Alta): La dosis tradicional de mantenimiento de cafeína citrato en apnea del prematuro es 5 mg/kg/día, generalmente precedida de una dosis de carga de 20 mg/kg el primer día, sin embargo, varios centros han adoptado dosis de mantenimiento más elevadas (10-20 mg/kg/día) buscando reducir apnea refractaria y mejorar la ventilación, no obstante, la evidencia no es de alta calidad y surge la preocupación de efectos secundarios dosis-dependientes(Mohammed et al., 2015). Entre estos, la taquicardia es el más reportado. Otros posibles efectos dosis-dependientes son los temblores y la diuresis excesiva(Schmidt et al., 2006). Por ahora, no hay consenso unánime, algunas



guías sugieren usar dosis estándar y escalar solo si persisten apneas, mientras que en unidades con experiencia en altas dosis se emplean regímenes intensificados bajo monitoreo(Nakaoka et al., 2017). Una alternativa emergente es individualizar la dosis mediante niveles plasmáticos objetivo para asegurar eficacia con seguridad(Nakaoka et al., 2017).

2. Momento de inicio y edad gestacional: Actualmente, las guías difieren en el umbral de EG para iniciar cafeína, el consenso europeo 2019 recomienda cafeína en <32 semanas que requieran ventilación positiva, las guías británicas sugieren indicarla en todos los <30 semanas de gestación independientemente de signos clínicos, por su parte, la AAP (Academia Americana de Pediatría) en línea con expertos canadienses, plantea iniciarla en <28 semanas siempre y entre 28-32 semanas solo si el neonato necesita soporte respiratorio (CPAP o intubación)(O'Shea et al., 2025). Estas discrepancias reflejan la incertidumbre para los prematuros moderados, además algunos neonatólogos optan por observar si desarrollan apnea antes de iniciar fármaco(Storm et al., 2025). En lo que sí hay consenso es que mientras antes se administre dentro de los primeros 2-3 días de nacimiento en quienes van a requerirla, mejor serán los resultados respiratorios(Storm et al., 2025).

3. Duración del tratamiento: No existen pautas universales sobre hasta qué edad gestacional suspender la cafeína, la práctica común es mantenerla hasta que la probabilidad de apnea significativa disminuya, típicamente alrededor de las 34–36 semanas, muchos neonatólogos continúan la cafeína cuando el bebé lleva varios días sin apnea importante y ha alcanzado 34 semanas, sin embargo, algunos prematuros tardíos pueden aún presentar apnea residual, por lo que en ocasiones se extiende hasta las 37-40 semanas si los eventos persisten debido a que no hay evidencia de daño por prolongar la cafeína hasta el término si fuese necesario, salvo la posible interferencia con el sueño madurativo, tema aún por estudiar(Eichenwald, 2016).

4. Efectos secundarios y seguridad: En términos generales, la cafeína es considerada una de las intervenciones farmacológicas más seguras en neonatología, el ensayo CAP y su seguimiento a años mostraron ausencia de efectos adversos graves a corto o largo plazo atribuibles a la cafeína, no se observaron aumentos en complicaciones mayores en el grupo tratado, de hecho, varias de esas complicaciones fueron menos frecuente(Schmidt et al., 2006). Los efectos adversos comunes son generalmente transitorios y manejables, la taquicardia sinusal leve a moderada es la más típica



apareciendo poco después de la dosis y resolviendo espontáneamente, hipertensión arterial leve en algunos casos(Lodha et al., 2019). A nivel neurológico, dosis altas pueden provocar irritabilidad, temblores o hipertono transitorios, signos de estimulación del SNC(Lodha et al., 2019). Un aspecto relevante es la seguridad en dosis altas, aunque no se han visto diferencias importantes en eventos adversos mayores, sí se debe vigilar la frecuencia cardíaca y signos de sobreestimulación neurológica, se recomienda precaución especial en neonatos con cardiopatías o en aquellos concomitantemente tratados con otros estimulantes(Nakaoka et al., 2017). La literatura también sugiere monitorear niveles séricos si se usan dosis inusualmente altas o en caso de función renal/hepática comprometida, para evitar acumulación excesiva(Nakaoka et al., 2017).

RESULTADOS

La evidencia compilada en esta revisión confirma que la cafeína ha trascendido su rol tradicional para el manejo de la apnea, consolidándose como una terapia multifacética esencial en el manejo del prematuro, los beneficios en distintos órganos y sistemas abarcan desde la reducción de la DBP y la mejora del neurodesarrollo, hasta efectos favorables en la hemodinamia y otras morbilidades en neonatología(Poets et al., 2015). Pocos fármacos en el cuidado intensivo neonatal ofrecen un espectro tan amplio de impactos positivos con un perfil de seguridad tan alto(Rub & Eichenwald, 2025). Un hallazgo fundamental es la importancia de la administración temprana de cafeína, iniciarla en los primeros días de vida en prematuros de muy bajo peso se asocia consistentemente con menor incidencia de DBP, menor duración de ventilación mecánica e incluso reducción de la mortalidad neonatal en algunos análisis, lo cual, ha llevado a un cambio de paradigma de esperar a la aparición de apnea para tratar, se ha pasado a una actitud proactiva o profiláctica en los más inmaduros, anticipándose a los eventos apneicos y protegiendo al neonato desde el inicio(Park et al., 2015). Respecto a la dosis, la discusión sigue abierta, mientras las dosis estándar han demostrado eficacia notable, las dosis altas podrían optimizar ciertos desenlaces pero requieren confirmación, la ausencia de diferencias claras en efectos adversos en estudios publicados es alentadora, pero dada la heterogeneidad de criterios en la literatura, muchos clínicos se mantienen en la zona de confort de las dosis convencionales, es posible que en el futuro se adopte un enfoque personalizado monitoreando en algunos pacientes niveles séricos mientras que mantener dosis estándar en otros, por ende la tecnología de monitorización terapéutica de



fármacos podría facilitar esta individualización, aunque actualmente no es de uso rutinario para cafeína en la mayoría de centros(Sweet et al., 2023).

En cuanto a los efectos secundarios, esta revisión tranquiliza sobre la seguridad de la cafeína no se hallaron evidencias de daños permanentes atribuibles al fármaco y los efectos agudos son controlables, la monitorización básica de signos vitales y clínica suele ser suficiente, es importante educar al equipo de salud y a los padres que síntomas como temblores leves o aumento de diuresis son esperables y no peligrosos(Alhersh et al., 2020). También, si un paciente muestra taquicardia persistente o irritabilidad inusual, considerar ajustar la dosis o descartar otras causas(Nakaoka et al., 2017).

CONCLUSIÓN

La utilización de la cafeína en neonatología se ha expandido más allá de la apnea de la prematuridad, convirtiéndose en una terapia de múltiples beneficios para los recién nacidos prematuros. La evidencia actual demuestra que el tratamiento con cafeína en estos pacientes se asocia con disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar, menor necesidad y duración de ventilación mecánica, efectos neuroprotectores relevantes, impacto hemodinámico beneficioso, otros efectos sistémicos favorables. La seguridad de la cafeína en neonatos prematuros está bien establecida, sus efectos adversos comunes son generalmente leves y transitorios y no se han vinculado eventos adversos graves al uso rutinario dentro de rangos terapéuticos, esto confiere un amplio margen de confianza para su empleo extensivo en las unidades neonatales.

En conclusión, nos encontramos en una etapa en la que la cafeína se ha transformado en una terapia central en la neonatología contemporánea, con efectos beneficiosos más allá de lo inicialmente esperado. Si bien aún hay detalles por definir, las tendencias apuntan a incorporar la cafeína como parte del manejo estándar integral del prematuro, casi al mismo nivel que otras intervenciones ya consagradas. Continuar generando evidencia de calidad y compartir experiencias entre unidades neonatales ayudará a resolver las controversias restantes y asegurar que todos los recién nacidos prematuros que puedan beneficiarse de la cafeína la reciban de la manera más segura y eficaz posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abdel-Hady, H. (2015). Caffeine therapy in preterm infants. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 4(4),

81. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.81>



- Alhersh, E., Abushanab, D., Al-Shaibi, S., & Al-Badriyeh, D. (2020). Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. *Pediatric Drugs*, 22(4), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00404-4>
- Ali, E., Rockman-Greenberg, C., Moffatt, M., Narvey, M., Reed, M., & Jiang, D. (2018). Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: A cohort study. *BMC Pediatrics*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0978-6>
- Amponsah, S. K., Nartey, C. M., & Ofori, E. K. (2025). The Use of Caffeine Citrate in the Management of Neonatal Apnea in Low- and Middle-Income Countries: A Rapid Systematic Review. *Health Science Reports*, 8(3), 1–13. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70486>
- Aranda, J. V., & Beharry, K. D. (2020). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 25(6), 101183. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101183>
- Benitz, W. E. (2016). Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, 137(1), 1–14. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>
- Dix, L. M. L., van Bel, F., Baerts, W., & Lemmers, P. M. A. (2018). Effects of caffeine on the preterm brain: An observational study. *Early Human Development*, 120(February), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.03.008>
- Eichenwald, E. C. (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, 137(1), 1–7. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
- Hussain, I., Kumar, M., Ali, A., Naz, F., Khan, W. A., Salat, M. S., Rauf, S., Ambreen, G., & Hussain, K. (2024). Dose–Response Study of Caffeine on Postnatal Weight Gain in Premature Neonates—A Retrospective Cohort Study. *Dose-Response*, 22(2). <https://doi.org/10.1177/15593258241247185>
- Kua, K. P., & Lee, S. W. H. (2017). Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 180–191. <https://doi.org/10.1111/bcp.13089>
- Lodha, A., Entz, R., Synnes, A., Creighton, D., Yusuf, K., Lapointe, A., Yang, J., & Shah, P. S. (2019). Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*,



143(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1348>

- Mathusudhanan, S. P. (2025). Caffeine Therapy in Preterm Neonates: Mechanisms, Clinical Applications, and Long-term Outcomes – A Narrative Review. *Journal of Clinical Neonatology*, 14(4), 160–165. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_65_25
- McPherson, C., Lean, R. E., Cyr, P. E. P., Inder, T. E., Rogers, C. E., & Smyser, C. D. (2022). Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine. *Journal of Perinatology*, 42(5), 631–635. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01333-5>
- Mohammed, S., Nour, I., Shabaan, A. E., Shouman, B., Abdel-Hady, H., & Nasef, N. (2015). High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 174(7), 949–956. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2494-8>
- Mota-rojas, D., Villanueva-garc, D., Hern, I., Casas-alvarado, A., Dom, A., Lezama-garc, K., Miranda-cort, A., & Mart, J. (2023). *Neonate Animal Models*. 1–14.
- Nakaoka, S., Kawasaki, Y., Inomata, S., Makimoto, M., & Yoshida, T. (2017). Caffeine Toxicity in a Preterm Neonate. *Pediatrics and Neonatology*, 58(4), 380–381. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.001>
- O’Shea, M., Butler, L., Holohan, S., Healy, K., O’Farrell, R., Shamit, A., Cusack, R., Elhadi, M., Lynch, S., Gilcrest, M., Semberova, J., Branagan, A., O’Dea, M. I., Duddy, P., Ambalavanan, N., Allegaert, K., Bearer, C. F., Meehan, J., & Molloy, E. J. (2025). Caffeine and preterm infants: multiorgan effects and therapeutic creep: scope to optimise dose and timing. *Pediatric Research*, March 2024, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04066-1>
- Oliphant, E. A., Hanning, S. M., McKinlay, C. J. D., & Alsweiler, J. M. (2024). Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 44(6), 785–801. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-01939-x>
- Ostrem, B. E. L., Odell, E., Grelli, K. N., Kramer, K., Chan, N., Jiang, F., Xu, D., Barkovich, A. J., Barkovich, M. J., Ferriero, D. M., & Gano, D. (2025). Cumulative caffeine exposure predicts neurodevelopmental outcomes in premature infants. *Pediatric Research*, August, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04387-1>



- Park, H. W., Lim, G., Chung, S. H., Chung, S., Kim, K. S., & Kim, S. N. (2015). Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 30(12), 1828–1835. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828>
- Poets, C. F., Roberts, R. S., Schmidt, B., Whyte, R. K., Asztalos, E. V., Bader, D., Bairam, A., Moddemann, D., Peliowski, A., Rabi, Y., Solimano, A., Nelson, H., Shah, P., Brown, L., Wenger, L., Frye, S., Imbesi, F., Kelly, E., D’Ilario, J., ... Gent, B. (2015). Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(6), 595–603. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8841>
- Ramos, N. T., Bullard, C. D., & Barnum, R. S. (2008). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.051.Correlation>
- Review, S. (2024). Erratum: Early versus Late Caffeine Therapy Administration in Preterm Neonates: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis (Neonatology. (2024) 121: 1 (7–16) DOI: 10.1159/000534497). *Neonatology*, 121(4), 536. <https://doi.org/10.1159/000538725>
- Rhein, L. M., Dobson, N. R., Darnall, R. A., Corwin, M. J., Heeren, T. C., Poets, C. F., McEntire, B. L., & Hunt, C. E. (2014). Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 168(3), 250–257. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4371>
- Rub, D. M., & Eichenwald, E. C. (2025). What is the Role of Caffeine in the Management of Preterm Infants? *Current Treatment Options in Pediatrics*, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40746-025-00329-5>
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., & Tin, W. (2006). Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, 354(20), 2112–2121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054065>
- Storm, K. K., Flint, R. B., Onland, W., Van Kaam, A. H., Reiss, I. K. M., Hutten, G. J., & Simons, S. H. P. (2025). Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity: Single-Center Study on Dosing



Practices and Perceived Effectiveness. *Neonatology*, 122(3), 290–301.

<https://doi.org/10.1159/000543074>

Sweet, D. G., Carnielli, V. P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E., Te Pas, A., Plavka, R., Roehr, C. C., Saugstad, O. D., Simeoni, U., Speer, C. P., Vento, M., Visser, G. H. A., & Halliday, H. L. (2023). European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, 120(1), 3–23. <https://doi.org/10.1159/000528914>

Yang, L., Yu, X., Zhang, Y., Liu, N., Xue, X., & Fu, J. (2021). Encephalopathy in Preterm Infants: Advances in Neuroprotection With Caffeine. *Frontiers in Pediatrics*, 9(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.724161>

