Apnea en el periodo neonatal

Jesús Pérez Rodríguez

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 cardiovascular (bradicardia y/o hipoxemia). Las pautas 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 posconcepcional[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 CO_2, 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.

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

TABLA I. Causas de apnea sintomática en el recién nacido	
Etiología	Factores de riesgo
Sepsis precoz	Antecendentes maternos, alteración hemodinámica, SDR
Sepsis nosocomial	Catéter intravascular, nutrición parenteral, ictericia
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, trabajo respiratorio
Reflujo gastroesofágico	Prematuridad, regurgitación simultánea, relación con toma
Obstrucción de vía aérea	Secreciones nasales abundantes, aspiración de alimento
Anemia de la prematuridad	Taquicardia, acidosis metabólica, curva de peso plana
Ductus persistente	Prematuridad, soplo cardiaco
Convulsión	Crisis de hipertonía, opistótonos, contracciones clónicas
Equivalente convulsivo	Movimientos oculares, masticación u otros “sutiles”
Malformación del SNC	Diagnóstico prenatal, otros rasgos dismórficos
Hidrocefalia post-HIV	Prematuridad, antecedentes de HIV grado III

SDR: distress respiratorio; CIR: crecimiento intrauterino retardado; SNC: sistema nervioso central; HIV: hemorragia intraventricular.

arterial inicial e hipotensión posterior, que puede llegar a parada cardiorrespiratoria si no es detectada, es necesario tener en cuenta la repercusión que puedan tener episodios repetidos de apnea en el desarrollo neurológico posterior o en la progresión de otros procesos como retinopatía 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 de la hemoglobina y frecuencia del pulso mediante pulsioximetría y/o frecuencia cardiaca 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 la manifestaciones clínicas de los episodios de apnea puede consistir en ausen-

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 ≤ 1.500 g
- 92% de los RN con peso al nacer ≤ 1.250 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 posconcepcional
- 16% continúan con pausas de apnea a las 40 semanas de edad posconcepcional

cia de movimientos respiratorios, bradicardia o hipoxemia y presentarse aisladas o asociadas en cualquier combinación[4,510,13], 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 sólo frecuencia cardiaca 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 posconcepcional, o durante 2 meses si el último episodio de apnea se presentó después de las 44 semanas de edad posconcepcional[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, puede 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, evitanto tanto hipotermia como hipertermia, posturas en decúbito prono y con el plato 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 sólo 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 frecuencia 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, doxapram), 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 y mantenimiento de 5 mg/kg/24 horas, por su mayor facilidad de administración, mejor tolerancia y niveles más estables[24]. Además, el comienzo de acción de la cafeína parace más rápido que el de la 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. 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 la frecuencia res-

piratorio y del volumen corriente[23]. A dosis bajas, 0,2-1 mg/kg/hora, puede actuar a nivel periférico (cuerpos carotídeos). A dosis más elevadas su actividad es fundamentalmente central y puede presentar efectos secundarios como movimientos incoordinados, convulsiones e hipertensión arterial[23,24]. Cuando se administra durante periodos prolongados de tiempo parece disminuir su eficacia[23], y su empleo se ha relacionado con retraso en el desarrollo[27], por lo que su indicación debe ser cuidadosamente evaluada.

— Presión positiva continua nasal permite disminuir la incidencia de apnea por diferentes mecanismos, como impedir el cierre de la vía aérea, aumento de la capacidad residual funcional, reflejos de estiramiento pulmonar, etc. Se deben utilizar sistemas de baja resistencia con presiones iniciales de 3-6 cm H_2O. Si no hay buena respuesta y no se producen efectos secundarios importantes, sobre todo distensión abdominal, pueden emplearse presiones positivas de 7-8 cm H_2O. 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 por vía nasal, cuya eficacia según algunos estudios sería superior a la de la CPAP[28].

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 al 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. Côte 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. Novak DA. Gastroesophageal reflux in the preterm infant. Clin Perinatol 1996; 23: 305-320.

17. Kimball AL, Carlton DP. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. J Pediatr 2001; 138: 355-360.

18. Jenni OG, von Siebenthal 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 hypoxemic episodes in preterm infants. Pediatrics 1997; 100: 622-625.

19. Torres C, Holditch-Dabis D, O'Hale A, D'Auria J. Effect of standard rest periods on apnea and weight gain in preterm infants. Neonatal Netw 1997; 16: 35-43.

20. Alvaro R, Alvarez J, Kwiatkowki 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, Álvaro 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 retinophaty 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 apnèes du prematuré. 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. Huon C, Rey E, Mussat P, Parat S, Moriette G. Low-dose doxapram for treatment of apnea following early weaning in very low birtweight infants: a randomized, double blind study. Acta Paediatr 1998; 87: 1180-1184.

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.

NOTAS