

Apnea en los niños prematuros

(Apnea in premature infants)

Pedro Juan Cullen Benítez*

RESUMEN

La apnea en los niños prematuros es un problema frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos y es un evento fisiopatológico complejo, que aún precisa de investigación para comprenderlo cabalmente. Es de carácter multifactorial ya que incluye desde factores genéticos hasta problemas de índole diversa que la pueden precipitar. Su tratamiento consiste en medidas no farmacológicas sencillas y metilxantinas que han probado ser lo más efectivo.

Palabras clave: Apnea del prematuro, bradicardia, metilxantinas, estimulación kinestésica.

SUMMARY

The apnea of the preterm infant is one of the most common problems in the neonatal intensive care unit and has a complex physiopathology still not well understood. It has a multifactorial origin including genetic factors but there are problems that can clearly activate it. The treatment consists of non-pharmacologic measures and methylxantines that have proven wide effectiveness.

Key words: Preterm apnea, bradycardia, methylxantines, kinesthetic stimulation.

DEFINICIONES

La definición de apnea ha sido motivo de controversia y aún no hay un consenso cabal, lo que ha motivado divergencias en la atención de estos niños en diferentes centros hospitalarios.

Un estudio en diez hospitales para conocer las discrepancias acerca de la frecuencia de apnea mostró que había una amplia diferencia en 534 neonatos de 33 a 35 semanas de gestación, variando este diagnóstico entre 25 y 76%.¹

La disparidad en estos centros hospitalarios motivó el interés por conocer lo que acontece en el hospital; fue así que empecé por revisar la definición de apnea neonatal, definida ampliamente como la ausencia de respiración en un neonato por 20 segundos o más, o bien, simplemente la ausencia de respiración acompañada de bradicardia y cianosis.

A este respecto, se sabe que una pausa respiratoria de menos de 10 segundos, rara vez se acompaña

de bradicardia o cianosis en los neonatos.¹ También se conoce que la llamada apnea del prematuro (ADP) es una condición que sucede antes de la semana 37 de la gestación y en aquellos neonatos en los que se haya descartado la posibilidad de sepsis o asfixia. También es de conocimiento común que la apnea en los niños acontece cuando cesa la respiración por 20 segundos o más, o bien, de cualquier duración siempre y cuando se acompañe de bradicardia, cianosis, palidez o hipotonía marcada, en aquellos pacientes de más de 37 semanas de gestación.²

Las respiraciones periódicas (RP), que suelen confundirse con apnea, son ciclos respiratorios de 10 a 15 segundos de duración, interrumpidos por pausas de al menos 3 segundos. En cuanto a las respiraciones periódicas, éstas comparten algunas características de los niños con apnea; ambas condiciones van reduciendo su frecuencia conforme avanza la edad de gestación, corregida y mejoran con la teofilina; en ambas circunstancias puede haber disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente antes de iniciar ésta, y también pueden ser precedidas de obstrucción parcial o total de la faringe, pero hay diferencias importantes con relación a las RP, ya que siempre son autolimitadas, pues la ventilación del niño está presente. Además,

* Pediatra Neonatólogo. Hospital Ángeles de las Lomas.

en los niños con apnea se observan movimientos de deglución durante las pausas respiratorias, lo que no acontece en las RP.³

Por otra parte, el síndrome de muerte súbita infantil (SIDS) es el que acontece en un menor de un año, sin que la causa haya sido determinada, aun después de haber practicado una autopsia y haber hecho una amplia investigación clínica. A su lado de éstos eventos clínicos, es conveniente mencionar que hay eventos aparentemente amenazantes de la vida (ALTE, por sus siglas en inglés: *apparent life threatening event*); esta condición clínica es un «episodio aterrador» en el que la apnea, el cambio de coloración (cianosis o palidez) y la hipotonía están presentes.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La apnea del prematuro afecta al 70% de los recién nacidos con menos de 35 semanas de gestación (SDG).⁵ La incidencia es inversamente proporcional a la edad de gestación del neonato, por lo que la frecuencia disminuye conforme el bebé se acerca a las 37 semanas de gestación corregidas.⁶

ETIOLOGÍA

El origen de la apnea en niños prematuros es de carácter multifactorial, ya que se puede deber a factores de origen genético o de índole ambiental, que contribuyen a su presencia y al grado de severidad. Entre los diversos factores que determinan la apnea hay evidencias que hacen suponer que existe un componente hereditario. A este respecto, en un estudio en niños nacidos de embarazos múltiples se encontró una concordancia de 67% en aquellos pacientes dicigotos y de 87% en monocigotos, siendo esta concordancia mayor en los monocigotos del sexo masculino. Por otra parte, también en gemelos dicigotos se ha encontrado una mayor correlación (0.70) en aquellos dicigotos de sexo opuesto que en los del mismo sexo, y de éstos se ha encontrado que la correlación mayor ocurre en los de sexo masculino que los de sexo femenino (0.42 y 0.25, respectivamente). Esto parece sugerir que hay cierta regulación epigenética durante el desarrollo de los niños, lo que aumenta la susceptibilidad a la ADP en aquéllos de sexo masculino.^{7,8} En este último estudio, los autores encontraron que entre los factores perinatales de índole ambiental son la prematuridad, el nacimiento por cesárea y concepción por reproducción asistida, siendo la primera de ellas la más importante.⁷

Después del nacimiento son muchas las alteraciones y las enfermedades que contribuyen como factores de

riesgo a la ADP; entre éstas, cabe mencionar las malformaciones intracraneales como las hemorragias, la hipoxia e incluso la depresión neonatal transitoria que pueden desencadenar episodios de apneas o apneas prolongadas. Las infecciones virales, particularmente por el virus sincitial respiratorio (VSR) y las bacteremias, pueden precipitar las apneas sobre todo si hay meningitis concomitante en casos de bacteremia. La anemia es un importante factor de riesgo y se sabe que las transfusiones disminuyen su incidencia. También las manifestaciones de origen metabólico como hipoglucemia y desequilibrios electrolíticos aumentan la susceptibilidad para padecer de apnea; de igual manera sucede con algunos medicamentos opiáceos y con aquellos que reducen la función muscular como el magnesio y las prostaglandinas E1 (utilizadas para mantener el conducto arterioso abierto).⁹

En el mismo sentido, se ha atribuido como causante de apnea al reflujo gastroesofágico (RGE), aunque nunca se ha demostrado pero frecuentemente coexisten. Por otra parte, un estudio en 119 neonatos con un peso menor de 1,500 g al nacer, se encontró que sólo 1% de los episodios de reflujo estuvieron asociados a la apnea y ésta no aumentó en frecuencia o intensidad con los eventos de reflujo, por lo que los autores concluyeron que no existe alguna relación con el RGE y la apnea, ni tampoco exagera las desaturaciones o las bradicardias.¹⁰

CLASIFICACIÓN

La apnea del prematuro tiene una frágil clasificación ante una compleja circunstancia clínica, basada en la presencia o ausencia del esfuerzo respiratorio de los niños, a saber: obstructiva, central y/o mixta. La apnea obstructiva es aquella en la que una obstrucción de la vía aérea impide la respiración, pero sí hay un estímulo nervioso para la respiración y se aprecia un esfuerzo respiratorio pero insuficiente. La apnea central es aquella en la que no existe estímulo nervioso que accione los músculos respiratorios, y por lo tanto, no hay respiración. La apnea mixta es aquella que es de naturaleza obstructiva y después se hace central, como cuando el paciente tiene una mala postura del cuello que obstruye parcialmente su vía aérea, en tal caso el paciente hace primero un mayor esfuerzo respiratorio y después cesa la respiración.¹¹ Sin embargo, hay evidencia de que aun en la apnea central existe una obstrucción de vías aéreas por el relajamiento pasivo de las mismas, desde el primer segundo de iniciada la apnea; lo que aún no está claro es si la obstrucción es siempre previa al cese de la respiración o como consecuencia de éste.¹²

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que se producen apneas en los prematuros son complejos y hasta la fecha hay muchos aspectos que no se entienden. Hay tres aspectos básicos que contribuyen a la apnea del niño prematuro (Figura 7): una respuesta reducida a la hipercapnia, el aumento de reflejos inhibitorios y la depresión hipóxica. La respuesta reducida a la hipercapnia se debe a un aumento en los neurotransmisores inhibitorios como GABA y la adenosina por lo que, según parece, son regulados a la alza en la mayoría de los prematuros, pues al aumentar el CO₂ en la sangre aumenta la frecuencia respiratoria y el volumen corriente, pero lo primero no ocurre en los prematuros, por lo que tienen respiraciones prolongadas reduciendo entonces el volumen minuto. Los reflejos inhibitorios en los prematuros se encuentran aumentados presuntamente por una falta de conexiones sinápticas, arborización dendrítica y una pobre mielinización; sin embargo, ante la presencia de hipercapnia o hipoxia puede haber una inhibición en los músculos implicados en la respiración superior, lo que bloquea la vía aérea al estarse moviendo el diafragma o puede ocurrir un espasmo laríngeo. La depresión hipóxica acontece al haber hipoxemia y bradicardia (atribuible a la estimulación de los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos), lo que puede causar bradicardia y

descenso de la presión arterial con reducción del flujo sanguíneo cerebral, debido a la autorregulación del flujo en el cerebro.³

Recientemente se ha planteado que la ADP es un trastorno del desarrollo del sueño, este concepto se acepta dado que hay en el niño cierta inmadurez del tallo cerebral, aunque nada sugiere que los prematuros «sanos» tengan un déficit mayor en el control de su respiración.

El hecho de que la incidencia de apnea sea más frecuente en la segunda y tercera semana de vida más que en la primera, sugiere que puede estar involucrada en su fisiopatología una fatiga del diafragma.¹³

MONITORIZACIÓN

El diagnóstico de apnea en los prematuros es clínico, pero cuando ésta se presenta o cuando hay algún riesgo, el paciente debe monitorizarse para identificar los episodios de apnea y atenderlos cuanto antes. Se recomienda que estos pacientes pediátricos estén conectados a un equipo de electrocardiograma continuo y con un oxímetro de pulso, y de ser posible, a un monitor cardiorespiratorio por impedancia; es en este último donde es posible detectar la ausencia de movimiento torácico, por lo que no detectará las apneas obstructivas.

Con estos instrumentos se pueden identificar más fácilmente en estos niños el tipo de apnea y es posible

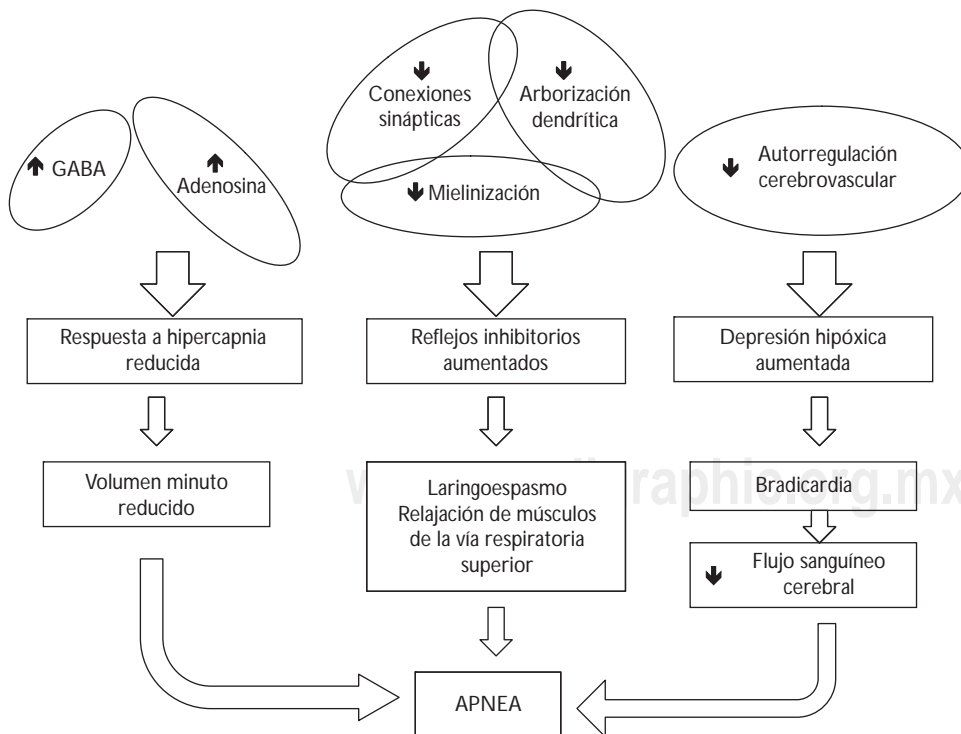


Figura 1. Fisiopatología de la apnea del prematuro.

diferenciarla de las pausas respiratorias que no causan bradicardia ni desaturación y, por lo tanto, no requieren tratamiento. Aunque el uso del polígrafo puede facilitar el diagnóstico y ser más objetivo acerca de la severidad de los episodios de apnea, éste no se recomienda de manera rutinaria.¹⁴

TRATAMIENTO

La apnea del prematuro se puede tratar sin medidas farmacológicas, tanto para prevenir los episodios de apnea, como para tratarlos. En cuanto a la estimulación táctil suele ser la más común de las medidas adoptadas, pero es conveniente observar que al mantener al paciente en movimiento reduce el tiempo de apnea. Esta observación ha despertado el interés por colocar dispositivos mecánicos, que mantengan una estimulación de movimiento en el paciente, lo que se conoce como estimulación kinestésica.

Con esta terapia se ha estudiado ampliamente su empleo como método preventivo, sin embargo, un estudio de metaanálisis señala que el manejo de los pacientes con este tipo de terapia no tiene una utilidad que justifique su empleo.¹⁵ Por otra parte, los estudios para la apnea con estimulación kinestésica informan obtener resultados limitados y sólo en uno se informa haber reducido en 25% y en otro se demostró una reducción en el tiempo de la apnea con bradicardia; pero tampoco es una evidencia suficiente para recomendarla de manera rutinaria.¹⁶ Finalmente, al comparar la estimulación kinestésica con las metilxantinas en un estudio aleatorio, se encontró que estas últimas son más benéficas, y sin que haya diferencias importantes en cuanto efectos adversos.¹⁷

La ventilación de las vías aéreas con presión positiva continua (CPAP) es un recurso seguro y efectivo para evitar terapias invasivas como la intubación endotraqueal. El CPAP nasal evita el colapso de la vía aérea superior e incrementa la capacidad residual funcional (CRF) con lo que se estimula al centro respiratorio por el reflejo de Hering Breuer. Se aplica habitualmente de cinco a seis centímetros de agua a presión y debe tenerse en cuenta el riesgo de barotrauma, irritación nasal y distensión abdominal.¹⁸

Los medicamentos usados para tratamiento de ADP son el doxopram y las metilxantinas. A este respecto Eyal,¹⁹ en 1985 encontró una mayor efectividad con el empleo de doxopram *vs* aminofilina, pero esta ventaja se limita sólo a las primeras 48 horas. Por otro lado, se informa por estudios de Cochrane,²⁰ que involucraron 4 protocolos y 91 pacientes, dando a conocer que no hay diferencia entre usar doxopram o metilxantinas en estos niños.

A este respecto, es conveniente mencionar que actualmente las metilxantinas más usadas son la cafeína y la teofilina: la aminofilina que contiene 85% de teofilina y 15% de etilendiamina es administrada por vía intravenosa (IV), la dosis IV es 20% mayor que la teofilina administrada por vía oral.

Por otro lado, las metilxantinas actúan inhibiendo la adenosina, por lo que evitan la inhibición que produce esta adenina en los centros respiratorios, logrando una disminución de su efecto depresivo con relación al oxígeno respirado y aumentando la sensibilidad al CO₂, de la actividad diafragmática y del volumen minuto. Es conveniente mencionar que las metilxantinas pueden causar arritmias cardíacas, crisis convulsivas, aumento del consumo de oxígeno e intolerancia de la vía bucal.¹⁰

Estudios recientes indican que entre las metilxantinas, la cafeína tiene un mejor efecto a largo plazo con menos toxicidad. Un estudio multicéntrico aleatorizado con más de 2,000 niños prematuros de 500 a 1,250 g al nacer, en el que se comparó el efecto de la cafeína contra un placebo, ya sea para prevenir apneas o para facilitar la extubación del neonato, mostró que a mediano plazo la cafeína reduce la necesidad de ventilación mecánica (VC), disminuye la incidencia de la persistencia del conducto arterioso (PCA) y de la displasia broncopulmonar (DBP);¹⁹ sin embargo, con este fármaco no se benefician por igual todos los pacientes, pues aquellos que se encontraban con ventilación al iniciar el tratamiento con cafeína parecen tener más beneficios neurológicos, además de que el inicio temprano de la cafeína se encontró asociado a menor tiempo de ventilación mecánica.²⁰

A partir de este mismo estudio se dio el seguimiento de 1,869 niños por 21 meses y se encontró que aquellos que recibieron cafeína tuvieron mejor sobrevida sin que tuviesen alguna discapacidad. En ellos, se valoró su desarrollo mental mediante la prueba Bayley que registró una evolución dentro de lo normal, cabe destacar que también hubo menos niños con retinopatía del prematuro (ROP). Estos resultados no son atribuibles directamente a la cafeína, sino a la menor necesidad de ventilación mecánica.²¹

En este mismo estudio se hizo después un análisis del costo-beneficio, encontrando que el costo medio de la atención de los niños que recibieron cafeína fue significativamente menor que el de aquellos neonatos tratados con placebo.²² La dosis de impregnación recomendada para la cafeína es de 20 mg/kg de citrato de cafeína y la dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg por día y se recomienda que durante el tratamiento se hagan mediciones periódicas de la concentración de cafeína.²⁰

Es oportuno mencionar que recientemente se ha informado de la odoterapia empleando vainilla, pero su

eficacia es aún cuestionable. Al menos un estudio en Francia mostró que los neonatos con apneas, a pesar de tener tratamiento con doxopram o metilxantinas, si reciben inicialmente estimulación olfatoria con vainilla, disminuyen la frecuencia de apneas en 36% y de ellos, las apneas graves (con bradicardias por debajo de 70 por minuto) disminuyeron hasta 45%.²²

PRONÓSTICO

El pronóstico de apnea en los niños prematuros es incierto, pues los estudios son contradictorios. Otros informes mencionan desde hace ya más de una década que la apnea del prematuro junto con la enterocolitis necrotizante, la enfermedad pulmonar crónica y anomalías congénitas cerebrales tienen consecuencias de largo plazo en las habilidades cognitivas y las respuestas neuropsicológicas.²³

APNEA DEL PREMATURO Y SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA EN LACTANTES

Mucho se ha especulado sobre la relación entre la apnea del prematuro y el síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS). En 1988 se realizó un estudio en el que se monitorizó en casa a 1,079 lactantes documentando 718,000 horas de monitoreo; se informó que dentro de los umbrales ordinariamente acontecen en los neonatos, las apneas moderadas y extremas (aquellas con más de 30 segundos de duración y bradicardia por debajo de 60 por más de 10 segundos) ocurren en los niños neonatos, sin embargo, en los prematuros hasta de 43 SDG (corregidas) tuvieron más de estos eventos, comparado con la frecuencia en los niños de término sanos.²⁴ Cabe agregar que los prematuros de 24 a 28 SDG registran la ocurrencia del SIDS a las 45.8 SDG corregidas, en promedio, comparado con 52.3 SDG corregidas en los neonatos a término, lo que es ulterior a la incidencia de apneas y apneas extremas que se informan.²⁵

En los últimos años hubo un incremento de venta de monitores de apnea que funcionan registrando el movimiento torácico de los bebés y alertando a los padres cuando este movimiento cesa por cierto lapso de tiempo. También debido a que el empleo de monitores no permite prevenir el SIDS, la Academia Americana de Pediatría ha hecho las siguientes recomendaciones para el uso de monitores en el hogar:

1. No se debe recomendar el empleo de este tipo de monitor en el hogar para prevenir SIDS.
2. La monitorización en el hogar puede ser sugerida en casos de niños prematuros que tienen un alto riesgo de

apneas, bradicardias o hipoxias, pero la recomendación debe limitarse hasta las de 43 semanas de edad postnatal o cuando cesen los episodios de apnea extrema.

3. También se recomienda en pacientes con traqueostomía, con ventilación mecánica, o en aquéllos con una vía aérea inestable y que tengan una condición clínica que afecte su respiración, o bien, con enfermedades pulmonares crónicas sintomáticas.
4. De haber un monitor de éstos en el hogar, debe tener una grabadora para registrar los eventos.
5. Los padres deben saber que estos monitores no han mostrado utilidad alguna para prevenir el SIDS.
6. Los pediatras deben promover el uso de las medidas aprobadas para prevenir SIDS como la posición supina al dormir, que sean lugares de la casa seguros para dormir y evitar la exposición del niño a humo del tabaco.⁴

Referencias

1. Dudell GG, Stoll B. *Respiratory tract disorders*. En: Kleigman RM, Behrman R, Jenson HB, Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2007: 729-30.
2. National Institutes of Health, Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics* 1987; 79: 292-9.
3. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Pathophysiologic mechanisms underlying apnea of prematurity. *Neoreviews* 2002; 3: e59.
4. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF, Engle WA, Kanto WP, Martin GI et al. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 2003; 111: 914-7.
5. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies. *Aust Pediatr J* 1981; 17: 273-6.
6. Bakewell-Sachs S, Medoff-Cooper B, Escobar GJ, Silber JH, Lorch SA. Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics* 2009; 123(5). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/5/e878
7. Bloch-Salisbury E, Hua HM, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Palydavar D. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics* 2010; 126: e779-87.
8. Petronis A. Epigenetics and twins: three variations on the theme. *Trends Genet* 2006; 22: 347-50.
9. Baird TM, Martin RJ, Jalal M, Abu-Shaweesh. Clinical associations, treatment, and outcome of apnea of prematurity. *Neoreviews* 2002; 3: 66.
10. Di Fiore JM, Arko M, EHITEHOUSE M, Kimball A, Martin RJ. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 118: 1059-63.
11. Sale SM. Neonatal apnea. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 323-36.
12. Lemke RP, Idiong N, Al-Saedi S, Kwiatkowski K, Cates DB, Rigatto H. Evidence of a critical period of airway instability during central apneas in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 470-4.
13. Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med* 2010; 11: 701-7.
14. Thompson MW, Hunt CE. *Control of breathing: development, apnea of prematurity, apparent life-threatening events, sudden infant death syndrome*. In: McDonald MG, Mullet MD, Seshia MK.

- Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 535-52.
15. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in premature infants. *Cochrane Database of Systematic Review* 2002; (2): CD000373.
 16. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999; (1): CD000499.
 17. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus methylxanthine for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998 (2): CD000502.
 18. Reyes-Torres R, Cordero-González G, Álvarez-Peña I. Apnea de la prematuridad. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22: 279-89.
 19. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-21.
 20. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha Sunil, Tin W. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010; 156: 382-7.
 21. Dukhovny D, Lorch SA, Schmidt B, Doyle LW, Kok JH, Roberts RS, Kamholz KL, WenYang NW, Zupancic JAF. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics* 2011; 127: e146-55.
 22. Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics* 2005; 115: 83-8.
 23. Taylor HG, Schatschneider C, Hack M. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 205-6.
 24. Hoffman HJ, Damus K, Hillman L, Kongrad E, Risk factors for SIDS. Results of the National Institutes of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study. *Ann NY Acad Sci* 1988; 533: 13-30.
 25. Mayor NH, Hoffman HJ. Prematurity, sudden infant death syndrome and age of death. *Pediatrics* 1995; 96: 464-71.

Correspondencia:

Pedro Juan Cullen Benítez
 Av. Vialidad de la Barranca s/n, Consultorio 360,
 Col. Valle de las Palmas,
 Huixquilucan, Estado de México.
 Teléfono: 5246 9401
 E-mail: pjuancb@gmail.com