

Apnea en el periodo neonatal

Jesús Pérez Rodríguez, Marta Cabrera Lafuente, Ana María Sánchez Torres.

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario la Paz.
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Se considera **apnea patológica** todo episodio de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, y también los episodios de ausencia de flujo en la vía aérea de menor duración que se acompañan de repercusión cardiocirculatoria (bradicardia y/o hipoxemia). Las pausas de apnea se deben diferenciar de la **respiración periódica**, patrón respiratorio irregular con pequeñas pausas de escasa duración, sin repercusión cardiocirculatoria y con recuperación espontánea, que es un patrón respiratorio normal en los recién nacidos (RN) pretérmino

Desde el punto de vista etiológico la apnea en el RN se clasifica en dos grupos:

- **Apnea primaria, idiopática o de la prematuridad**, por inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración.
- **Apnea secundaria o sintomática**. Las causas más frecuentes de apnea secundaria y los factores de riesgo que orientan a esa patología se indican en la tabla I.

Atendiendo al mecanismo de producción las apneas pueden ser:

- **De origen central**: ausencia de flujo en la vía aérea y de movimientos respiratorios,

- **Obstructiva**: ausencia de flujo en vía aérea con contracción de los músculos respiratorios.

- **Mixta**: en un mismo episodio de apnea se observa una fase central y otra obstructiva^(1,2).

Epidemiología:

La apnea de la prematuridad es tanto más frecuente cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento, y en los más inmaduros persiste frecuentemente después de las 34 y en ocasiones hasta después de las 40 semanas de edad postconcepcional^(3,4). tabla II.

FISIOPATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se han descrito diferentes factores que explican la alta incidencia de apnea, especialmente relacionada con la prematuridad⁽⁵⁾. Pobre respuesta del centro respiratorio al estímulo de CO₂, respuesta atípica a la hipoxia del RN pretérmino, o la influencia del reflejo de Hering-Breuer^(6,7). Si bien hasta en un 80% de las apneas se ha descrito un componente obstructivo^(1,2), estudios recientes^(7,8,9) han permitido aclarar que el mecanismo de cierre de la vía aérea puede ser también de origen central, debido a una pérdida de tono muscular y que no siempre son necesarios movimientos respiratorios incoordinados para que se produzca esta oclusión de la vía aérea.

Tabla I. Causas de apnea sintomática en el recién nacido

Etiología	Factores de riesgo
Sepsis precoz	Antecedentes maternos, alteración hemodinámica, SDR
Sepsis nosocomial	Catéter intravascular, nutrición parenteral, V. mecánica
Infección viral respiratoria	Incidencia estacional, datos epidemiológicos
Alteración metabólica (glucosa, calcio, sodio, etc)	CIR, asfixia perinatal, macrosómico, hijo de madre diabética, pretérmino.
Depresión farmacológica	Analgesia /anestesia materna pre o intraparto, medicación del RN (sedación,/analgesia/anestesia, prostaglandinas, etc)
Hipoxemia, fatiga muscular	SDR previo, aumento trabajo respiratorio
Reflujo gastroesofágico	Prematuridad, regurgitación simultánea, relación con toma
Obstrucción vía aérea	Secreciones nasales abundantes, aspiración alimento
Anemia de la prematuridad	Taquicardia, acidosis metabólica, curva de peso plana
Ductus persistente	Prematuridad, soplo cardiaco
Convulsión	Crisis de hipertensión, opistótonos, contracciones clónicas
Equivalente convulsivo	Movimientos oculares, masticación u otros “sutiles”
Malformación SNC	Diagnóstico prenatal, otros rasgos dismórficos
Hidrocefalia post-HIV	Prematuridad, antecedentes de HIV grado III

SDR: Distres respiratorio; CIR: crecimiento intrauterino retardado, SNC: Sistema nervioso central; HIV: hemorragia intraventricular

Es importante describir la secuencia de manifestaciones y comprobar los registros de monitorización que se producen en los episodios de apnea para definir la intensidad y secuencia de aparición de cianosis y bradicardia y relación con los movimientos respiratorios (5). Además de los efectos inmediatos de las pausas de apnea, hipoxemia, bradicardia, hipertensión arterial inicial e hipotensión posterior, que puede llegar a parada cardiorrespiratoria si no es detectada, es necesario tener en cuenta la repercusión que pueden tener episodios repetidos de apnea en el desarrollo neurológico posterior o en la progresión de otros procesos como re-

tinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante, etc. Aunque no resulta fácil delimitar esta repercusión a medio y largo plazo, la duración e intensidad de la hipoxemia, el número de episodios y la respuesta de adaptación del organismo, se consideran factores importantes para valorar las decisiones terapéuticas y establecer el pronóstico^(10,11,12).

MONITORIZACIÓN

Además de la observación clínica, en cuanto un RN presenta episodios de apnea debe ser controlado mediante sistemas de monitorización continua. Saturación de oxígeno

Tabla II. Incidencia y duración de apnea de la prematuridad según peso y edad gestacional al nacimiento^(3,5,15).

INCIDENCIA:

- 50 % de los RN con peso al nacer < 1500 g
- 92 % de los RN con peso al nacer < 1250 g
- 95 - 100% de los RN antes de las 28 semanas de edad gestacional

DURACIÓN DE LA APNEA:

- inversamente proporcional a la edad gestacional al nacer
- 65% de los nacidos antes de 28 semanas, continúan teniendo apnea a las 36 semanas de edad postmenstrual
- 16% continúan con pausas de apnea a las 40 semanas de edad postmenstrual

de la hemoglobina y frecuencia del pulso mediante pulsioximetría y/o frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria con electrodos torácicos (ECG e impedancia torácica), son los métodos más utilizados. Micrófonos, sensores de flujo o temperatura nasales o capnografía son métodos de monitorización menos utilizados en clínica.

Dado que las manifestaciones clínicas de los episodios de apnea puede consistir en ausencia de movimientos respiratorios, bradicardia o hipoxemia y presentarse aisladas o asociadas en cualquier combinación^(4,5,10,13), y teniendo en cuenta que la mayor repercusión está relacionada con el nivel de desaturación y que ésta no se relaciona con la intensidad de la bradicardia⁽¹⁴⁾, una monitorización adecuada debe incluir no solo frecuencia cardíaca e impedancia torácica, sino también saturación de oxígeno por pulsioximetría. Esta monitorización, cuando sea necesario valorar frecuencia y características de los episodios debe permitir un registro simultáneo de alarmas puesto que se ha observado que la mayor parte de alarmas que se producen son falsas, por movimientos del paciente, desconexión de

electrodos, etc⁽¹⁵⁾. En general se recomienda mantener la monitorización durante el ingreso de los RN que presentan apnea de la prematuridad hasta 7 días después del último episodio. La indicación de monitorización a domicilio por este problema, independientemente de la existencia de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, sería la persistencia de apnea con desaturación, cuando el niño tiene ya peso y condiciones suficientes para ser dado de alta. La indicación para retirar la monitorización a domicilio podría basarse en la ausencia de episodios de apnea significativos durante 1 mes antes de las 44 semanas de edad postconcepcional, o durante 2 meses si el último episodio de apnea se presentó después de las 44 semanas de edad postconcepcional⁽¹⁵⁾.

APNEA Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Un dilema que se presenta con cierta frecuencia es la relación entre reflujo gastroesofágico y apnea, puesto que cada uno puede ser causa y consecuencia del otro y ambos

se presentan frecuentemente en RN de muy bajo peso. Los mecanismos de estos episodios de apnea pueden ser obstructivos o reflejos por estimulación laríngea. Desde el punto de vista clínico, una mayor incidencia de apnea tras las tomas de alimento, u observar una pequeña regurgitación pueden hacer sospechar la relación de apnea y reflujo gastroesofágico. Aunque se han adoptado medidas de tratamiento postural y farmacológico antirreflujo, no se ha podido demostrar de modo concluyente una disminución significativa en la incidencia de apneas tras la instauración del tratamiento^(16,17).

TRATAMIENTO

Como medidas de cuidado general en RN inmaduros con riesgo de apnea, se debe mantener una temperatura ambiente en zona de termoneutralidad, evitando tanto hipotermia como hipertermia, posturas en decúbito prono y con el plano de la cuna ligeramente elevado⁽¹⁸⁾ o en “nidos” que permitan posturas en flexión. Durante los procedimientos dolorosos se aplicarán medidas de analgesia y estabilización siguiendo pautas de cuidado orientado al neurodesarrollo⁽¹⁹⁾. Situaciones de hipoxemia moderada pueden inducir la aparición de apnea lo mismo que aumentos rápidos e importantes de FiO_2 ^(20,21). Se debe por tanto mantener monitorizada la saturación de oxígeno de la hemoglobina durante todo el tiempo que persista el riesgo de apnea y proporcionar solo el oxígeno estrictamente necesario a los RN de muy bajo peso. Esta estrategia parece reportar ventajas igualmente en otros aspectos como una menor incidencia de retinopatía de la prematuridad y menor morbilidad pulmonar⁽²²⁾.

Ante una pausa de apnea, tras aplicar las medidas necesarias para recuperar la fre-

cuencia cardiaca y oxigenación, se debe investigar la causa (tabla I). Si se detectan factores etiológicos bien definidos, como hipoglucemia, hipertermia, infección, etc, se indicará el tratamiento oportuno de esta apnea sintomática.

El tratamiento de la apnea primaria, y en ocasiones como tratamiento coadyuvante en apnea sintomática, incluye el empleo de fármacos (metilxantinas), presión de distensión continua por vía nasal, presión positiva intermitente nasal o ventilación mecánica con intubación traqueal cuando las restantes medidas fracasan. De modo general, el tratamiento debe realizarse incluyendo nuevas medidas cuando fracasan las anteriormente instauradas y realizando la retirada en sentido inverso al de su introducción.

Teofilina y cafeína tienen efectos similares actuando a nivel del sistema nervioso central, estimulando el centro respiratorio, y a nivel muscular aumentando la fuerza contráctil y disminuyendo la fatiga del diafragma⁽²³⁾. En el tratamiento de la apnea, en ausencia o en formas leves de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, parece más recomendable el uso de cafeína a dosis de choque de 10 mg/kg (20 mg/kg de citrato de cafeína) y mantenimiento de 2,5 mg/kg/24h (5 mg/kg de citrato de cafeína), por su mayor facilidad de administración, mejor tolerancia y niveles más estables⁽²⁴⁾. Además, el comienzo de acción de cafeína parece más rápido que el de teofilina, observándose una reducción más rápida de las necesidades de oxígeno suplementario, mejoría de la distensibilidad del sistema respiratorio y actividad del reflejo de Hering-Breuer⁽²⁵⁾. Niveles plasmáticos de 10-15 mg/L se consideran el objetivo terapéutico más habitual y su seguridad a largo plazo

ha sido confirmada⁽²⁶⁾. Teofilina se emplea a dosis de choque de 5-7 mg/kg seguida por 2 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 3 días y posteriormente 2 mg/kg dosis cada 12 horas para obtener niveles igualmente de 10-15 mg/L. Para ambos fármacos, taquicardia, intolerancia digestiva e hiperactividad son los signos clínicos más habituales de toxicidad.

Doxapram es un analéptico respiratorio que produce aumento de frecuencia respiratoria y de volumen corriente⁽²³⁾. A dosis bajas 0,2 - 1 mg/kg/h puede actuar a nivel periférico (cuerpos carotídeos) y central. Actualmente, debido a sus efectos secundarios y a que su empleo se ha relacionado con retraso en el desarrollo⁽²⁷⁾ no está indicado su empleo y según nuestra información no existen preparados farmacéuticos disponibles.

Presión positiva continua nasal permite disminuir la incidencia de apnea por diferentes mecanismos como impedir el cierre de la vía aérea, aumento de capacidad residual funcional, reflejos de estiramiento pulmonar, etc. Se deben utilizar sistemas de baja resistencia con presiones iniciales de 3-6 cmH₂O. Si no hay buena respuesta y no se producen efectos secundarios importantes, sobre todo distensión abdominal, pueden emplearse presiones positivas de 7-8 cmH₂O. Un paso más en el tratamiento para intentar evitar la necesidad de intubación traqueal consiste en añadir a la CPAP ciclos de presión positiva intermitente (IMV o SIMV) nasal, cuya eficacia según algunos estudios sería superior a la de la CPAP⁽²⁸⁾.

No están claras las ventajas de la posición en decúbito prono durante las etapas tempranas en la apnea de la prematuridad pero existen datos suficientes para recomendar que a partir de las 36 semanas de edad posmenstrual y sobre todo después del alta al domicilio se recomiende en la cuna la posi-

ción en decúbito supino puesto que sin empeorar significativamente los episodios de reflujo gastroesofágico, mejora la capacidad de despertar^(16,17), y es la indicada para la prevención del síndrome de muerte súbita del lactante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dransfield DA, Spitzer AR, Fox WW. Episodic airway obstruction in premature infants. *Am J Dis Child* 1983; 137:441-443.
2. Mathew OP, Roberts JL, Thach BT. Pharyngeal airway obstruction in preterm infants during mixed and obstructive apnea. *J Pediatr* 1982; 100:964-968.
3. Eichenwald EC, Abimbola A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100:354-359.
4. Barrington KJ, Finer N, Li D. PredischARGE respiratory recordings in very low birthweight newborn infants. *J Pediatr* 1996; 128:934-940.
5. Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: Does it matter? *J Pediatr* 1998; 132:758-759.
6. Martin RJ, DiFiore JM, Jana L, Davis RL, Miller MJ, Coles SK, Dick TE. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants. *J Pediatr* 1998; 132:960-964.
7. Hannam S, Ingram DM, Milner AD. A possible role for the Hering-Breuer deflation reflex in apnea of prematurity. *J Pediatr* 1998; 133:509-512.
8. Idiong N, Lemke RP, Lin YJ, Kwiatowski K, Cates DB, Rigatto H. Airway closure during mixed apneas in preterm infants: is respiratory effort necessary? *J Pediatr* 1998; 133:509-512.
9. Mitchell RA, Herbert DA, Baker DG. Inspiratory rhythm in airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 1985; 58:911-920.

10. Cheung P-Y, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CMT. Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with predischarge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:14-20.
11. Livera LN, Spencer SA, Thorniley MS, et al. Effects of hypoxemia and bradycardia on neonatal cerebral hemodynamics. *Arch Dis Child* 1991; 66:376-380.
12. Perlman J, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985; 76:333-336.
13. Poets CF, Stebbens VA, Richard D, Southall DP. Prolonged episodes of hypoxemia in preterm infants undetected by cardiorespiratory monitors. *Pediatrics* 1995; 95:860-863.
14. Carbone T, Marrero LC, Weiss J, Hiatt M, Hegyi T. Heart rate and oxygen saturation correlates of infant apnea. *J Perinatol* 1999;19:44-47.
15. Côté A, Hum C, Brouillette RT, Themens M. Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors. *J Pediatr* 1998;132:783-789.
16. Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res* 2007; 62:620-623
17. Bhat RY, Hannam S, Pressler R, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 118: 101-107.
18. Jenni OG, vonSiebenthal K, Wolf M, Keel M, Duc G, Bucher HV. Effect of nursing in the head elevated tilt position (15 degrees) on the incidence of bradycardic and hypoxic episodes in preterm infants. *Pediatrics* 1997; 100:622-625.
19. Torres C, Holditch-Davis D, O'Hale A, D'Auria J. Effect of standard rest periods on apnea and weight gain in preterm infants. *Neonatal Network* 1997 ;16:35-43.
20. Alvaro R, Alvarez J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Induction of mixed apneas by inhalation of 100% oxygen in preterm infants. *J Appl Physiol* 1994;77:1666-1670.
21. Zia Haider A, Virender Rehan, Alvaro R, Al-Saedi S, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Low baseline oxygenation predisposes preterm infants to mixed apneas during inhalation of 100% oxygen *Am J Perinatol* 1996 ;13:363-369.
22. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child* 2001; 84:F106-F110.
23. Harcoet JM, Boutroy MJ. Traitement des apnées du prématuré. *Arch Pediatr* 1998; 5:546-555.
24. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus teophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000273
25. Laubscher B, Greenough A, Dimitriou G. Comparative effects of teophylline and caffeine on respiratory function in prematurely born infants. *Early Hum Dev* 1998; 50:185-192.
26. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007; 357:1893-1902.
27. Sreenan C, Etches PC, Demianczuk N, Robertson CMT. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: association with prolonged doxapram therapy for apnea. *J Pediatr* 2001; 139:832-837.
28. Lin CH, Wang ST, Lin Yj, Yeh TF. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:349-353