

Apnea del prematuro

Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal

1. Definición

Apnea significa interrupción de la respiración. Corresponde a una pausa respiratoria mayor de 20 segundos de duración acompañada de cambios de la coloración y/o bradicardia menor de 100 cpm y/o caída de la saturación de O₂ por debajo de 80%.

Estas alteraciones pueden producirse en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) con una pausa de menor duración.

También son patológicas aquellas que duran menos de 20 segundos pero tienen caída de la frecuencia cardíaca (FC) (20% de la basal) o saturación de oxígeno (SatO₂) menor de 80%. La severidad de la apnea depende fundamentalmente de la disminución de la FC y de la SatO₂ y no de la duración del evento.

2. Introducción

La respiración periódica corresponde a pausas respiratorias de hasta 20 segundos con movimientos respiratorios, sin asociarse con bradicardia menor de 100 cpm ni SatO₂ menor de 80%. Sin embargo la apnea y la respiración periódica podrían tener una misma raíz fisiopatológica por inestabilidad del centro respiratorio.

La incidencia y la severidad de la apnea están en relación inversa con la edad gestacional.

Por debajo de 1000 g casi el 100% presentará apneas y el 25% en los menores de 2.500 g.

Lo habitual es que aparezcan luego de las 24 horas de vida y antes del séptimo día de vida.

En general cesan a las 37 semanas de edad postconcepcional, pero en recién nacidos menores de 28 semanas pueden persistir más allá de las 39 semanas de edad postconcepcional.

Según la presencia o no de esfuerzos respiratorios se clasifican en centrales, obstructivas y mixtas.

- **Centrales:** hay cese de movimientos respiratorios, representan un 10-25%.
- **Obstructivas:** hay movimientos respiratorios, pero no flujo aéreo (10-20%).
- **Mixtas:** hay obstrucción más pausas de movimientos respiratorios (50-75%). Son las más comunes.

Es de gran utilidad clínica la distinción entre apneas primarias y secundarias.

- **Primarias:** se vinculan a la inmadurez del centro respiratorio. Sólo se explican por la prematuridad.
- **Secundarias:** se ven tanto en pretérminos como en términos. Las causas más frecuentes de apnea secundaria son:
 - Infección: es la causa más frecuente. Podría determinar depresión del SNC.
 - Reflujo gastroesofágico (RGE): muy discutido. Si bien los RN con apneas tienen mayor frecuencia de RGE, la gran mayoría de las apneas no se produce en coincidencia con el episodio de RGE.
 - Desórdenes metabólicos: sobre todo alteraciones del calcio y la glucosa.
 - Distermias.
 - Alteraciones del SNC: convulsiones, hemorragia intracraneana, asfixia perinatal, malformaciones, hipoventilación central congénita.
 - Ductus arteriovenoso permeable.
 - Hipoxemia de cualquier causa.
 - Fármacos neurodepresores: fenobarbital, benzodiazepinas, narcóticos.
 - Anemia: discutido. Hay trabajos que demuestran que las transfusiones de glóbulos rojos tienen escaso efecto sobre la apnea del pretérmino.

3. Fisiopatología

Se reconocen varios mecanismos:

Inmadurez de los quimiorreceptores

- Respuesta ventilatoria al CO₂: intervienen los quimiorreceptores centrales bulbares. Al aumentar la CO₂ alveolar debería aumentar el volumen ventilatorio minuto. Esta respuesta depende del desarrollo del SNC, el cual se vincula a la edad gestacional. Además, en los RN pretérmino la hipoxia disminuye la sensibilidad al aumento de la PCO₂ (respuesta paradójica).
- Respuesta ventilatoria a la hipoxia: intervienen los quimiorreceptores periféricos ubicados en los cuer-

pos carotídeos. Es una respuesta bifásica, que en PT permanece varias semanas luego del nacimiento. Consiste en un aumento de la ventilación en los primeros minutos, seguida de una disminución de la ventilación por debajo del nivel basal, a los 5 minutos de la hipoxia. En PT menores de 1500g la hipoxia produce caída inmediata y mantenida de la ventilación, sin aumento inicial.

Hipoxemia

La hipoxia induce respiración periódica y apneas.

Basándose en esto, hay autores que plantean que el aumento del aporte de O₂ puede disminuir los eventos. Sin embargo el O₂ suplementario no ha demostrado en forma consistente que esto sea así.

Hay diferentes conclusiones en trabajos hechos sobre este tema (beneficio versus efectos adversos de la hiperoxia en el pretérmino).

El concepto debe ser que ante una apnea la primer medida no debe ser subir la FiO₂, y sobre todo acordarse de bajarla si se subió.

Reflejos pulmonares y de las vías aéreas

Se refiere al reflejo de Hering y Breuer. Este reflejo inhibe la inspiración. Por la insuflación pulmonar se puede producir un estiramiento de receptores específicos a nivel pulmonar, esto se transmite por el vago al centro respiratorio en el SNC y se produce una inhibición de la inspiración.

Existe en todos los seres humanos, pero en el RN PT aparentemente estaría aumentado.

Estado del sueño

La mayoría de las apneas ocurren durante el sueño REM, el cual predomina en el RN pretérmino y que se caracteriza por la irregularidad del volumen y de la FR.

4. Prevención

Monitorización. Todo RN menor de 34 semanas debe tener monitor de Frecuencia Respiratoria, Frecuencia Cardíaca y SatO₂, durante las 24 horas del día. El mayor riesgo de apnea es en la primera semana de vida.

Las alarmas deben ser colocadas en:

	Menor de 1.500 g	Mayor de 1.500 g
F. respiratoria	10 segundos	20 segundos
F. cardíaca	100 cpm	80 cpm
SatO ₂	80%	80%

La monitorización debe mantenerse hasta que no se

constaten apneas por lo menos por cinco días consecutivos.

- Ambiente térmico neutro (al aumentar la temperatura aumenta la frecuencia de apneas).
- Posición ventral con cabeza elevada, cuello en extensión. Evitar posiciones con cabeza en flexión dentro del nido.
- Aspiración cuidadosa de secreciones.
- Corrección de anemia. Se debe considerar si los episodios de apnea y bradicardia son frecuentes, graves y coinciden con hematocrito bajo.
- Adecuado balance de medio interno.

No han demostrado utilidad:

- Colchón oscilante.
- Aumentar la concentración de oxígeno cuando no presenta hipoxemia.
- Tratamiento del RGE: la gran mayoría de los trabajos realizados no muestran evidencia de relación temporal entre el RGE y la apnea del prematuro, pero se admite que puede existir un pequeño grupo que tengan apneas inducidas por RGE.

Secuencia cuando suena el monitor:

- Observar al RN: verificar si existe bradicardia, cianosis, esfuerzo respiratorio.
- Lavarse las manos.
- Estimulación táctil y/o lumínica suave. No golpear ni mover la incubadora.
- Oxigenación sólo si hay hipoxemia.
- Ventilación con bolsa y máscara si persiste bradicardia y/o desaturación luego del estímulo inicial. Siempre evitar presiones elevadas y abandonar apneas retome dinámica adecuada.

Luego del primer episodio:

- Evaluación de causa subyacente.
- Buscar siempre una causa precipitante en mayores de 34 semanas.
- Evaluación del medio interno: gasometría, Ionograma con calcio, glicemia.
- Siempre considerar infección. Cultivos, hemograma, PCR.
- Si son persistentes: polisomnografía.

5. Tratamiento farmacológico

Xantinas

Hace más de 30 años que se usan y está confirmado que disminuyen la frecuencia de apnea primaria y la necesidad de AVM.

Las xantinas producen estímulo del centro respiratorio, con aumento del volumen minuto, descenso de la

PCO₂ y disminución del umbral del centro respiratorio al CO₂. Bloquean la adenosina, que es un potente inhibidor de la respiración. Mejoran la función pulmonar, con disminución de la fatiga, del tiempo de recuperación diafragmática y aumento de la fuerza de contracción de los músculos respiratorios. Generan aumento del metabolismo basal y del nivel de catecolaminas. Aumento del gasto cardíaco y mejoría de la oxigenación.

Los posibles efectos adversos son: pobre crecimiento, agravación del daño cerebral hipóxico-isquémico, trastornos del comportamiento en la infancia.

No son aún bien conocidos los efectos que pueden determinar a largo plazo.

Teofilina

Se inicia en todos los PT menores de 1.500 g cuando el RN prematuro tenga apneas. La indicación para el inicio del tratamiento dependerá del tipo de apnea. La apnea tratable es aquella que cumple con la definición de apnea: dura más de 20 segundos y se acompaña de bradicardia o caída de la SatO₂, o durando menos igual produce tales cambios. Si la apnea es secundaria a una enfermedad subyacente, el tratamiento debe orientarse a esa enfermedad.

Hay bibliografía sobre el uso profiláctico de la aminofilina, pero se cuestiona por los posibles efectos a largo plazo en el neurodesarrollo, aún no conocidos totalmente.

Dosis carga: 6–8 mg/kg por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento: 1,5–2 mg/kg por vía intravenosa, cada 8 horas.

Si la FC aumenta a más de 190 pm, o si aparecen síntomas gastrointestinales, disminuir la dosis en 0,5 mg/kg. Obtener dosificación al cuarto día (5–12 mcg/ml) y repetir dosificación semanalmente.

Su acción es dosis dependiente, por lo que hay que aumentar los niveles plasmáticos antes de agregar otra medida terapéutica.

Niveles de teofilina en plasma sólo 2 o 3 veces mayores que el nivel terapéutico pueden producir estimulación letal del SNC. Después de estabilizar al paciente, pasar a la vía oral.

Duración del tratamiento: hasta las 34–36 semanas EGC y al menos 7 días sin apneas.

En RN entre 24–28 semanas EG al nacer, la apnea puede persistir más allá de las 40 semanas de EGC.

Como efectos colaterales se destacan: aumento del consumo de O₂, taquipnea, taquicardia, irritabilidad, distensión abdominal, RGE, convulsiones.

Cafeína

Base o citrato. La forma citrato es la más recomendada. La dosis carga: 20 mg/kg por vía oral o intravenosa

(para cafeína base: 10 mg/kg). Si no hay respuesta, la dosis de ataque se puede repetir hasta dos veces más. La dosis de mantenimiento se comienza a las 24 horas de la de ataque: 5 mg/kg/día en una dosis (2,5 mg/kg si es cafeína base). La vida media es más larga, por lo que se puede administrar una sola dosis diaria.

Niveles plasmáticos: 10–15 mcg/ml. Algunos autores definen niveles de 5–25 mcg/ml. Las ventajas para su uso en relación con la teofilina son: mayor especificidad como agente respirógeno, con menores efectos periféricos; menor consumo de O₂; menor RGE y mayor índice terapéutico. Permite una única dosificación diaria y no tiene metabolitos activos que confundan la interpretación con las mediciones en suero.

Amplio rango de concentraciones en sangre en los cuales la cafeína es efectiva para la apnea del RN. Valores tan bajos como 3 mcg/ml pueden ser efectivos y tan altos como 24 mcg/ml pueden ser subterapéuticos en algunos RN.

Oxígeno

Aumentos de la FiO₂ facilitan y estabilizan la respiración cuando hay respiración periódica y apneas con hipoxemia.

NCPAP

Disminuye sobre todo las apneas mixtas y obstructivas. Presiones de 3 a 6 cm H₂O son generalmente efectivas. Los mecanismos de acción son: mejoramiento de la función pulmonar, estabilización de la caja torácica, mantiene abierta la vía aérea superior.

Ventilación nasal intermitente a presión positiva (NIPPV)

Entrega CPAP nasal con presión positiva aumentada intermitente. Modalidad útil para aumentar los efectos beneficiosos de la NCPAP.

AVM

Como último recurso y ante el fracaso de los demás tratamientos.

CO₂

Está en etapa experimental. Se hace inhalar a los prematuros CO₂ por una CPAP nasal. Los quimiorreceptores centrales responden en forma fisiológica con hiperventilación ante la detección de niveles elevados de PCO₂.

Carnitina

No se ha demostrado que su uso tenga efectos significativos.

El déficit de carnitina puede determinar apneas e in-

suficiencia respiratoria en PT y en adultos. Basándose en lo anterior se hicieron investigaciones administrando carnitina a RNPT con apneas, pero los resultados no han sido concluyentes, se necesita de investigación adicional.

6. Criterios de alta

Ningún intervalo libre de apneas garantiza la ausencia de nuevos eventos.

Monitoreo en domicilio

Hay evidencias de que los prematuros tienen mayor riesgo de episodios de apnea que los RN de término. Este riesgo disminuye con el tiempo, cesando aproximadamente a las 43 semanas de EG corregida.

Indicaciones del monitoreo en domicilio: RN prematuros que presentan durante la internación apneas extremas de curso repetido e inusualmente prolongado y que al alta tienen riesgo de apneas recurrentes, bradicardia e hipoxemia.

Pasos previos al alta domiciliaria con monitorización:

- Definir con los padres ventajas y desventajas.
- Dejar en claro que no sirve para prevenir el síndrome de muerte súbita.
- Equipo que monitoree actividad cardíaca y respiratoria en forma simultánea. Debe tener grabación de eventos.
- Plan específico de controles médicos.
- Fecha probable de finalización.
- Soporte técnico y médico vía telefónica a los padres.
- Instruir a los padres sobre técnicas básicas de RCP.
- No realizar el monitoreo domiciliario de rutina en RN prematuros asintomáticos.

Referencias bibliográficas

1. **Al-Aif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H.** Inhalation of low (0,5%-1,5%) CO₂ as a potential treatment for apnea of prematurity. *Semin Perinatol* 2001; 25(2): 100-6.
2. **American Academy of Pediatrics.** Apnea suden infant death síndrome and home monitoring. Committee on Fetus and Newborn, 2002-2003. *Pediatrics* 2003; 111(4): 914-7.
3. **Stark AR.** Apnea. En: Cloherty JP, Stark AR. *Manual de Cuidados Neonatales*. 3 ed. Barcelona: Masson, 1999: 425-30.
4. **Di Fiore JM, Arko MK, Miller MJ, Krauss A, Betkerur A, Zadell A, et al.** Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. *Pediatrics* 2001; 108(6): 1304-8.
5. **Di Fiore JM, Arko M, Whitehouse M, Kimball A, Martin RJ.** Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116(5): 1059-63.
6. **Hochwald C, Kennedy K, Chang J, Moya F.** A randomized, controlled, double-blind trial comparing two loading doses of aminophylline. *J Perinatol* 2002; 22(4): 275-8.
7. **Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ.** Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24(12): 763-8.
8. **Kumar M, Kabra NS, Paes B.** Carnitine supplementation for preterm infants with recurrent apnea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004497.
9. **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; (1): CD002272.
10. **Martin RJ, Abu-Shaweesh JM.** Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate* 2005; 87(4): 288-95.
11. **Millar D, Schmidt B.** Controversies surrounding xanthine therapy. *Semin Neonatol* 2004; 9(3): 239-44.
12. **Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ.** Does gastroesophageal reflux cause apnea in preterm infants? *Biol Neonate* 2005; 87(4): 254-61.
13. **Schmidt B.** Methylxanthine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) trial. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 208-13.
14. **Alvaro R.** Apnea del recién nacido. En: Solá A, Rogido M. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*. Buenos Aires: Científica Americana, 2001: 947-63.
15. **Tapia JL.** Apnea. En: Tapia JL, Ventura-Juncá P. *Manual de neonatología*. 2 ed. Santiago [Chile]: Mediterráneo, 2000: 241-3.
16. **Tauman R, Sivan Y.** Duration of home monitoring for infants discharged with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2000; 78(3): 168-73.
17. **Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF.** Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2002; 82(4): 228-32.