

APNEA DEL PREMATURO

Actualización sobre tratamiento basada en
la evidencia. Abril 2019

Julieta Conti

Apnea del prematuro. INDICE

Definición	2
Fisiopatología	3
Manifestaciones Clínicas	5
Diagnóstico	5
Monitoreo	6
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	6
TRATAMIENTO	7
MEDIDAS GENERALES	7
CPAP	7
METILXANTINAS	8
OTROS TRATAMIENTOS	10
Seguimiento	10
Bibliografía	12

Definición

Cuando hablamos de apnea nos referimos al cese del flujo respiratorio. En niños prematuros ocurren normalmente pausas respiratorias cortas (duración entre 5 y 10 segundos).

La “apnea del prematuro” se define como una pausa respiratoria de más de 20 segundos o una pausa respiratoria más corta, asociada a desaturación de oxígeno y/o bradicardia en bebés con edad gestacional menor a 37 semanas. ⁽¹⁾

Se diferencia del término “apnea de la infancia” a aquellos episodios que ocurren cuando el niño presenta edad gestacional de 37 semanas o más al inicio de la apnea.

La apnea se clasifica como central, obstructiva o mixta dependiendo de la presencia de esfuerzos inspiratorios y obstrucción de la vía aérea superior.

- ❖ **Apnea central:** esfuerzos inspiratorios ausentes.
- ❖ **Apnea obstructiva:** esfuerzos inspiratorios presentes pero ineficaces en presencia de obstrucción de la vía aérea superior.
- ❖ **Apnea mixta:** obstrucción de la vía aérea con esfuerzos inspiratorios que preceden o siguen al centro de apnea.

La mayoría de los episodios de apnea en los neonatos prematuros son centrales o mixtos. ⁽²⁾

Es probable que las apneas centrales sean clasificadas como episodios más prolongados.

La incidencia de las apneas aumenta con la disminución de la edad gestacional.

En niños de término se debe asumir siempre como patológica y sospechar otras causas como convulsiones, infecciones, asfixia perinatal grave, hemorragia intracraneana u otro evento vascular, depresión respiratoria por drogas, micrognatia con obstrucción de vía aérea, entre otras.

La apnea se presenta en prácticamente todos los neonatos nacidos con menos de 28 semanas de gestación.

Aquellos nacidos entre las 24 y las 28 semanas de gestación pueden continuar presentando apnea más de 38 semanas después de la concepción, que prolonga su hospitalización, aunque la resolución de la apnea generalmente se completa alrededor de las 43 a 44 semanas de edad postmenstrual.

Fisiopatología

Aunque se desconocen los mecanismos exactos que subyacen a la apnea del prematuro, se piensa que es debido a la interrupción de los procesos en el control de la ventilación debido a la inmadurez que resulta en un deterioro central del impulso respiratorio y/o la incapacidad para mantener la permeabilidad de la vía aérea superior.

La apnea del prematuro es un trastorno del desarrollo que refleja su inmadurez fisiológica.

En la vida fetal, el intercambio de gases se produce a través de la placenta, y la actividad muscular respiratoria es intermitente. En el momento del parto, el cambio a la vida postnatal requiere de una actividad muscular respiratoria para mantener el intercambio de gases. Los mecanismos subyacentes de la transición de la respiración intermitente a la continua no se comprenden completamente.

En los lactantes prematuros, la inmadurez de las respuestas respiratorias afecta a todos los niveles del control respiratorio, incluyendo la quimiosensibilidad central y periférica y la señal neuronal pulmonar inhibitoria. El análisis histológico demuestra que hay una disminución del número de conexiones sinápticas y arborizaciones dendríticas, con deterioro del desarrollo de astrocitos y una mielinización deficiente. Además, la regulación positiva de los neurotransmisores inhibidores regula el control respiratorio, como la adenosina, ácido gamma aminobutírico (GABA) y endorfinas lo que contribuyen a un mal control ventilatorio.⁽³⁾

Asimismo, un componente genético (aún por determinar) parece estar asociado con la apnea del prematuro, como lo ilustra la mayor tasa de concordancia de apnea entre pares de gemelos prematuros monocigóticos comparados con gemelos dicigóticos del mismo sexo (87% contra 62%).⁽⁴⁾

La apnea de la prematuridad se manifiesta por la respuesta ventilatoria deteriorada a la hipercapnia y la hipoxia.

La respuesta al CO es aún menor en los recién nacidos prematuros con apnea en comparación con los controles prematuros emparejados por la edad gestacional, peso al nacer y edad posnatal.

Ante la hipoxia normalmente hay un aumento de la ventilación que depende casi exclusivamente de la retroalimentación de los quimiorreceptores periféricos del cuerpo carotídeo. Los recién nacidos prematuros tienen una respuesta bifásica a la hipoxia con un aumento inicial (hiperventilación) y posterior disminución de los esfuerzos inspiratorios (con hipoventilación y, a veces, apnea).

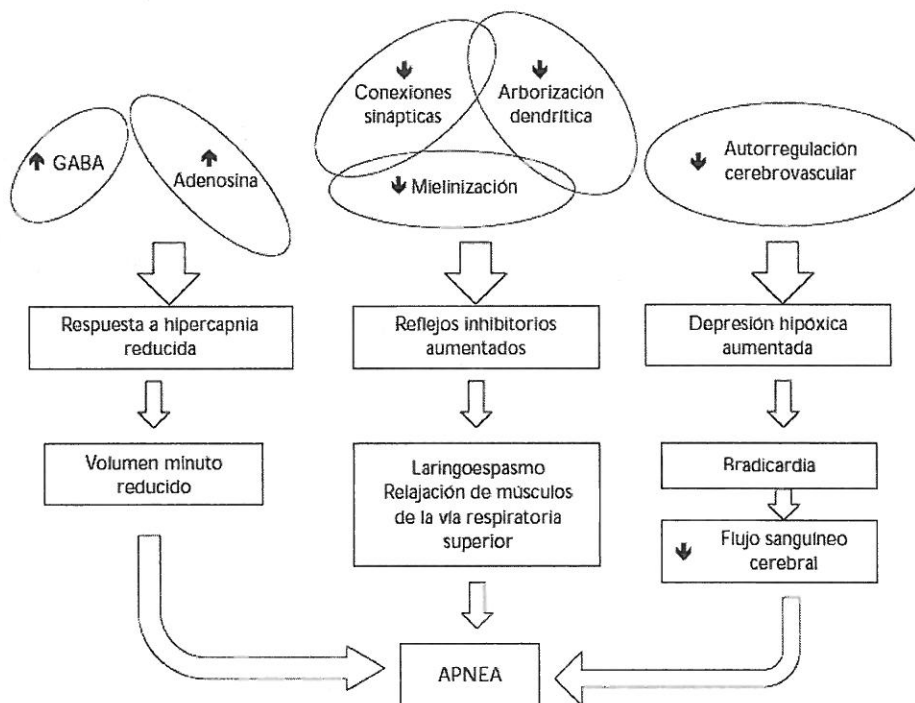
Hay datos que sugieren que la hiperbilirrubinemia se asocia con la apnea central. El mecanismo propuesto es que la bilirrubina no conjugada atraviesa la barrera hematoencefálica y produce una

disfunción del tronco cerebral, con disminución de la respuesta del centro respiratorio a la hipoxia y a la hipercapnia ⁽⁵⁾

La vía aérea del lactante prematuro es susceptible al colapso por presentar un tono muscular hipofaríngeo deficiente, sobretodo durante la fase del sueño REM y cuando el cuello está en flexión.

Algunos factores que se describen son:

- ❖ Activación o estimulación de los reflejos inhibitorios de la vía aérea superior (también conocido como el quimiorreflejo laríngeo) puede contribuir a la patogenia de la apnea, aunque el mecanismo es poco conocido. Las infecciones virales como por el virus sincitial respiratorio (VSR) también pueden provocar esta respuesta apneica.
- ❖ Obstrucción nasal, ya que los neonatos son respiradores nasales obligados o preferenciales.
- ❖ Alteraciones laringotraqueales: la obstrucción leve causada por edema laríngeo, la disfunción de las cuerdas vocales, la estenosis traqueal o la laringomalacia pueden precipitar la apnea en algunos casos.



Manifestaciones Clínicas

Los episodios de apnea suelen iniciar en neonatos pretérmino que respiran espontáneamente o que reciben CPAP, en los primeros 2- 3 días de vidas. Se manifiesta como pausas respiratorias acompañadas de bradicardia e hipoxemia.

En neonatos que se encuentran en ARM también pueden ocurrir episodios de desaturación y bradicardia que son indicadores de una ventilación inefectiva y posibles respuestas reflejas al estímulo del tubo endotraqueal en la vía aérea.

Mas allá del modo ventilatorio utilizado, estos episodios de desaturaciones suelen ir en aumento hacia la segunda o tercer semana de vida y pueden persistir por varias semanas, especialmente en neonatos que presentan una Po2 de base baja.

En el caso de niños que presentan un **inicio tardío de apneas**(más allá de la tercer semana de vida en un niño que no presentó apneas previas, o que vuelven a presentar episodios luego de más de 10 días sin apneas) se deben descartar otras causas como la **sepsis**.^(26, 27)

Hay que tener en cuenta los episodios de desaturación asociados a la alimentación que son frecuentes en los neonatos de 34-36 semanas. Éstos episodios ocurren sólo durante la alimentación, suelen ser acompañados de cianosis, resuelven espontáneamente y se dan en un neonato sin otros signos clínicos. Corresponden a una **inmadurez de la coordinación del proceso succión-deglución-respiración**.

Los episodios de apneas del prematuro generalmente presentan la siguiente evolución o historia natural:

- ❖ En neonatos mayores de 28 semanas: resuelve antes de las 37 semanas de EGC
- ❖ En menores de 28 semanas: las apneas pueden persistir hasta las 40 semanas
- ❖ En general para la semana 43 de EGC todos los episodios de apneas resuelven. A esta edad gestacional el riesgo de presentar una apnea es el mismo que el de los niños nacidos de término

Diagnóstico

Episodio de pausa respiratoria mayor de 20 segundos o de menor duración asociado a hipoxemia y bradicardia en un neonato menor a 37 semanas de edad gestacional.

DEBIDO A ESTO TODOS LOS NIÑOS PRETÉRMINO DEBEN SER MONITORIZADOS CON OXÍMETRO DE PULSO Y MONITOR DE APNEAS.

Siempre tener en cuenta la historia natural de la enfermedad y considerar otras causas.

Monitoreo

MONITOR DE APNEAS. Los monitores de apneas generalmente son de utilidad para detectar apneas centrales. Existe un subregistro de apneas mixtas y obstructivas (debido a que en estas últimas en general suele haber actividad muscular torácica). La alarma debe estar seteada para detectar pausas de más de 15-20 segundos.

FRECUENCIA CARDÍACA. Si bien no existe un consenso con respecto al valor de corte para determinar bradicardia, estudios observacionales demuestran que valores menores de 70 lpm son clínicamente significativos. ^(24, 25)

OXIMETRÍA DE PULSO. Constituye un elemento de apoyo en conjunto con el monitoreo de apneas y la frecuencia cardíaca. Las alarmas deben setearse a menos de 85%. Debido a que los neonatos pretérmino tienen menor volumen pulmonar, con una pared torácica inestable, las desaturaciones pueden ser muy importantes incluso ante pausas respiratorias cortas.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La apnea del prematuro constituye un diagnóstico de exclusión por los que se debe evaluar clínicamente al niño y descartar las siguientes posibles causas:

ANEMIA	ENCEFALOPATÍA NEONATAL	CONVULSIONES
SEPSIS	HEMORRAGIA INTRACRANEANA	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE
DESORDENES METABÓLICOS (HIPOGLUCEMIA; ETC)	ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO U OPIÁCEOS A LA MADRE	ANOMALÍAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR
INESTABILIDAD TÉRMICA	NEONATO SEDADO O CON ANESTESIA GENERAL	TRASTORNOS DEGLUTORIOS

La investigación de las probables causas debe ser dirigida de acuerdo a la clínica del niño, y teniendo en cuenta el momento de presentación de la misma (ej, primera semana de vida o luego del primer mes), la edad gestacional y el requerimiento ventilatorio del niño para evaluar los diagnósticos diferenciales.

TRATAMIENTO

A QUIÉNES TRATAR

El tratamiento para la apnea del prematuro debe ser considerado en las siguientes circunstancias:

- ❖ Episodios de apnea frecuentes, prolongados, asociados a bradicardia o hipoxemia significativa que resuelven espontáneamente
- ❖ El episodio tiene episodios de apnea menos frecuentes pero que requieren ventilación con presión positiva o estímulos táctiles en múltiples oportunidades.

MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales son generalmente de naturaleza preventiva y se aplican a todos bebés de menos de 35 semanas de gestación que tienen riesgo de apnea.

- ❖ Control de temperatura ambiental: proporcionar un ambiente térmico estable, eliminando así las fluctuaciones de temperatura que precipitan episodios apneicos.
- ❖ Considere otras causas de apnea.
- ❖ Posición de cabeza y cuello: evitar la flexión extrema o la extensión del cuello.
- ❖ Mantener la permeabilidad de las fosas nasales
- ❖ Mantener una saturación de oxígeno entre 90-95%, utilizando la oximetría de pulso.

CPAP

Ha demostrado ser una terapia segura y efectiva para la apnea del prematuro, suministrando una presión de aire continua a través de la faringe del niño para evitar el colapso faríngeo y atelectasia alveolar. (6)

Se demostró que el CPAP nasal:

- ❖ Reduce la incidencia de apnea mixta y obstructiva,
- ❖ Mantiene la capacidad residual funcional (CRF),
- ❖ Disminuye la frecuencia respiratoria, principalmente por la prolongación de tiempo de espiración, sin alterar la respuesta ventilatoria al CO₂.
- ❖ Aumenta la oxigenación por mejorar la adaptación de ventilación-perfusión
- ❖ Proporciona una presión de distensión continua que optimiza la CRF

Para recién nacidos prematuros con clínica de apnea significativa (es decir, pausas respiratorias con duración mayor a 20 segundos o una duración más corta acompañada de desaturación y / o bradicardia), se sugiere presión nasal positiva continua en la vía aérea, iniciándose con una presión

de 4 a 6 cmH₂O. Presiones mayores podrían distender en demasía los pulmones y/o alterar la función circulatoria.

Además se recomienda minimizar las aspiraciones para evitar la irritación de las fosas nasales, a menos que haya secreciones.

METILXANTINAS

Las metilxantinas estimulan la descarga del centro respiratorio, debido a que inhiben los receptores de adenosina, y constituyen la primera línea de tratamiento para la apnea del prematuro.

Dentro de las metilxantinas, la más utilizada es la cafeína debido a que presenta un rango terapéutico más amplio, una vida media más larga y menos incidencia de efectos adversos

EFICACIA

Existe amplia evidencia que avala el uso de las metilxantinas como la cafeína para el tratamiento de la apnea del prematuro.

En 2006 se realizó el ensayo clínico "CAP" (Caffeine for Apnea of Prematurity), uno de los más grandes hasta el momento, en el cual, si bien no se observaron diferencias significativas con respecto a la tasa de mortalidad, hemorragia intracraneana, o enterocolitis necrotizante, se observó que el tratamiento con cafeína demostró reducir la tasa de Ductus Arterioso Persistente y Displasia Broncopulmonar. De la misma forma, el grupo de niños que recibió cafeína presentó menor cantidad de días de oxígeno, y finalización de ventilación asistida a una menor edad postnatal.⁽²⁵⁾

En una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos del 2010⁽²⁶⁾ se observó que los niños que recibieron cafeína tuvieron menos riesgo de presentar episodios de apneas y de requerir ventilación asistida.

DOSIS/ FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis de carga: 20 mg/kg/dosis de cafeína citrato (10 mg/kg/dosis de cafeína base)

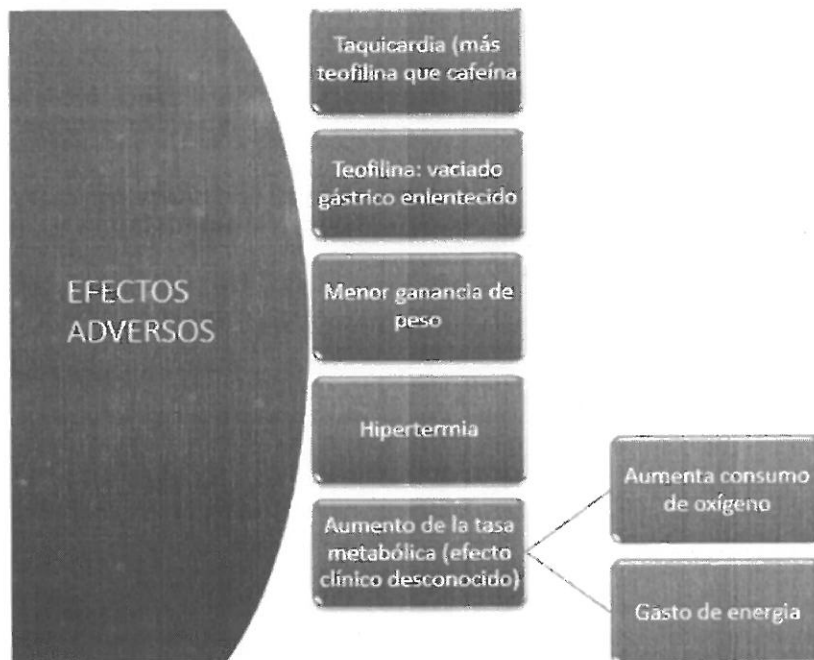
Dosis de mantenimiento 10 mg/kg/dosis de cafeína citrato (5 mg/kg/dosis de cafeína base)

Esto se puede realizar de forma endovenosa o enteral, con la misma dosis

Cosas a tener en cuenta: debido al aumento del metabolismo luego de la primer semana de vida postnatal, y la maduración del neonato, se encuentran en estudio readecuar las dosis luego de estos valores iniciales.

Un ensayo clínico de 2015 (Mohammed et al) analizó la eficacia y seguridad de una dosis más alta de cafeína (40 mg/kg/dosis de carga y luego 20 mg/kg/dosis) y demostraron menor tasa de fracaso luego de la extubación. Aún se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados de mayor magnitud para modificar los rangos utilizados habitualmente.

EFFECTOS ADVERSOS



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento debe permanecer hasta que el niño cumpla 36 semanas de edad gestacional corregida y haya permanecido más de 5 días sin presentar episodios de apnea. Debido a que en un niño de 36 semanas la cafeína presenta una vida media de 86 horas aproximadamente, y permanece en el cuerpo hasta 7 días luego de discontinuarla, se debe mantener el monitoreo del niño hasta el egreso hospitalario.

FRACASO DE TRATAMIENTO

Neonatos que persisten con episodios de apneas a pesar de instaurarse el tratamiento son candidatos para Ventilación por Presión positiva Intermitente Nasal

PROFILAXIS CON CAFEÍNA

En niños con peso al nacer menor a 1000 gramos, existe evidencia sobre la utilidad de la cafeína de manera profiláctica, con objetivo de evitar la ventilación mecánica, o para mejorar la extubación.

Se realizó un estudio retrospectivo de grandes dimensiones en la red Neonatal Canadiense en la cual se comparó la administración de cafeína durante los primeros 3 días de vida con respecto a la administración luego del tercer día⁽²⁴⁾. En este estudio se halló que existe una discreta disminución del riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar (31,5% vs 31%, pero estadísticamente significativa, con un IC de 95% -0.67-0.98). También el grupo asignado a cafeína presentó disminución del riesgo de presentar Ductus Arterioso Persistente

En un ensayo clínico de 2015 (Armanian et al)⁽⁷⁾ realizado en menores de 1200 gramos, con una muestra de 52 niños, describe una tasa menor de apneas en los niños asignados al grupo de profilaxis con cafeína (con una dosis de carga de 20 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 5

mg/kg/día). Sólo 4 niños (15,4%) del grupo tratado con cafeína desarrollaron apnea, comparado con 16 niños del grupo control.

Si bien la evidencia disponible apunta a avalar la cafeína de uso profiláctico en recién nacidos con peso al nacer menor a 1000 gramos, se necesitan ensayos clínicos controlados más grandes y multicéntricos.

La evidencia actual sobre la profilaxis con cafeína es nivel B (lib)

NEURODESARROLLO A LARGO PLAZO

El seguimiento a largo plazo de los pacientes enrolados en el estudio CAP demostró reducción de la tasa de alteración motora y de desórdenes de la coordinación a los 11 años para los niños que recibieron cafeína. Adicionalmente, el grupo que recibió cafeína evaluado a los 11 años logró mejores resultados en los tests de coordinación motora fina, integración visual-motora, y organización visuo-espacial.

Estos resultados avalan la seguridad a largo plazo de la cafeína y la eficacia de la misma.⁽²¹⁾

OTROS TRATAMIENTOS

TRANSFUSIONES

La evidencia actual sugiere transfundir a los niños que presentan hematocrito menor a 30% y episodios frecuentes de apnea luego de la primer semana de vida, aunque faltan datos de mayor calidad

ESTIMULACIÓN TÁCTIL: suele ser la más común de las medidas adoptadas y se basa en colocar dispositivos mecánicos, que mantengan una estimulación de movimiento en el paciente, lo que se conoce como estimulación kinestésica.⁽¹³⁾

Seguimiento

Al momento del alta hospitalaria, no se necesita monitoreo cardiorrespiratorio en el hogar para neonatos que permanecen libres de cualquier episodio de apnea, bradicardia, o desaturación de oxígeno durante cinco a siete días, ya que el riesgo de una apnea clínicamente significativa posterior el evento es muy bajo.⁽²⁵⁾

Los criterios de alta varían. La mayoría de los centros esperan hasta que los bebés estén libres de apnea y sin terapia de cafeína antes del alta, mientras que algunos pueden dar de alta a los bebés con monitoreo cardiorrespiratorio en el hogar, y dentro o fuera terapia de cafeína. Tal monitoreo en el hogar casi siempre puede ser discontinuado alrededor de las 43 a 44 semanas de edad postmenstrual.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. **Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring.** *Pediatrics*. Apr 2003;111(4 Pt 1):914-7.
2. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. **Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates.** *J Pediatr* 1992; 121:943.
3. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. **Neonatal apnea: what's new?** *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:937.
4. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, et al. **Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study.** *Pediatrics* 2010; 126:e779.
5. Amin SB, Wang H. **Unbound unconjugated hyperbilirubinemia is associated with central apnea in premature infants.** *J Pediatr* 2015; 166:571.
6. Reyes-Torres R, Cordero-González G, Álvarez-Peña I. **Apnea de la prematuridad.** *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22: 279-89.
7. Armanian, A. M., Iranpour, R., Faghihian, E., & Salehimehr, N. (2016). **Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants.** *Pediatrics & Neonatology*, 57(5), 408-412.
8. Dobson, N. R., & Hunt, C. E. (2018). **Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy.** *Pediatric research*.
9. Khurana, S., Shivakumar, M., Sujith Kumar Reddy, G. V., Jayashree, P., Ramesh Bhat, Y., & Lewis, L. E. S. (2017). **Long-term neurodevelopment outcome of caffeine versus aminophylline therapy for apnea of prematurity.** *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 10(4), 355-362.
10. Mohammed, S., Nour, I., Shabaan, A. E., Shouman, B., Abdel-Hady, H., & Nasef, N. (2015). **High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial.** *European journal of pediatrics*, 174(7), 949-956.
11. Bohnhorst, B., Cech, K., Peter, C., & Doerdelmann, M. (2010). **Oral versus nasal route for placing feeding tubes: no effect on hypoxemia and bradycardia in infants with apnea of prematurity.** *Neonatology*, 98(2), 143-149.
12. Doheny, L., Hurwitz, S., Insoft, R., Ringer, S., & Lahav, A. (2012). **Exposure to biological maternal sounds improves cardiorespiratory regulation in extremely preterm infants.** *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(9), 1591-1594.
13. Kesavan K, Frank P, Cordero DM, Benharash P, Harper RM (2016) **Neuromodulation of Limb Proprioceptive Afferents Decreases Apnea of Prematurity and Accompanying Intermittent Hypoxia and Bradycardia.** *PLoS ONE* 11(6): e0157349.
14. Filippa, M., Devouche, E., Arioni, C., Imbert, M., & Gratier, M. (2013). **Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants.** *Acta Paediatrica*, 102(10), 1017-1020.
15. Greze, E., Benard, M., Hamon, I., Casper, C., Haddad, F. E., Boutroy, M. J., & Hascoët, J. M. (2016). **Doxapram Dosing for Apnea of Prematurity Based on Postmenstrual Age and Gender: A Randomized Controlled Trial.** *Pediatric Drugs*, 18(6), 443-449.
16. Heimann, K., Vaeßen, P., Peschgens, T., Stanzel, S., Wenzl, T. G., & Orlikowsky, T. (2010). **Impact of skin to skin care, prone and supine positioning on cardiorespiratory parameters and thermoregulation in premature infants.** *Neonatology*, 97(4), 311-317.
17. Ben Jmaa, W., et al. (2017). **Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm Infants < 32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study.** *The Pediatric infectious disease journal*, 36(10), 988-994.
18. Kitase, Yuma, et al. **"A new type of swaddling clothing improved development of preterm infants in neonatal intensive care units."** *Early human development* 112 (2017): 25-28.
19. Smith, Vincent C., et al. **"Stochastic resonance effects on apnea, bradycardia, and oxygenation: a randomized controlled trial."** *Pediatrics* (2015): peds-2015.
20. Philip, Roy K., et al. **"Caffeine Treatment for Apnea of Prematurity and the Influence on Dose-Dependent Postnatal Weight Gain Observed Over 15 Years."** *Journal of Caffeine and Adenosine Research* 8.3 (2018): 99-106.
21. Schmidt, Barbara, et al. **"Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial."** *JAMA pediatrics* 171.6 (2017): 564-572.
22. Schmid MB, Hopfner RJ, Lenhof S, et al. **Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants.** *Neonatology* 2015; 107:137.
23. Martin, R. **Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of apnea of prematurity.** Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Accessed on October 5th 2018
24. Martin, R. **Management of Apnea of Prematurity.** Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Accessed on October 5th 2018
25. Schmidt, Barbara, et al. **"Caffeine therapy for apnea of prematurity."** *New England Journal of Medicine* 354.20 (2006): 2112-2121.
26. Henderson-Smart, David J., and Antonio G. De Paoli. **"Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants."** *Cochrane database of systematic reviews* 12 (2010).