

Apnea de la Prematurez

RAMIRO REYES TORRES,^a GUADALUPE CORDERO GONZÁLEZ,^b IVONNE JASMÍN ÁLVAREZ PEÑA^c

RESUMEN

La apnea, definida como el cese de la respiración resulta en cambios patológicos de la frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. Aunque la apnea típicamente es resultado de la inmadurez del sistema de control del centro respiratorio, ésta puede presentarse también como signo de otras enfermedades o estados patológicos que afectan frecuentemente a los recién nacidos prematuros. Este patrón respiratorio inestable puede llevar a hipoxia cerebral severa con peligro para la vida. Muchas preguntas sobre los mecanismos responsables para el control de la apnea neonatal permanecen sin resolver. Las causas secundarias de apnea deben ser excluidas antes de establecer el diagnóstico de apnea de la prematurez. Las metilxantinas y la presión positiva de la vía aérea (CPAP) forman los pilares del tratamiento. La ventilación mecánica está reservada para las apneas resistentes a la terapia descrita. Se describe en la presente revisión una actualización del manejo de las apneas en los neonatos.

PALABRAS GUÍA: Apnea, frecuencia cardíaca, oxígeno, neonatos.

INTRODUCCIÓN

La transición de la vida fetal a la neonatal requiere que el recién nacido desarrolle un patrón respiratorio estable para que ocurra un intercambio gaseoso exitoso. Sin embargo, en los pacientes prematuros la inmadurez del control respiratorio resulta a veces en pausas respiratorias de duración variable, las cuales

pueden requerir de intervención farmacológica e incluso de soporte ventilatorio mecánico. La definición de apnea es inconsistente y varía entre los diferentes estudios.^{1,2}

DEFINICIÓN

Se define como ausencia de la respiración por 20 segundos o más, o por un periodo de tiempo más corto, si se acompaña de bradicardia (< 100 latidos/min), cianosis y/o hipotensión. Los episodios prolongados de desaturación también han sido reportados en ausencia de apnea o bradicardia, tanto en infantes pretérmino sanos como en niños con enfermedad pulmonar crónica. El término generalmente aplica a neonatos de menos de 37 semanas de gestación (SDG) quienes desarrollan apneas muchas veces sin causa identificable. Los episodios de apnea pueden iniciar después del primer día de vida; sin

^a R6 Cuidado Intensivo Neonatal INPerIER.
^b Médico Pediatra-Neonatólogo adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales INPerIER.
^c R6 Cuidado Intensivo Neonatal INPer IER.

Correspondencia:
Dra. Guadalupe Cordero González
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa De los Reyes" Montes Urales No. 800 Col. Lomas de Virreyes, C.P 11000. México, D.F.
Tel.: 5520-9900.
Correo electrónico: guadita69@yahoo.com.mx

Recibido: 8 de noviembre de 2007
Aceptado: 23 de enero de 2008



embargo, son más comunes en infantes entre los cinco a diez días de edad.²⁻⁴

INCIDENCIA

Es inversa a la edad gestacional y peso. Aproximadamente 25% de los prematuros con peso menor a 2,500 g, experimentan al menos un episodio de apnea durante los primeros diez días de vida; para aquellos menores a 1,000 g al nacimiento, la incidencia se aproxima a 90.5%.^{1,2}

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes INPerIER), el nacimiento prematuro constituye 77% de los nacimientos reportados por año. De éstos, 68% pesan menos de 2,500 g. Sin embargo, la apnea como causa de ingreso a las unidades de cuidado intensivo neonatal e intermedio, ocupa el lugar número 17. Como patología de ingreso constituye 0.6% y como causa de morbilidad durante la estancia intrahospitalaria de estos pacientes 31.5%, cifra no lejana a lo reportado en la literatura internacional.³

Asociaciones clínicas

Aunque la apnea típicamente resulta de la inmadurez del sistema de control respiratorio, ésta puede ser el síntoma inicial de otras enfermedades que frecuentemente afectan a los recién nacidos de pretérmino (Figura 1).^{2,4}

Los problemas del sistema nervioso central (SNC), particularmente la hemorragia intracranéica, pueden precipitarla. La asfixia, incluyendo la depresión transitoria al nacimiento, pueden causar apneas episódicas

o prolongadas. Las malformaciones del cerebro o las de médula espinal deben ser consideradas también. Las infecciones (bacteremia con o sin meningitis) pueden causar patrones respiratorios inestables. En infantes mayores, el inicio de una enfermedad viral (por ejemplo, por virus sincicial respiratorio VSR) a veces es anunciado por la presencia de apnea. La anemia, otro problema frecuente del prematuro, es un factor precipitante potencial. Las transfusiones de sangre han demostrado mejora sobre los patrones respiratorios irregulares en infantes pretérmino, aunque el riesgo aunado a las transfusiones ha limitado su uso como tratamiento de apnea. Su fundamento no probado ha sido la aparente mejora en el transporte de oxígeno con lo que se disminuye la tendencia a la depresión respiratoria inducida por hipoxia.^{4,5}

Otros estados mórbidos que pueden precipitar apneas incluyen los trastornos metabólicos, tales como hipoglucemia y alteraciones de los niveles séricos de electrolitos. La inestabilidad térmica y acidosis metabólica pueden asociarse con apnea, aunque existe siempre la posibilidad de que la causa inicial sea sepsis. Los sedantes de tipo opioide, relajantes musculares (por ejemplo, magnesio) así como la infusión de prostaglandina E1 (utilizada para mantener el conducto arterioso permeable) pueden producir apneas.^{4,6,7}

El reflujo gastroesofágico (RGE) es común en recién nacidos a término y prematuros, diagnosticado en aproximadamente 7% de todos los recién nacidos en su primer año de vida. Usualmente, es considerado causa de apnea neonatal, pero tal atribución debe ser tomada de manera cautelosa. A pesar de la frecuente coexistencia de apnea y reflujo en infantes pretérmino, las investigaciones con respecto a la relación del momento de reflujo con el evento de apnea indican que no se encuentran comúnmente relacionados. Varios estudios han demostrado que cuando se observa relación entre el reflujo y apnea, ésta puede preceder, más que seguir al reflujo.

Aunque experimentos con modelos animales han revelado que el reflujo de contenido gástrico a la laringe induce apnea como reflejo,

Figura 1. Asociaciones clínicas.

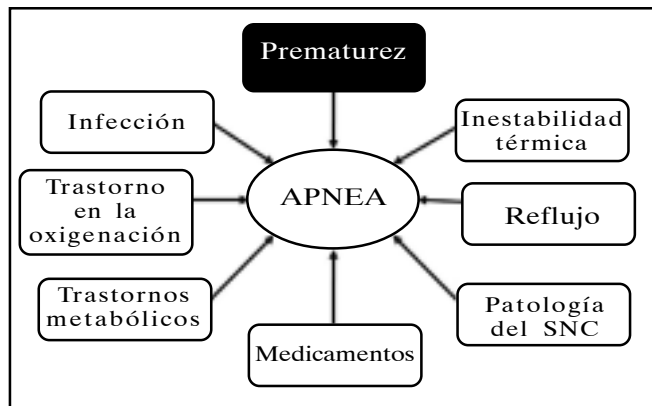
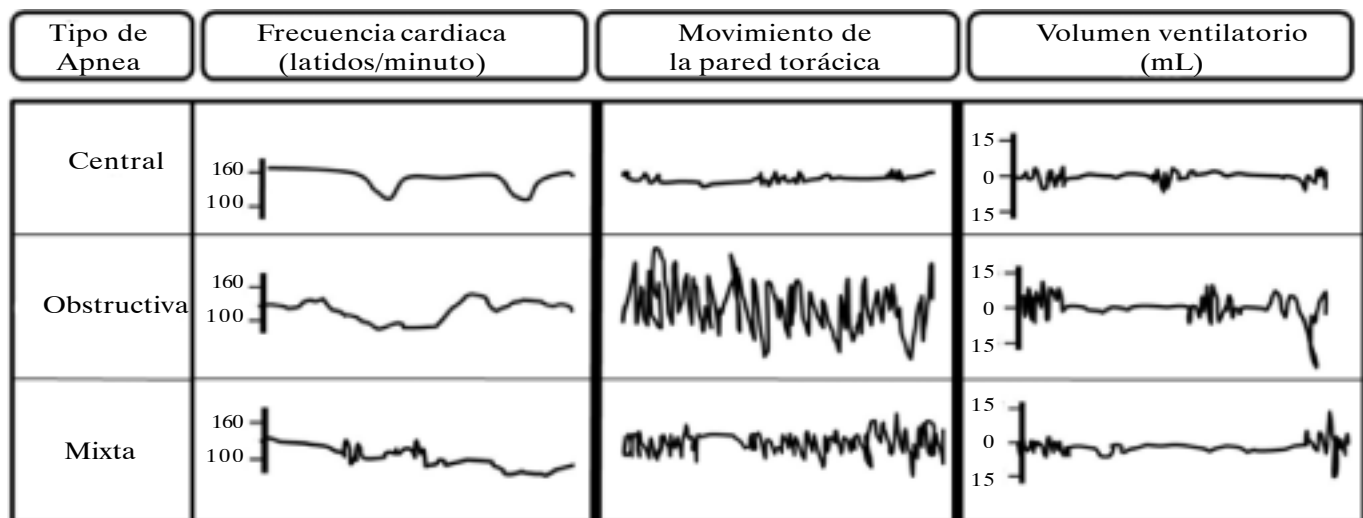


Tabla 1
Causas frecuentes de apnea de acuerdo a edad³

	Días 1-2	Días 3-6	Tardía
	Sepsis Hipoglucemia Policitemia	Sepsis Persistencia de conducto arterioso Hemorragia intraventricular masiva Apnea de la prematurez	Atelectasia (ej: posterior a extubacion) Bajas dosis de teofilina/cafeína RGE

Figura 2. Clasificación de las apneas.



no hay evidencia clara de que el tratamiento antirreflujo tenga un efecto benéfico clínico sobre la frecuencia de apnea.^{5,8}

La apnea durante el primer día de vida no es normal. Un incremento súbito de la severidad y frecuencia de los episodios sugiere otra patología. La tabla 1 muestra las causas más importantes de apnea de acuerdo con la edad del paciente.⁵

Apnea de la prematurez y respiraciones periódicas

La respiración periódica se caracteriza por ciclos regulares y recurrentes de respiraciones de 10 a 15 segundos de duración que son interrumpidos por pausas de al menos tres segundos de duración. Aunque es considerada como un patrón respiratorio benigno, para el cual no se requiere tratamiento, ésta comparte algunas características con la apnea de la

prematurez. Ambos trastornos tienden a declinar en frecuencia con el avance de la edad postconcepcional y con la administración de teofilina. La pausa respiratoria en ambas puede ser precedida por disminución en el volumen corriente y disminución en la frecuencia respiratoria.^{5,9}

Existen diferencias importantes entre ambos trastornos. Durante las respiraciones periódicas las pausas respiratorias parecen estar limitadas por sí mismas y la ventilación continua cíclicamente; en contraste, los infantes con apneas prolongadas pueden fallar en reiniciar enteramente la ventilación o hacerlo de manera poco efectiva. Además, las pausas respiratorias durante la apnea están asociadas con movimientos de deglución que no se observan durante las respiraciones periódicas. Las respiraciones periódicas pueden ser resueltas con un incremento en el



oxígeno ambiental, pero por su naturaleza benigna y el hecho de no resultar en bradicardia o desaturación severa o persistente, éste no está indicado.^{9,10}

Clasificación

Tradicionalmente se clasifican en tres categorías basadas en la presencia o ausencia de obstrucción de la vía aérea (Figura 2).

- **Apnea Central.** Existe una pausa de la ventilación alveolar debido a inmadurez de los centros neurológicos. Ésta puede ser precipitada durante la alimentación, succión faríngea agresiva, o eventos de reflujo gastroesofágico. Existe un cese total del esfuerzo inspiratorio sin evidencia de obstrucción.
- **Apnea obstructiva.** Se presenta una pausa en la ventilación alveolar debido a la obstrucción de la vía aérea superior (usualmente a nivel de la faringe). Existe movimiento de la caja torácica, sin entrada de flujo a la vía aérea.
- **Apnea mixta.** Es una combinación de la apnea central y obstructiva. Es

probablemente el tipo más común de apnea.^{1,2,4-6}

Consecuencias fisiológicas de la apnea

La disminución de la PaO₂ y saturación de oxígeno es la típica respuesta a la apnea en el recién nacido prematuro. La bradicardia que acompaña a la apnea y resulta en desaturación, ha sido atribuida al estímulo hipóxico de los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos; sin embargo, puede ser observada en apnea sin desaturación. Con bradicardia más severa la tensión sanguínea puede caer lo que se asocia con disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral que durante periodos prolongados de apnea puede exacerbar lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas en los recién nacidos prematuros.^{9,10}

Respuesta ventilatoria a la hipercapnia

La apnea de la prematuridad es causada por inmadurez de los centros respiratorios (cerca de los sitios de quimiosensibilidad a CO₂) para la generación de ritmos (Figura 3). Los elementos neurales quimiosensibles de la superficie ventrolateral de la médula espinal juegan un papel clave en la regulación de la actividad respiratoria y la respuesta ventilatoria al CO₂. Recientes investigaciones han demostrado además la presencia de sitios quimiosensibles en regiones fuera del área ventrolateral de la médula oblonga.⁹⁻¹¹

Se ha demostrado que la respuesta ventilatoria al CO₂ se incrementa conforme aumenta la edad gestacional y posnatal. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros con apneas, estas respuestas se encuentran alteradas. Mientras que el adulto aumenta su ventilación a través del incremento, tanto del volumen corriente como de la frecuencia, el recién nacido pretérmino parece no incrementar su frecuencia en respuesta al nivel de CO₂ (relacionada con una duración de la espiración más prolongada). Los estudios fisiológicos en estudios animales han revelado que la prolongación de la espiración, asociada con hipercapnia, está mediada centralmente.^{1,2,9}

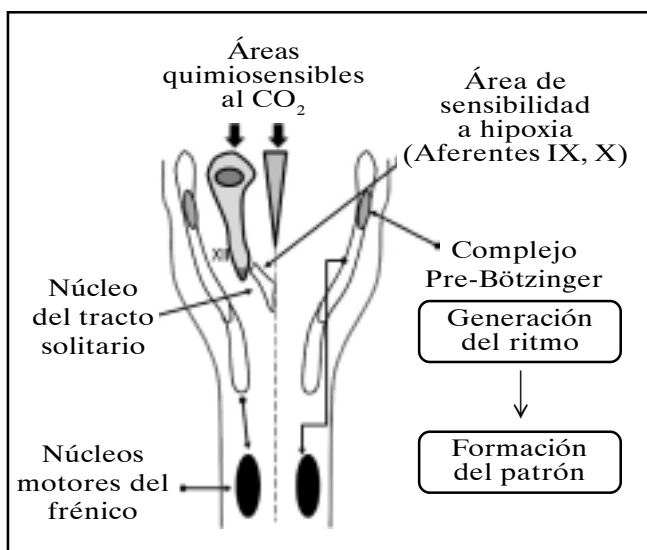


Figura 3. Esquema del centro respiratorio.

El área de quimiosensibilidad al CO₂ está cerca de la superficie ventral y lateral en la médula oblonga. El complejo PreBötzinger es el sitio principal de generación del ritmo respiratorio. La hipoxia.

Respuesta ventilatoria a la hipoxia

La disminución en la PaO₂ y saturación de oxígeno es la típica respuesta a la apnea en recién nacidos prematuros. La disminución en la oxigenación está directamente relacionada con la duración de la apnea y el nivel inicial de PaO₂. La bradicardia que acompaña a la apnea y la desaturación resultante, han sido atribuidas a estimulación hipóxica de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos en ausencia de insuflación pulmonar. Sin embargo, la bradicardia puede seguir a la apnea sin acompañarse de caída en la saturación de oxígeno, lo que sugiere un fenómeno vagal mediador, no desencadenado por hipoxemia.^{1,4,9}

Los cambios fisiológicos que ocurren al nacimiento predisponen a la inestabilidad del control respiratorio neonatal. El incremento en la PaO₂ al nacer silencia de manera efectiva los quimiorreceptores periféricos, la mayor fuente de estímulos aferentes que estimulan la respiración ante hipoxia. Esto se magnifica cuando los recién nacidos son expuestos a oxígeno al 100%, lo que puede resultar en un inicio tardío de la respiración espontánea.^{9,10}

Estímulos aferentes de la vía aérea superior

La estimulación de la mucosa laríngea, sea química o mecánicamente, causa la inhibición de la respiración y apnea en animales y humanos (*reflejo laríngeo*). Es mediada a través del nervio laríngeo superior provocando contracción del músculo tiroaritenoides, con el consecuente cierre de la glotis y movimientos de deglución, lo que incrementa la espiración a través de la estimulación de los centros de la respiración. Este reflejo inductor de apnea se modifica de manera proporcional a la edad gestacional. Los recién nacidos prematuros tienen un reflejo inhibitorio exagerado, por lo que presentan apneas prolongadas. Se ha demostrado que la hipercapnia incrementa y la hipocapnia disminuye la respuesta a la estimulación del nervio laríngeo superior. La teofilina al estimular el centro respiratorio bloquea la apnea inducida por esta vía. El bloqueo de los receptores GABA, también da

como resultado la completa abolición de la apnea inducida por esta vía.^{11,12}

Este reflejo inductor de apnea, ha sido implicado como mecanismo de la apnea observada en pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE), derivado de:

1. La observación de que la apnea ocurre frecuentemente en el periodo posprandial inmediato.
2. Datos de estudios en animales muestran que la apnea puede ser inducida mediante la instilación de pequeñas cantidades de líquido en la laringe, lo que resulta en estimulación de quimiorreceptores laríngeos.
3. La observación de que las apneas suelen ocurrir más frecuentemente después de episodios de regurgitación, documentado por monitoreo de pH y manometría. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han intentado documentar una relación temporal, entre apnea y RGE han fallado, por lo que se considera que la apnea, con respecto al RGE, tiene una relación casual más que causal.¹¹

Los estímulos pulmonares aferentes juegan un papel importante en la regulación del patrón respiratorio. La estimulación de los receptores de estiramiento pulmonar a través del incremento en el volumen, causa acortamiento del tiempo inspiratorio y prolongación del tiempo espiratorio o ambos. Este reflejo, conocido como *reflejo de Hering-Breuer*, es mediado a través del nervio vago y resulta en la terminación de la respiración. En los infantes pretérmino, el reflejo de Hering-Breuer es más activo y contribuye a su alta frecuencia respiratoria. Su propósito es probablemente prevenir, tanto la sobredistensión, como el vaciado completo del pulmón, manteniendo así el volumen pulmonar al final de la espiración. Sin embargo, se ha encontrado que éste es débil en recién nacidos de 32 semanas de gestación, se incrementa entre la 36 y 38 semanas de gestación y disminuye posteriormente.^{9,11,12}

Tratamiento

El tratamiento de la apnea de la prematurez debe ser lo menos invasivo posible, empleando



Tabla 2
Tratamiento de la apnea dependiendo de la severidad

Tipo de apnea	Tipo de intervención e indicación para iniciar tratamiento
Espontánea	No requiere intervención, sólo si se presentan episodios (una o más por hora en un periodo de 12 a 24 horas) de desaturaciones ($\text{SaO}_2 < 80\%$) y/o bradicardia ($\text{FC} < 90/\text{min}$).
Leve	En caso de episodios múltiples (más de 6 en un periodo de 12 horas o 12 en un periodo de 24 horas) se inicia estimulación táctil ligera o vigorosa para recuperar el esfuerzo respiratorio.
Moderada	Si se presentan más de 2 episodios en un periodo de 24 horas en que el RN no recupera el esfuerzo respiratorio con las maniobras anteriores, mover de manera más vigorosa, reposicionar y administrar oxígeno, iniciar metilxantinas.
Severa	En caso de presentar más de un episodio en 24 horas que no responda a estimulación vigorosa prolongada con recuperación satisfactoria, proporcionar ventilación con presión positiva con bolsa de reanimación y/o iniciar ventilación mecánica.

NOTA: La apnea, bradicardia, y o eventos de cianosis asociados con la alimentación (cargado o manipulación del recién nacido, succión, tapones de moco, etc.), no deben ser considerados para determinar cuándo iniciar el tratamiento con metilxantinas.

tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos (Tabla 2).

Estímulo fisiológico

La terapia de soporte puede comprender el colocar al recién nacido con la cabeza en la línea media y el cuello en posición neutral o ligeramente extendido para minimizar la obstrucción de la vía aérea superior. Disminuir la temperatura ambiental ligeramente con respecto a la temperatura de la piel (por ejemplo, de 36.5 a 36.2 °C) puede reducir la frecuencia de apneas en algunos recién nacidos, pero no es la práctica común.^{1,4,6}

Otras medidas no farmacológicas incluyen la estimulación kinestésica, la cual consiste en la movilización constante del paciente mediante el uso de un aparato que insufla un reservorio que genera la oscilación del colchón del recién nacido. Sin embargo, en los diversos ensayos clínicos reportados en la literatura, no se demostró disminución importante (de más de 50%) en la apnea clínica. Utilizando un umbral más bajo (25% de disminución), el estudio realizado por Korner, en 1978, encontró menos apnea y bradicardia en lactantes sometidos a estimulación kinestésica [RR 0.14 (0.02 a 0.91)] y no encontró diferencias significativas entre el número de lactantes con

tratamiento que presentaron más de cuatro o más de 10 episodios clínicamente significativos de apnea en 24 horas, en comparación con el período control (más de cuatro episodios: RR 1.00, IC de 0.69 - 1.45; más de 10 episodios: RR 0.86, IC 0.53 - 1.38). Se encontró una disminución no significativa en la frecuencia de la apnea asociada a bradicardia en 24 horas en los lactantes que se encontraban en camas de agua (DPM -9.4, IC -20.8 a 1.9). Por todo lo anterior, no existen evidencias insuficientes como para recomendar la estimulación kinestésica como tratamiento de la apnea clínicamente importante del prematuro.^{13,14}

Estimulación olfatoria

Se han propuesto múltiples terapias alternas al manejo tradicional. Una de ellas es la terapia olfatoria, la cual se basa en la capacidad del recién nacido para discriminar olores. Estudios realizados sobre el efecto del valor hedónico de diferentes esencias, han encontrado que existe modulación de la frecuencia respiratoria del recién nacido. Las esencias placenteras incrementan la respuesta ventilatoria, mientras que las desagradables la disminuyen. Sin embargo, el poder de la esencia sobre el ritmo respiratorio parece ser más activo durante el sueño activo.^{15,16}

En un estudio realizado por Marlier y cols., se buscó demostrar si la terapia con esencia de vainilla podía disminuir el número de eventos de apnea en comparación con el tratamiento habitual de xantinas. En cuanto a todos los tipos de apnea se observó una reducción de 36%; en las apneas sin bradicardia de 44%; la incidencia de apnea con bradicardia moderada se mantuvo, mientras que la presencia de apneas con bradicardia severa disminuyó en 45%, sin efectos secundarios documentados. Por lo anterior, concluyen que la introducción de una esencia agradable (en este caso vainilla) es de valor terapéutico en el manejo de recién nacidos con apneas de difícil control con el tratamiento habitual.¹⁵

Terapia con xantinas

Las metilxantinas han sido pieza clave en el tratamiento farmacológico de las apneas. Han demostrado que incrementan la ventilación al minuto y la sensibilidad al CO₂, mejoran la actividad diafragmática y disminuyen la depresión respiratoria por hipoxia y los eventos de respiraciones periódicas. El mecanismo de acción propuesto para el tratamiento con xantinas, incluye el incremento en la sensibilidad al CO₂ y consumo de oxígeno, lo que mejora el control respiratorio. Otro mecanismo, es a través del antagonismo competitivo de los receptores de adenosina (la adenosina actúa como un neuroregulador inhibitor del sistema nervioso central) lo que mejora la contractilidad diafragmática e incrementa el 3',5'-AMP cíclico.^{16,17}

El tratamiento con aminofilina es usualmente iniciado con una dosis de impregnación de 5 mg/kg, seguido de dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/dosis, ya sea por vía oral o intravenosa cada 8 o 12 horas. Es metabolizada en teofilina con niveles plasmáticos de 5-15 µg/mL, su vida media en recién nacidos de bajo peso es de 30.2 horas. La cafeína es otra alternativa terapéutica. Puede ser administrada a dosis de impregnación de 10 mg/kg IV o VO de cafeína base (20 mg/kg citrato de cafeína) o 20 mg/mL de solución y, posteriormente, dosis única de mantenimiento de 2.5 mg/kg al día. Los niveles

plasmáticos son de 8-20 µg/mL y su vida media en recién nacidos de bajo peso al nacer es de 120 horas.^{6,16,17}

Sin embargo, en la revisión de Cochrane de teofilina vs. cafeína, se refiere a que no hay diferencias entre el tratamiento con cafeína o teofilina en la tasa de fracasos (reducción < 50% en apnea/bradicardia) a los 1-3 días (dos estudios) o a los 5-7 días (un estudio). Hubo una tasa promedio de apnea más alta en el grupo tratado con cafeína estándar a los 1-3 días (tres estudios, diferencia de medias ponderada [DMP]: 0,40; intervalo de confianza [IC] de 95%: 0,33; 0,46/100 min.), pero no a los 5-7 días (dos estudios). Sin embargo, la cafeína tiene menos efectos secundarios, mayor margen de seguridad, vida media más larga, además de administración más cómoda (una dosis al día) por lo que en muchos centros hospitalarios es el medicamento de elección.¹⁷⁻²¹

Cuándo suspender la terapia con metilxantinas

La apnea de la prematurez generalmente resuelve alrededor de las 36-40 semanas de edad postconcepcional. Sin embargo, en la mayoría de los recién nacidos inmaduros (24-28 semanas de gestación), pueden persistir más allá de las 36 semanas de edad postconcepcional e incluso más allá de las 40 semanas.^{4,6,21}

Hallazgos recientes sugieren que los eventos cardiorrespiratorios en tales pacientes, se normalizan alrededor de las 43-44 semanas de edad postconcepcional. En otras palabras, más allá de las 43-44 semanas de edad, la incidencia de eventos cardiorrespiratorios en recién nacidos prematuros, no excede significativamente a los de recién nacidos a término.^{4,21}

Muchos recién nacidos prematuros han resuelto sus eventos de apnea y bradicardia al mismo tiempo que se encuentran listos para el egreso hospitalario por haber alcanzado la madurez necesaria para el control térmico y un patrón de succión adecuados. Un periodo de observación libre de apneas de tres a siete días, es utilizado como criterio para determinar la fecha de egreso de un recién nacido. Para algunos, el monitoreo cardiorrespiratorio en



casa, así como el tratamiento médico, hasta las 43-44 semanas de edad posconcepcional, ofrecen una alternativa a la estancia intrahospitalaria prolongada.⁴

Efectos adversos del tratamiento con metilxantinas

Los niveles tóxicos pueden producir taquicardia, arritmias cardiacas, intolerancia a la alimentación, e infrecuentemente convulsiones. El incremento en la uresis, es efecto común a todas las metilxantinas. Ciertas interacciones medicamentosas deben ser evitadas, sobre todo con medicamentos que afecten la función hepática y aquéllos en que el aclaramiento plasmático dependa de la citocromo P450.^{16,17,21}

La vida media de las metilxantinas se encuentra prolongada en recién nacidos con enfermedad hepática. La observación de que la terapia con xantinas incrementa la tasa metabólica y consumo de oxígeno en aproximadamente 20% sugiere que la demanda calórica puede estar incrementada.⁴

Doxopram

Es un agente analéptico con propiedades estimulantes del sistema respiratorio potentes (sobre todo en quimiorreceptores periféricos). Es utilizado cuando las metilxantinas no reducen significativamente la frecuencia de los episodios de apnea. En bajas dosis (0.5-1.0 mg/kg) puede estimular los quimiorreceptores periféricos. También, incrementa la ventilación minuto y el volumen corriente con efecto sobre el ciclo respiratorio. A altas dosis, parece ejercer un efecto central. Ha sido ampliamente estudiado en adultos, pero existe poca experiencia en la población pediátrica y en recién nacidos. Su vida media es de alrededor de 10 horas en los primeros días de vida, y de ocho horas a los diez días de edad. La dosis recomendada es de 1 a 2.5 mg/kg/h en infusión continua. La dosis puede disminuirse a 0.5-0.8 mg/kg/h, cuando los episodios de apnea se hacen menos frecuentes.^{4,22,23}

Los niveles plasmáticos recomendados no han sido determinados. Niveles séricos del medicamento menores de 5 mg/L, se han

encontrado efectivos en el tratamiento de apneas. Sin embargo, se han reportado eventos adversos con concentraciones plasmáticas mayores a 3.5 mg/L. En general, los eventos adversos parecen ser similares a los de teofilina. Ya que el doxopram contiene alcohol bencílico, debe ser usado con precaución en recién nacidos (riesgo de "síndrome de jadeo").^{4,22}

Las evidencias acerca de la eficacia del doxopram y de las metilxantinas en comparación con los controles para el tratamiento de la apnea en lactantes prematuros, han sido revisadas en los metanálisis de Cochrane, pero no se encontraron diferencias de eficacia entre ambos. La cantidad total de sujetos es insuficiente como para excluir la posibilidad que el doxopram, comparado con las metilxantinas pueda dar como resultado una reducción de hasta 50% del riesgo relativo de fracaso del tratamiento dentro de las primeras 48 horas.^{22,23}

Presión Positiva Continua de la Vía Aérea (CPAP) y Oxígeno suplementario con puntas nasales

Los recién nacidos con apneas de difícil control pueden requerir de intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Este procedimiento es invasivo y ha sido asociado a complicaciones, tales como estenosis subglótica, desplazamiento del tubo endotraqueal e infección (Figura 4).^{4,24,25}



Figura 4.

Sin embargo, existen alternativas no invasivas de ventilación como la Presión Positiva Continua de la Vía Aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) que es una terapia relativamente segura y efectiva. Ya que los periodos prolongados de apnea involucran frecuentemente un componente obstructivo, la CPAP provee presión positiva sobre la vía aérea superior, lo que disminuye el riesgo de



Figura 5.

obstrucción por colapso de la faringe o laringe. Otros de sus beneficios son el incremento en la capacidad funcional residual (CFR) con lo que incrementa la oxigenación, estabilización de la caja torácica y alteración del reflejo de Hering-Breuer.^{24,25}

La CPAP puede ser proporcionada de diferentes formas, sin embargo, se ha preferido la vía nasal por ser menos invasiva. Los parámetros iniciales de presión son de 5-6 mmH₂O (Figura 5). Los posibles efectos secundarios asociados a esta terapia son: barotrauma, irritación nasal, distensión abdominal e intolerancia a la alimentación.^{4,24}

Otra alternativa de manejo estudiada ampliamente, es el tratamiento de las apneas con oxígeno en puntas nasales a flujo alto. Recientemente se ha demostrado que puede generar una presión positiva de distensión (PPD) suficiente para inhibir los eventos de apnea cuando el flujo (usualmente de 0.5 L/min) se utiliza para proporcionar oxígeno suplementario y se incrementa de 1-2 L/min (alto flujo). La PPD producida es directamente proporcional a la tasa de flujo administrada.^{26,27}

ABSTRACT

Apnea, defined as cessation of breathing resulting in pathological changes in heart rate and oxygen saturation. Although apnea typically results from immaturity of the respiratory control system, it also may be the sign of other diseases or pathologic states that frequently affect preterm infants. This unstable breathing may lead to severe cerebral hypoxia and be life threatening, especially in preterm infants. Many questions on the mechanisms responsible for controlling neonatal apneas remain unresolved. Secondary causes of apnea should be excluded before a diagnosis of apnea of prematurity is made. Methylxanthines and Continuous Positive Airway Pressure are the mainstay treatment of apnea in neonates. Mechanical ventilation is reserved for apnea resistant to above therapy. An update to the management of apnea in neonates has been described in the present review.

KEYWORDS: *Apnea, cardiac frequency, oxygen, neonates.*

REFERENCIAS

1. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Apnea of prematurity: past, present and future. *J Arab Neonatal Forum* 2005; 2: 63-73.
2. Poblano A, Márquez A, Hernández G. Apnea in Infants. *Indian J Pediatr* 2006; 73(12): 1085-8.
3. Fernández LA, Salinas V, Lázaro M. Tesis: Morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología. México, D.F. 2007.
4. Baird TM, Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Clinical Associations, Treatment, and Outcome of Apnea of Prematurity. *Neo Rev* 2002; 3(4): 66-70.
5. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Pathophysiologic Mechanisms Underlying Apnea of Prematurity. *Neo Rev* 2002; 3(4): 59-65.
6. Bathia J. Current Options in the Management of Apnea of Prematurity. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 327-36.
7. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier MC. Apnea Is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinat* 2004; 24: 763-8.
8. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship. *Pediatrics* 2002; 109: 8-11.
9. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Control of Breathing and Neonatal Apnea. *Biol Neonate* 2005; 87: 288-95.
10. Widdicombem J, Lee LY. Airway Reflexes, Autonomic Function, and Cardiovascular Responses. *Environ Health Perspect* 2001; 109(4): 579-84.
11. Dorion D, Praud JP. The larynx and neonatal apneas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 463-9
12. Fewell JE. Protective responses of the newborn to hypoxia. *Resp Phys Neurobiol* 2005; 149: 243-55.
13. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Estimulación kinestésica para el tratamiento de la apnea en lactantes prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
14. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Estimulación quinestésica versus teofilina para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory Stimulation Prevents Apnea in Premature Newborns. *Pediatrics* 2005; 115: 83-8.
16. Gaugler C. Traitement des apnées idiopathiques du prématuré par stimulations sensorielles. *Archives de pédiatrie* 2007; doi: 10.1016/j.arcped.2007.01.013.
17. The Underpinnings of Neonatal/Perinatal Medicine. Use of Methylxanthines in the Management of Apneic Attacks in the Newborn. *Neo Rev* 2003; 4(3): 62-4.
18. PA Steer, Henderson-Smart DJ. Cafeína versus teofilina para la apnea en neonatos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Profilaxis con metilxantinas para la prevención de la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
20. Henderson-Smart DJ, Steer P. Tratamiento con metilxantinas para la apnea en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane

- traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
21. Millara D, Schmidt B. Controversies surrounding xanthine therapy. *Seminars in Neonatology* 2004;9:239-44.
 22. Poets CF, Darraj S, Bohnhorst B. Effect of Doxopram on Episodes of Apnoea, Bradycardia and Hypoxaemia in Preterm Infants. *Biol Neonate* 1999; 76: 207-13.
 23. Henderson-Smart DJ, Steer P. Doxapram versus metilxantinas para la apnea en lactantes prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software td. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 24. Lin CH, Wang ST, Lin YJ, Yeh TF. Efficacy of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in Treating Apnea of Prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 349-53.
 25. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Presión positiva continua de la vía aérea versus teofilina para la apnea en recién nacidos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 26. Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 84-8.
 27. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, H Osiovich. High-Flow Nasal Cannulae in the Management of Apnea of Prematurity: A Comparison With Conventional Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Pediatrics* 2001; 107; 1081-3.