

Artículo de Revisión

APNEA NEONATAL

Dr. Mauro De la O Vizcarra

Teniente Coronel Medico Cirujano Retirado
 Médico Pediatra, Escuela Médico Militar, Escuela Militar de Graduados de Sanidad
 Fellow, American Academy of Pediatrics
 Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica
 Director e Instructor de cursos PALS, STABLE, REANIMACION NEONATAL, APLS, RCP y DEA
 Presidente de la Sociedad Mexicana de Médicos Militares Pediatras "Jesús Lozoya Solís"

Aceptado julio 2007

INTRODUCCION

La Academia Americana de Pediatría define la apnea neonatal como el cese de los movimientos respiratorios por más de 20 segundos, o episodios menores asociados con bradicardia, cianosis o palidez (Nelson 1978)¹. Estás apneas deben diferenciarse de la respiración periódica, en la cual las pausas respiratorias se alternan en forma cíclica con movimientos respiratorios y no se asocian ni con bradicardia (< 100 latidos por minuto) ni con caída significativa de la saturación de hemoglobina (<80%).

La incidencia y la severidad de la apnea idiopática están inversamente relacionadas con la edad gestacional; según algunas series, se presenta en 25% de los neonatos que pesan menos de 2500 g y hasta en 84% al 100% de aquellos que pesan menos de 1000 g. Aparece en general después del primer día y antes del séptimo día de nacido².

Cuadro 1
 Términos MESH

- Apnea
- Infant, Newborn
- Infant, Premature
- Hyperoxia
- Hypercapnia
- Sleep, REM
- Bradycardia
- Xanthines
- Caffeine
- Theophylline

CLASIFICACION

La apnea puede ser clasificada como obstrutiva (10-20%), central (10-55%) o mixta (33-71%), de acuerdo con la presencia o ausencia de obstrucción^{3,4}.

Las apneas centrales son aquellas en las cuales los esfuerzos respiratorios, generalmente medidos por la actividad diafragmática o movimientos abdominales o torácicos, se encuentran totalmente ausentes.

Las apneas obstrutivas son aquellas en las que el flujo de aire (medido generalmente a nivel nasal) está ausente, pero los esfuerzos respiratorios están presentes desde le principio hasta el final de la apnea, son las menos comunes y generalmente de corta duración. Las apneas mixtas, son las más comunes y se caracterizan por tener un componente central y obstrutivo. Entre más duración tenga la apnea lo más probable es que se trate de una apnea tipo mixta.

El Dr. Lemke y cols.⁵ en su laboratorio encontraron que cuando se amplifica la señal de flujo respiratorio durante las apneas centrales, se detectan pequeñas oscilaciones que equivalen a la transmisión de los latidos cardiacos a través de la vía aérea, estas oscilaciones cardiacas desaparecen cuando la vía aérea está obstruida.

Basados en esta técnica, clasifican a las apneas en: Centrales, cuando las oscilaciones cardiacas están presentes en todo lo largo de la duración de la apnea; obstrutivas, las oscilaciones están completamente ausentes y Mixtas, las oscilaciones están presentes en solo una parte de la apnea.

Dado que este nuevo método refleja la condición real de la vía aérea y no ya una respuesta distante a la obstrucción, como lo hace el método tradicional, el nuevo método es mucho más preciso para definir obstrucción. Otra ventaja es que permite definir exactamente el momento del cierre de la vía aérea y de esta manera poder definir con más precisión la progresión de las apneas mixtas. Así se confirma que la inhibición central de la respiración siempre precede al estrechamiento u obstrucción de la vía aérea.

Con este nuevo método, las apneas mixtas se subclasifican en Activas, si la obstrucción de la vía aérea esta acompañada de movimientos respiratorios, y en Pasivas si no lo esta. La presencia de apneas mixtas con obstrucción pasivas podría explicar la falta de respuesta clínica que se observa ocasionalmente con los estimulantes respiratorios como la teofilina, cafeína o aún doxapram.

ETIOPATOGENIA

El control fisiológico de la respiración no está del todo desarrollado en el prematuro y esto lo predispone a la apnea. La *inmadurez del centro respiratorio* se ha aceptado tradicionalmente como un elemento clave en la patogénesis de la apnea del prematuro. No se sabe si ella se debe a una verdadera inmadurez de las conexiones sinápticas de las neuronas respiratorias en el tronco encefálico, o si esta indirectamente relacionada con los neurotransmisores y neuromoduladores respiratorio.

Hay 4 elementos en el control de la respiración del recién nacido que juegan un papel fundamental en esta llamada "inmadurez central" y en el desarrollo de las apneas. Dichos elementos son:

- La inmadurez de los quimiorreceptores
- La hipoxemia
- Los reflejos pulmonares y de las vías aéreas
- El estado de sueño

El ritmo base de la respiración se establece mediante el control alterno de neuronas inspiratorias y espiratorias durante cada ciclo respiratorio. Este ritmo depende de manera fundamental de los impulsos aferentes desde la corteza cerebral y de los órganos sensoriales periféricos (piel, pulmones, etc.), sobre todo a través del vago. De ahí que la mielinización incompleta de éste, arborización dendrítica inmadura y niveles disminuidos de los neurotransmisores cerebrales impiden que el centro del control respiratorio del prematuro reciba estímulos adecuados. Su respuesta a la disminución de la PaO_2 es paradójica; después de un breve periodo de hiperventilación, aparece una respiración periódica seguida de depresión respiratoria y en algunos casos de apnea. La hiperoxia también deprime la ventilación del prematuro. Se sabe también, que el centro respiratorio no reacciona igual en el neonato que como lo hace en el adulto cuando se incrementa la PaCO_2 , y que durante la hipoxemia se deprime aún más esta respuesta.

La *hipoxemia* se considera actualmente como un factor desencadenante de mucha importancia en la apnea del prematuro. Es bien conocido que la hipoxia induce respiraciones periódicas y apnea.

También se sabe que los prematuros que respiran en forma periódica están más hipoxémicos que los prematuros que respiran en forma regular. Como sabemos, la hipoxia deprime la respuesta ventilatoria al CO_2 , lo que predispone a estos prematuros a la apnea y a las respiraciones periódicas, lo cual se agrava cuando la PaCO_2 disminuye después de un periodo de hiperventilación.

Otros factores neurógenos que pueden contribuir a la apnea son cierto tipo de estimulaciones de la laringe y epiglotis (a través del nervio laríngeo superior), cara y nasofaringe (a través del trigémino); de los receptores "J" sensibles al edema pulmonar (en caso de enfermedad de membranas hialinas, neumonía, persistencia del conducto arterioso) y de los receptores de estiramiento en los pulmones (a través del vago). Los reflejos que se originan en las vías aéreas superiores juegan un papel muy importante, tanto al comienzo como en la terminación de la apnea. Algunos ejemplos son:

- Apnea que se produce con la estimulación mecánica de la faringe, que resulta cuando uno aspira o pasa una sonda oro o nasogástrica.
- Apnea refleja que se produce por estimulación de los quimiorreceptores laríngeos secundaria a la regurgitación gástrica
- Apnea refleja que se produce al estimular los receptores de temperatura, ubicados en el área trigémina, cuando uno aplica O_2 frío en la cara del prematuro.

Se ha demostrado mayor frecuencia de apnea durante el periodo REM (de movimientos rápidos de los ojos) del sueño, al parecer porque se inhiben los músculos intercostales, y dejan que la respiración dependa en exclusiva del diafragma, el cual puede llegar a fatigarse.

La bradicardia tal vez se manifiesta a través de un mecanismo reflejo⁶. La relación entre apnea neonatal, bradicardia y desaturación es compleja. En la mayoría de tales eventos, la apnea o hipoventilación (posiblemente acompañado de bajo volumen pulmonar) es el evento inicial, causando baja saturación de oxígeno, lo cual ocasiona bradicardia refleja, (Fig. 1).

Las causas más frecuentes de apnea neonatal se muestran en el cuadro 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lo característico es la suspensión de los movimientos respiratorios superior a 20 segundos, o de menos tiempo pero acompañada de: bradicardia (menos de 100 latidos por minuto), cianosis generalizada (saturación de $\text{O}_2 < 80\%$) y palidez⁷. La presencia de apnea en las primeras 24 horas de vida se considera como *secundaria* a una enfermedad, nunca como fisiológica o de la prematuridad.

**Disminución del esfuerzo respiratorio
Deterioro de la función pulmonar**

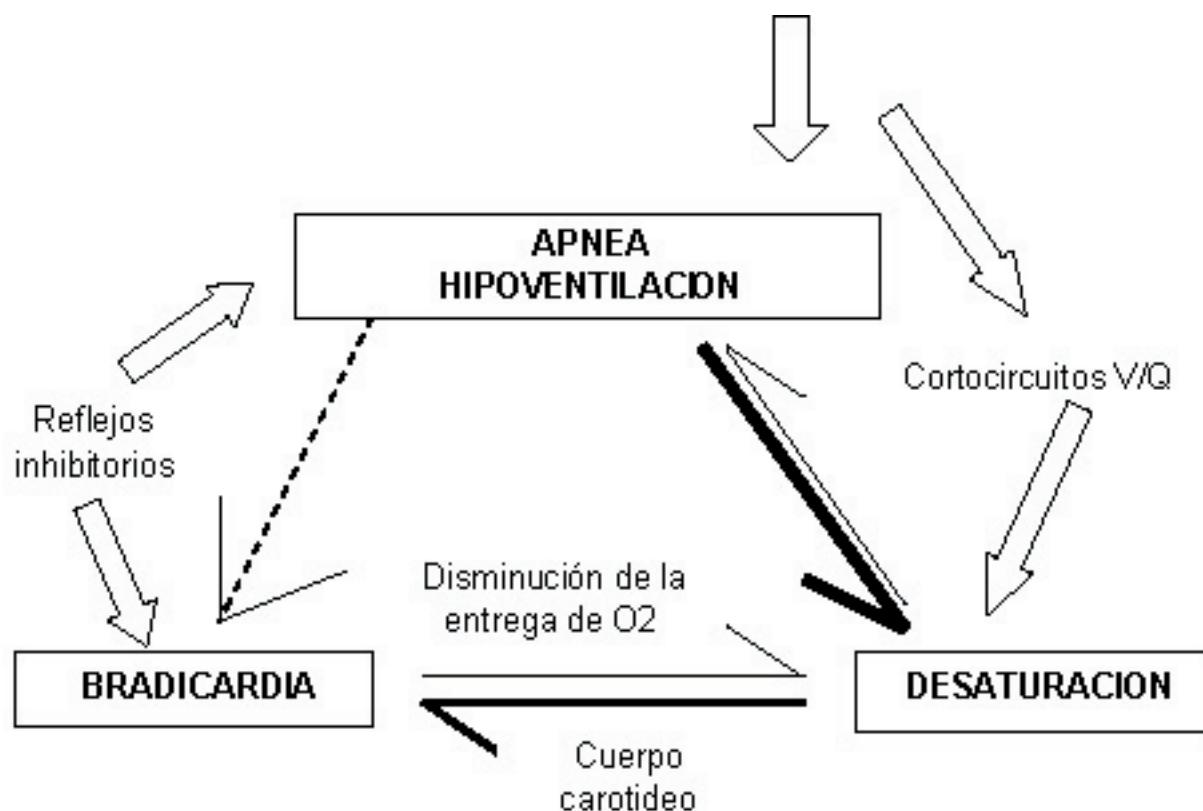


Figura 1. Panorama del probable mecanismo de cómo la apnea y la hipoventilación en el recién nacido pretérmino ventilado o con respiración espontánea, pueden precipitar bradicardia, desaturación o una combinación de ambos

Todo el tiempo ha de sospecharse sepsis en el diagnóstico diferencial de la apnea neonatal, hasta no demostrar lo contrario.

La apnea como parte de un trastorno convulsivo o como la convulsión misma, suele acompañarse de otras manifestaciones neurológicas anormales en el neonato, como las convulsiones sutiles.

Si bien la apnea puede ser consecuencia de la inmadurez fisiológica del prematuro, nunca es un trastorno benigno, por lo que siempre requiere evaluación diagnóstica completa para investigar la causa subyacente.

La apnea como parte de un trastorno convulsivo o como la convulsión misma, suele acompañarse de otras manifestaciones neurológicas anormales en el neonato, como las convulsiones sutiles.

Si bien la apnea puede ser consecuencia de la inmadurez fisiológica del prematuro, nunca es un trastorno benigno, por lo que siempre requiere evaluación diagnóstica completa para investigar la causa subyacente.

TRATAMIENTO

Se encamina a restaurar el reflejo respiratorio, ya sea para estimular o corregir las causas que lo inhiben. (Cuadro 3)

DESCRIPCIÓN DEL ESQUEMA DE TOMA DE DECISIONES

En cuanto se descubre un *neonato en apnea*, lo primero que debe hacerse es *restaurar la ventilación* (a) mediante las siguientes maniobras; moverlo, estimularlo frotándole la espalda o con pequeños golpecitos en las plantas de los pies; asimismo, colocarlo en decúbito dorsal con la

APNEA DEL PREMATURO = SEPSIS
NEONATAL HASTA NO DEMOSTRAR
LO CONTRARIO

Cuadro 2

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE APNEA NEONATAL

- 1.- Inestabilidad térmica:
 - Hipertermia
 - Hipotermia
- 2.- Trastornos metabólicos:
 - Hipoglucemia
 - Hipocalcemia
 - Hipomagnesemia
 - Hiponatremia
- 3.- Trastornos cardiorrespiratorios:
 - Neumopatías neonatales
 - Persistencia del conducto arterioso
 - Obstrucción de vías respiratorias superiores
 - Reflujo gastroesofágico
- 4.- Trastornos del SNC:
 - Encefalopatía hipóxica-isquémica
 - Hemorragia intracranial
 - Meningoencefalitis
 - Efectos de fármacos (analgesia, anestesia, narcóticos) convulsiones
 - Malformaciones congénitas
- 5.- Septicemia:
 - Enterocolitis necrosante
- 6.- Hiperactividad refleja:
 - Faringe posterior
 - Laringe
- 7.- De etiología no bien determinada o fisiológica:
 - Apnea del prematuro

cabeza en ligera extensión mediante un rollo de compresas debajo de los hombros para abrir adecuadamente la vía aérea y aspirar secreciones de la nariz y boca. Muchas veces, estos estímulos externos resultan suficientes para que el niño reinicie los movimientos respiratorios. Si no es así, se asiste la ventilación con oxígeno mediante ventilación con bolsa –válvula-mascarilla (resucitador manual). La concentración de oxígeno debe ser la misma que la que antes recibía el niño, para evitar la fibroplasia retrolental y la hiperoxemia, que puede ser contraproducente ya que por si misma deprime el centro respiratorio. La frecuencia de las insuflaciones ha de ser casi la misma que tenía el paciente por sí mismo (20 a 40 minutos), ya que la hiperventilación puede suprimir el esfuerzo respiratorio espontáneo. A menudo, al aplicar la asistencia ventilatoria con resucitador manual se distiende el estómago con el peligro posterior de vómitos y broncoaspiración, por lo que conviene vaciarlo a través de una sonda orogástrica y dejar al niño en ayuno.

A la vez que se realizan estas maniobras, deben vigilarse frecuentemente los signos vitales por medios electrónicos (pulsoximetría principalmente), o bien con el estetoscopio, se observa también el color de la piel, tono y reflejos.

Si con estas maniobras no cede el episodio de apnea, se aumenta la FiO_2 pero en pequeños incrementos de 5-10%. La mezcla de gases debe calentarse y humidificarse. Una vez que la crisis de apnea cede (b) se evitan situaciones que se sabe la producen como: succión de alimentos, hiperoxia e hiperinsuflación de los pulmones, hipotermia, hiperflexión del cuello, secreciones en las vías respiratorias superiores etc.; asimismo, se promueven aquellas que la evitan a través de la estimulación cutánea y vestibular como: hacerlo llorar con frecuencia, tocarlo, moverlo, pequeños golpecitos en el cuerpo; el uso de la estimulación a base de movimientos (colchón con agua en constante movimiento, colocarlo sobre un guante que se insufla y desinsufla por medio de un ventilador mecánico, etc.) no ha mostrado ser un tratamiento útil para prevenir la apnea del prematuro⁷⁻⁹ (recomendación D, nivel de evidencia II-1); mantener al prematuro en un ambiente térmico neutro para favorecer el crecimiento y prevenir episodios de sobrecalentamiento e hipotermia. La posición más aconsejable y con menos riesgo para dormir hasta el momento es la posición supina¹⁰⁻¹² (recomendación C, nivel de evidencia III). Una vez estabilizado el niño, se procederá a *investigar la causa* (c) por medio de la historia perinatal, exploración física detallada y completa y los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría hemática (la anemia causa apnea, puede sugerir proceso infeccioso, etc.); glucemia (la hipoglucemia puede manifestarse como una crisis de apnea), electrólitos séricos (sobre todo sodio y

Cuadro 3

PRIORIDADES DE TRATAMIENTO PARA LA APNEA NEONATAL Y NIVEL DE EVIDENCIA.

TRATAMIENTO	DOSIS (impregnación)	DOSIS (mantenimiento)	RECOMENDACIÓN Y NIVEL DE EVIDENCIA
MEDICAMENTOS:			
1. Citrato de cafeína 2. Teofilina	20 mg/kg IV 4 - 6 mg/kg IV	5 mg/kg/día IV ó VO 1 - 2 mg/kg/día IV 3 - 6 mg/kg/día VO	A (Nivel I) A (Nivel I)
PPCVR:*			
3. CPAP Nasal	4 – 5 cmH ₂ O	4 – 5 cmH ₂ O	B (Nivel II-1)
VENTILACIÓN MECÁNICA			
OTROS:			
4. Estimulación (movimiento)	No se recomienda	No se recomienda	D (Nivel II-2)

*PPCVR: Presión positiva continua de las vías respiratorias

calcio); cultivos de orina, sangre y LCR (para investigar septicemia); radiografía de tórax (con frecuencia las neumopatías originan apnea); electrocardiograma para buscar trastornos en corazón; electroencefalograma por la posibilidad de convulsión neonatal y algún estudio que muestre la morfología cerebral como ultrasonografía transfontanelar, tomografía computadorizada o resonancia magnética de cráneo y otros como el neumograma para valorar la funcionalidad cardiorrespiratoria.

Si se encuentra una *causa específica* (d), la apnea suele ceder con el *tratamiento específico* (e); por ejemplo, se repone la glucosa en caso de hipoglucemia; se administra el antibiótico específico en sepsis o meningoencefalitis; etcétera.

Si no se descubre una *causa específica* (f), el diagnóstico es de *apnea del prematuro* por inmadurez y el problema puede ceder con las medidas generales antes expuestas. Pero debido a que es muy frecuente que se vuelvan a presentar,(g), el autor recomienda el uso de metilxantinas¹³ (con recomendación A, nivel de evidencia I) para su tratamiento, el citrato de cafeína^{2,14,15} (con recomendación A, nivel de evidencia I) como primera elección con dosis de impregnación de 20 mg/kg de peso (10 mg/kg de cafeína base) intravenosa seguida de 5 mg/kg/día (2.5 mg/kg/día de cafeína base) antes que la teofilina, ya que tiene menos efectos adversos, su vida media es mas amplia y sus niveles plasmáticos son más estables, (ambas tienen el mismo efecto terapéutico^{1,15}), el inconveniente es que en nuestro país es difícil de conseguirla, por lo que ante esta situación se debe utilizar entonces como primera elección la *teofilina* (g) antes de utilizar la presión positiva continua de las vías respiratorias (PPCVR).

La dosis de teofilina se inicia con impregnación a razón de 4 a 6 mg/kg de peso, y se mantiene con 1 a 2 mg/kg/dosis cada seis a ocho horas, endovenosa; si es por vía oral se administra en dosis de 3 a 6 mg/kg/día dividida entre cada seis ú ocho horas (lo ideal es mantener un nivel sérico de teofilina entre 8 y 13 µg/ml). El tratamiento profiláctico con metilxantinas en pacientes con riesgo de presentar apneas no se recomienda ya que no existe evidencia científica que lo apoye pero tampoco que lo contraindique¹⁶ (recomendación C, nivel de evidencia III).

El mecanismo de acción de las *metilxantinas*, no se ha establecido con exactitud, pero se sabe que aumentan los niveles intracelulares de AMP cíclico que actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central; también se refiere que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercarbia y, en fechas más recientes, se ha demostrado que tiene además efecto directo sobre el diafragma, pues mejora su contractilidad, de

modo que neonatos con apnea por fatiga de este músculo, pueden mejorar con ese medicamento.

Debe recordarse que las xantinas nunca deben usarse para tratar la apnea asociada con una causa bien definida y su empleo sólo se reserva para neonatos en quienes se excluye una causa corregible de apnea. Los efectos secundarios con la teofilina son: irritabilidad, insomnio, temblores, taquicardia y otras arritmias cardíacas, hipotensión o hipertensión, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, deshidratación, albuminuria y convulsiones¹⁷.

Si a pesar de lo anterior la apnea *recurre* (h) (lo mismo se hace si recurre después de un tratamiento específico), se aplica entonces, además de las xantinas, la *presión positiva continua sobre las vías respiratorias* PPCVR (i), mediante puntas nasales (CPAP nasal), con nivel entre 4 y 5 cm de agua de presión¹⁸(nivel de evidencia II-1, recomendación B), la presión positiva intermitente de las vías respiratorias (PPIVR) mediante puntas nasales puede ser un método útil ya que parece reducir la frecuencia de apneas más efectivamente que la PPCVR, solo que se requieren más estudios para valorar su eficacia y seguridad, antes de recomendarla como una terapéutica estándar¹⁹. La mayor parte cede con estas maniobras, pero si aún *recurre*, se realiza intubación orotraqueal y se puede aún administrar PPCVR mediante el tubo endotraqueal con 4 a 5cm de agua, si a pesar de estas maniobras, persiste su recurrencia (j) se instituye la respiración mecánica (k) para asistir a la ventilación a través de un tubo endotraqueal. Suelen usarse presiones bajas para evitar la hiperventilación y alcalosis respiratoria, frecuencias bajas y FiO₂ al mínimo necesario, (Fig. 2).

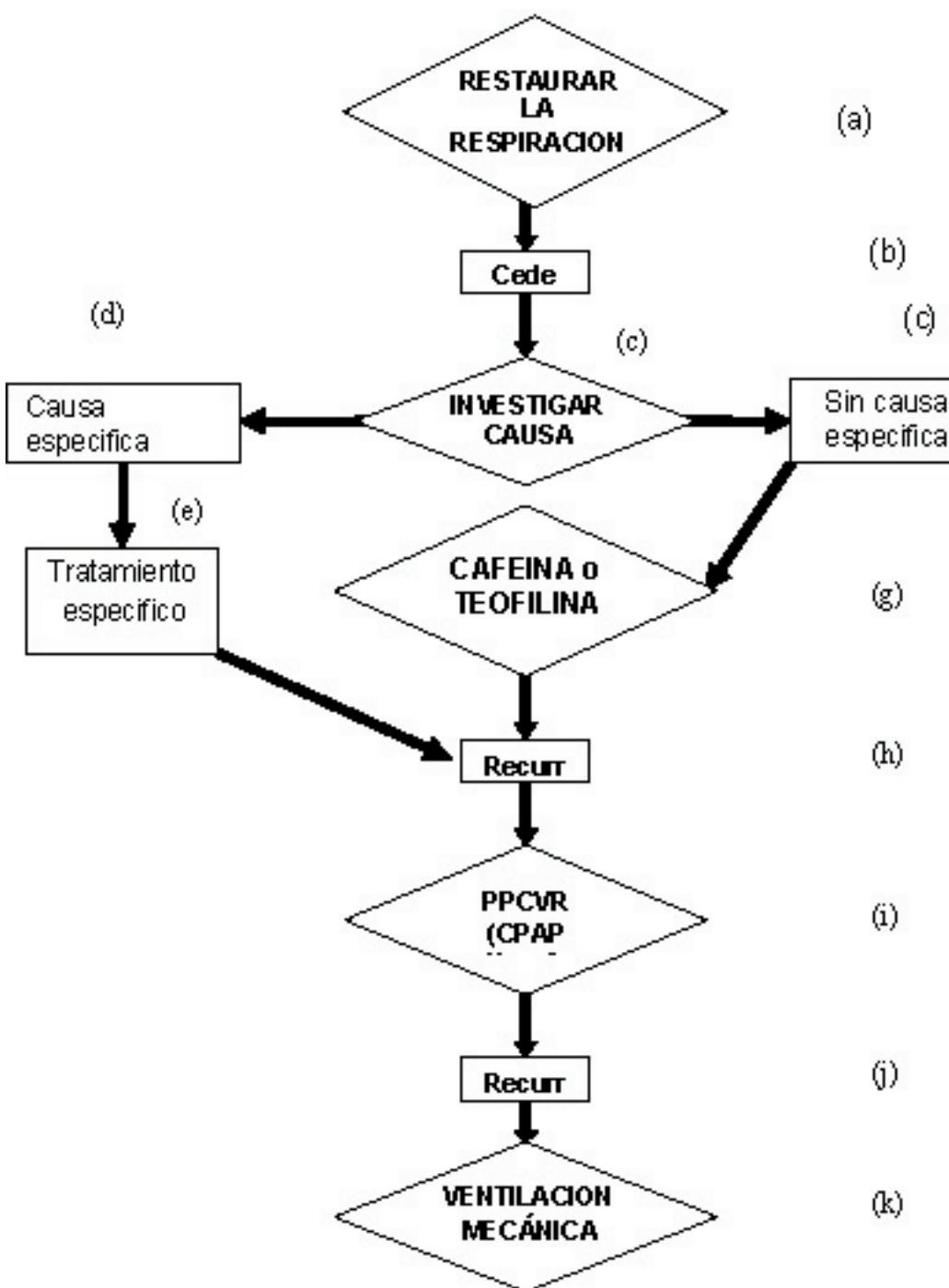
PRONÓSTICO

Depende de la causa específica y de si la crisis de apnea fue única o recurrente, así como de la oportunidad y efectividad del tratamiento. La apnea recurrente puede lesionar el cerebro por los episodios repetidos de hipoxia.

Ante una causa específica, el pronóstico depende de ésta y para la apnea del prematuro del grado de premadurez, número de crisis de apnea, su intensidad y reacción al tratamiento. Según diversos autores la mortalidad de la apnea del prematuro puede ser tan alta como de 60%; las secuelas neurológicas en los sobrevivientes se han observado hasta en 20% al año de edad.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics: Task Force on Prolonged Apnea. **Prolonged apnea**. Pediatrics 1978; 61:651-652.
2. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. Paediatr Drugs 2001; 3:61-79.



3. Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106:91-94.

4. Ruggins NR. Pathophysiology of apnea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66:70-73.

5. Lemke RP, Al-Saeid SA, Alvaro RE, Wiseman NE, Cates DB, Kwiatkowski K, Rigatto H. Use of a magnified cardiac airflow oscillation to classify neonatal apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1537-42.

6. Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: Does it matter?. *J Pediatr* 1998; 132: 758-9.

7. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000502

8. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000499

9. Henderson-Smart DJ, Osborn DA. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD000373

10. Keene DJ, Wimmer JE Jr, Mathew OP. Does supine positioning increase apnea, bradycardia and desaturation in preterm infant ?. *J Perinatol* 2000; 20(1):17-20.

11. Jeffery HE, Megevand A, Page M. Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1999; 104:263-69.

12. American Academy of Pediatrics: Task Force on infant sleep position and sudden infant death syndrome. Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleeping environment and sleep position. *Pediatrics* 2000; 105:650-56.

13. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000140.

14. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 20:644-52.

15. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000273. Review

16. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for preventing of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000432. Review.

17. American academy of pediatrics. Committee on Drugs. Precautions concerning the use of theophylline. *Pediatrics* 1992; 89:781-783.

18. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osiovich H. High-Flow Nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: Comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001; 107:1081-1083.

19. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD002272.