

SÍNDROME APNEICO EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

APNEIC SYNDROME IN PREMATURE NEWBORN

DRA. FRANCESCA SOLARI B. (1), JOVANKA PAVLOV N. (1)

1. Laboratorio de Neurofisiología. Centro de procedimientos ambulatorios Neurología Infantil. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes.

Email: fsolari@clc.cl

RESUMEN

La apnea del prematuro es un importante problema clínico, manifestado por un ritmo respiratorio inestable, reflejo de una inmadurez de los sistemas de control respiratorio. Esta revisión aborda definiciones, patogénesis y alternativas terapéuticas. Aún están en estudio y/o no son bien conocidos, los mecanismos neuronales que provocan apnea en el prematuro. En la reciente década, se ha conocido mejor la generación del ritmo respiratorio y su modulación en el neonato. Estos episodios de pérdida de respiración efectiva pueden conducir a cuadros de hipoxemia y bradicardia, que pueden ser lo suficientemente severos como para necesitar resucitación y el uso de ventilación asistida. La cafeína sigue siendo el principal tratamiento farmacológico. La Apnea del prematuro se resuelve típicamente con la maduración.

Palabras clave: Apnea, prematuridad, bradicardia.

SUMMARY

Apnea of prematurity is a significant clinical problem manifested by an unstable respiratory rhythm reflecting the immaturity of respiratory control systems. This review will address the definitions, pathogenesis and treatment strategies for apnea. The neuronal mechanisms leading to apnea are still not well understood, recent decades have provided better insight into the generation of the respiratory rhythm and its modulation in the neonate. These episodes of loss of effective breathing can lead to hypoxemia and bradycardia which may be severe enough to require resuscitation and assisted ventilation. Treatment strategies attempt to stabilize the respiratory rhythm. Caffeine remains

the primary pharmacological treatment modality. Apnea of prematurity typically resolves with maturation.

Key words: Apnea, prematurity, bradycardia.

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos sobre anatomía, fisiología, bioquímica y biología molecular de la respiración neonatal han aumentado en forma importante en los últimos años. Datos actuales estarían describiendo los genes involucrados en el desarrollo embrionario de los centros respiratorios centrales y sus redes neuronales (1). El generador central respiratorio es esencial para los movimientos respiratorios fetales y contribuye al desarrollo pulmonar (2). En el feto la respiración es intermitente y ocurre durante los estados de bajo voltaje electrocortical (análogo del sueño activo) y comienza a ser continuo después del nacimiento. Los mecanismos reguladores neurológicos que logran el paso de respiración intermitente a continua, aún no están completamente claros (3). Posterior al nacimiento, la apnea del prematuro es una de las principales preocupaciones del equipo tratante.

El síndrome apneico es la falta de flujo aéreo debido a cesación del esfuerzo respiratorio (apneas centrales) o por obstrucción total (apneas obstructivas) o parcial (hipopneas) de la vía aérea, manteniendo el esfuerzo respiratorio. Existen además apneas mixtas, que es una combinación de ambos mecanismos. Apnea del prematuro, es un problema clínico, manifestación de un patrón respiratorio inestable, reflejo de la inmadurez del centro respiratorio central. Anatómicamente la inmadurez se manifiesta por una disminución en las conexiones sinápticas, disminución en la arborización dendrítica y pobre mielinización. Como la apnea del prematuro se resuelve con la maduración, esta podría ser considerada como una alteración del desarrollo más que una enferme-

dad (4). Pero a su vez, alteraciones como cuadros inflamatorios, infecciosos, congénitos, cambios de presión intracraneal y otros, podrían presentarse como primera manifestación clínica con apnea o agravar su presencia, si esta ya existía.

Se sugiere que la mayoría de los recién nacidos prematuros estaría libre de eventos de apnea y bradicardia a las 37 a 40 semanas de edad gestacional, pero recientes estudios sugieren que los niños extremadamente prematuros, podrían seguir presentando estos hasta las 43-44 semanas de edad gestacional corregida (5, 6).

DEFINICIONES

La apnea es definida por la cesación de flujo respiratorio por más de 20 segundos, o menos si es acompañada de bradicardia o desaturación de oxígeno (7).

- Bradicardia en neonatos prematuros es considerada clínicamente, cuando la frecuencia baja al menos, 30 latidos por minuto de la frecuencia promedio.
- Un nivel de saturación de menos de 85% es considerado patológico en este grupo, si persiste por 5 segundos o más.

Estas definiciones representan cambios clínicos en el niño que, raramente ocurren en niños pre-términos sanos o mayores de 36 semanas de edad gestacional corregida.

Apnea es subdividida en central, obstructiva y mixta.

- Apnea central es definida por la cesación tanto de flujo como esfuerzo respiratorio.
- Apnea obstructiva es la cesación de flujo, con presencia de esfuerzo respiratorio.
- Apnea mixta es aquella que contiene dentro del mismo evento a diferente tiempo, características de central u obstructiva.
- Respiración periódica.

La respiración periódica es definida como períodos de respiración interrumpida por pausas menores a 10 segundos, que al menos ocurran tres veces en sucesión. Ocurre más frecuente durante sueño activo, pero también se puede ver en vigilia o sueño quieto.

La respiración periódica puede ser observada en un 2-6% del tiempo respiratorio en un recién nacido de término sano y es más frecuente a menor edad gestacional, llegando al máximo de un 25% del patrón respiratorio en niños pre-término (proporcional al grado de prematuridad). Además, un 78% de los recién nacidos prematuros presentan respiración periódica y que declina sustancialmente a un 29% del total, en recién nacidos mayores a 39 semanas. Este patrón en forma aislada, en general es de buen pronóstico y no requiere tratamiento especial.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos no solo varían en relación a la prematuridad del recién nacido, sino también al tipo de detección de apnea utilizados. En un estudio que comparó registros electrónicos de apnea/bradicardia

con la documentación de enfermería, aproximadamente un tercio de los eventos electrónicos tenía un registro de enfermería asociado y a su vez, solo un 20% de las apneas registradas por enfermería, eran coincidentes con el registro electrónico. Tomando por separado los eventos a registrar, la bradicardia tenía mejor correlato entre ambos (81%) (8).

FRECUENCIA

Aproximadamente el 70% de los recién nacidos menores de 34 semanas han presentado a lo menos un evento de apnea clínicamente significativa, bradicardia o desaturación de oxígeno, durante su hospitalización. Mientras menor edad gestacional más alto es el riesgo de presentar apnea del prematuro. Variando su presencia de un 25% en niños que pesaron menos de 2500 gr hasta 84% en niños menores de 1000 gr. (9). Aunque hay autores que han demostrado apneas del prematuro desde el primer día sin presencia de síndrome de distress respiratorio, la apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión, ya que muchas enfermedades se pueden presentar como primera manifestación con apnea, por ejemplo exposición a magnesio intraparto, infecciones sistémicas, neumonías, patología intracraneal, hipoglicemia u otras alteraciones metabólicas (10).

En un estudio prospectivo de cohorte en recién nacidos moderadamente prematuros (33 a 34 semanas de edad gestacional), realizados en diez unidades de cuidados intensivos neonatales en los Estados de Massachusetts y California, obtuvieron un promedio de 49% de niños que presentaron apneas (264 de 536), pero la proporción de apneas varió entre los diferentes centros de 24% el más bajo a un 76% el más alto. Entre los niños no había diferencias significativas entre ellos, en un score utilizado de patología neonatal ni edad gestacional, que justificara la diferencia (11).

Al diferenciar el tipo de apneas, existe un trabajo realizado por Butcher-Puech y publicado en 1985, donde un estudio en 28 recién nacidos pre-términos de 27 a 34 semanas, estudiados con poligrafía, encontraron 1520 episodios de apneas de 10 segundos o más, 69% eran de origen central, 20% mixtas y 10% puramente obstructivas (12). En cambio en otro posterior, las apneas mixtas sumaban alrededor de un 50% de todos los tipos de apneas en el neonato prematuro, un 40% eran de origen central y un 10% eran obstructivas. Estos porcentajes varían en diferentes reportes, pero siempre la menos frecuente es aquella de origen obstructivo (13).

MORTALIDAD//MORBILIDAD

Butcher-Puech y colaboradores, encontraron que los neonatos que presentaban apnea de tipo obstructiva que excedía los 20 segundos tenían un incremento en la incidencia de presentar hemorragia intraventricular, hidrocefalia, ventilación mecánica prolongada y anomalías neurológicas después del primer año de vida (12). Otros estudios, comparando desarrollo psicomotor y neurológico posterior, tuvieron peor evolución los recién nacidos prematuros extremos con apnea, que los sin (14).

En 1985, Perlman y Volpe describieron disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral que acompañaba a bradicardias severas (frecuencia cardíaca < 80 lpm) y que eso podría explicar peor evolución neurológica en aquellos pretérminos sometidos en forma intermitente a episodios de apnea y bradicardia (15).

A pesar de estos datos, existe controversia en la literatura de la significancia de la apnea del prematuro a larga data. En un estudio 175 prematuros extremos con un seguimiento de 3 años posterior, demostraron relación estadística entre el mal desarrollo psicomotor posterior y el incremento de días de hospitalización con episodios de apnea/bradicardia registrados por enfermería. Esta asociación persistió, luego de corregir los datos con otros factores de riesgo conocidos como esteroides postnatales, sexo y la duración de la ventilación asistida (14).

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL CONTROL DEL RITMO RESPIRATORIO

En el último tiempo, se han hecho importantes avances en conocer el control del ritmo respiratorio de animales y humanos (16). Durante la última etapa gestacional y período de recién nacido, los núcleos del bulbo raquídeo del complejo pre-Bötzinger y grupo respiratorio para facial serían los responsables en la ritmogénesis.

Este ritmo sería modulado por aferencias que son el resultado de la integración de la información de los quimiorreceptores periféricos y centrales, de la vía aérea y estado vigilia/sueño.

1.- Quimiorreceptores centrales

La respuesta ventilatoria a la hipercapnia es mediada primariamente por quimiorreceptores centrales. En los prematuros, existe una falta, o muy reducida, respuesta a la hipercapnia. Esta no gatilla como en los adultos o recién nacidos de término, aumento en la frecuencia respiratoria y en el volumen corriente ventilado. Esta capacidad de respuesta va aumentando a medida que aumenta la edad gestacional.

2.- Quimiorreceptores periféricos

El cuerpo carotídeo es el principal quimiorreceptor periférico. Los quimiorreceptores periféricos son activos solo a muy bajos niveles de oxígeno en el período fetal y son esencialmente silentes en el período post natal inmediato, pasando por un período de ajuste posterior.

Los adultos muestran un incremento importante de la ventilación como respuesta a la hipoxia, principalmente dada por los receptores de glutamato N-methyl D-aspartato, del núcleo del tracto solitario. Los recién nacidos de pre-término en cambio, presentan una respuesta ventilatoria bifásica. Primero responden con hiperpnea transitoria por aproximadamente un minuto, seguido de una depresión respiratoria relativa, de magnitud variable. En el grupo de pre-término con un peso <1500 gr., no poseen este período inicial de hiperventilación. La disminución de la ventilación es más pronunciada en sueño activo, debido a disminución

de la frecuencia respiratoria. Esta respuesta bifásica a la hipoxia, persiste por 4 a 6 semanas.

La depresión respiratoria debido a hipoxia, si es moderada, podría llevar a un rápido agotamiento del quimiorreceptor periférico, provocando apneas prolongadas y de lenta recuperación (17). Más aún, existe evidencia actual que sugiere que tanto el incremento o disminución de la actividad de los quimiorreceptores carotídeos, predispone en el pre-término a provocar apnea

3.- Aferentes de la vía aérea y respuesta inhibitoria

Vía aérea inferior:

El nervio vago es el principal aferente de la vía aérea inferior. Las fibras no-mielinizadas (fibras C) constituyen el 90% de las aferencias respiratorias y están implicadas en la respuesta broncoconstrictiva y bradicardia secundaria a la estimulación de las fibras C del corazón derecho. La apnea precipitada por el ductus arterial persistente, podría tener una base similar.

Las fibras mielinizadas del vago se dividen en dos grupos. Una de ellas, provienen de receptores de adaptación rápida (irritantes) dispuestos en el epitelio traqueo-bronquial. Estos son los mediadores de la tos, reflejo de broncoconstricción y de la respiración rápida y superficial. Al intubar recién nacidos de pretérmino <35 semanas pocos presentan una respuesta madura a la estimulación directa de la mucosa bronquial. La mayoría de las estimulaciones resultan en marcada bradipnea o apnea.

El rol de estas aferencias vagales en la apnea debe aún ser determinada (4).

Vía aérea superior:

Las aferencias laríngeas responden a cambios de los estímulos respiratorios como flujo aéreo y presión transmural, clasificándose en receptores de flujo, presión y movimiento. Información sensorial originada de las aferencias laríngeas y pulmonares, son integradas en el núcleo del tracto solitario que tiene una proyección inhibitoria en las neuronas motoras frénicas. Algunas fibras monosinápticas laríngeas, hacen sinapsis en las neuronas cardíacas vagales. Esto podría explicar el desarrollo simultáneo de apnea y bradicardia observado durante la estimulación de las aferencias laríngeas (4).

Respuesta inhibitoria

Existe evidencia indirecta y directa de una respuesta inhibitoria negativa, inducida por presión negativa de la vía aérea superior en neonatos humanos, que podría inducir apnea (4).

4.- Sueño

Cambios en los sistemas serotoninérgicos y catecolaminérgicos del tronco cerebral están ligados a alteraciones de la función respiratoria, durante el ciclo sueño/vigilia. La respiración es típicamente irregular en el sueño activo y puede ser regular e irregular en el sueño quieto. La mayoría de las apneas ocurren durante sueño activo y son menos comunes durante el estado de sueño quieto y vigilia. Durante sueño activo, hay disminución de la posibilidad de despertar, menor tono muscular, au-

sencia de actividad aductora de las vías aéreas superiores, disminución del impulso respiratorio, respiración irregular y distorsión inspiratoria de la pared torácica. La respuesta ventilatoria a la hipoxia y la sensibilidad ventilatoria al CO_2 , están deprimidas durante sueño activo, mucho más que durante sueño quieto (17). La inhibición generalizada de la actividad muscular durante el sueño activo, no se observa en la actividad fásica diafragmática. Por el contrario, pérdida de la actividad fásica y tónica de los músculos faríngeos, tales como el geniogloso, hace vulnerable la vía aérea superior al colapso en los recién nacidos pre-términos (4).

5.- Patología que agrava o predispone aparición de apnea del prematuro

En el periodo de recién nacido, los cuadros infecciosos pueden agravar dramáticamente una disfunción cardio-respiratoria subyacente. Los niños con control respiratorio central inmaduro, pueden tener aumento de respiración periódica con presencia de apneas, que se incrementan durante sueño o episodios infecciosos. Existen estudios que señalan que las interleukinas (IL)- 1β citoquina pro-inflamatoria alteran la respiración durante cuadros infecciosos, vía prostaglandina E2 (PGE(2)) y que la infección, en asociación con la liberación de ecosanoides, es una de las principales causas de desórdenes respiratorios en el recién nacido pre-término. Más aún, la prostaglandina E sintetasa-1 microsomal del tronco cerebral (mPGES-1), es rápidamente activada durante episodios hipóxicos transitorios. La activación por inflamación del mPGES-1, por ejemplo por cuadro viral o bacteriano, rápidamente induce liberación de PGE(2) en la vecindad de los centros de control cardio-respiratorios del tronco cerebral. Esto deprime las redes de control autonómico, incluyendo la respiración. Hay evidencias de estudios moleculares, en animales y humanos, que apoyan esta hipótesis de asociación entre la patogénesis de la apnea y la respuesta a la hipoxia a través de la vía inflamatoria.

CAUSAS DE APNEAS

La apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Muchas enfermedades en el recién nacido de pre-término pueden presentarse con apnea como síntoma. Otras etiologías como terapias ventilatorias o drogas pueden provocar apneas en el pre-término.

Condiciones asociadas con apnea

Precozmente desde el nacimiento la apnea puede ser manifestación de diversos tipos de condiciones:

1. Síndrome de distress respiratorio y otras condiciones pulmonares.
2. Infecciones (Neumonía, sepsis, meningitis síndrome de respuesta inflamatoria neonatal).
3. Hipoglicemia y otras enfermedades metabólicas.
4. Patología del sistema nervioso central (trauma, hemorragia intracraniana, anoxia o isquemia, accidente vascular, entre otras). Estas patologías antes mencionadas pueden presentarse con crisis convulsivas en asociación a apneas. La hemorragia intraventricular y la hidrocefalia post hemorrágica sin crisis, incrementa la frecuencia de apnea en el recién nacido pre-término.
5. Infecciones intrahospitalarias tanto bacterianas como fúngicas, pue-

den presentar dentro de sus síntomas apnea, bradicardia y desaturación.

6. Enterocolitis necrotizante, especialmente al inicio de la enfermedad.
7. Exposición a magnesio en el trabajo de parto puede asociarse a hipoventilación, apnea y otros efectos no deseados. Hipermagnesemia durante la alimentación parenteral, también se asocia a apnea.
8. Anemia. Su rol directo sobre apnea estaría en discusión.
9. Post cirugía principalmente relacionado a dolor.
10. Reflujo gastroesofágico. Es controversial, pero existe relación temporal entre ambos.
11. Alteraciones de la vía aérea superior por anomalías craneofaciales o enfermedades neuromusculares. La vía aérea superior es un tubo altamente complaciente en el cual pequeños cambios de presión producen grandes cambios en el diámetro de la vía aérea. La presión luminal a la cual la vía aérea colapsa es llamada presión crítica de colapso, siendo este un índice que involucra, tanto las propiedades elásticas como neuromusculares de la faringe. Alteraciones craneofaciales o hipotonía de la musculatura disminuyen la presión crítica de colapso, provocando apneas de tipo obstructivo (tabla 1) (18).

TABLA 1. CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS A APNEAS DE TIPO OBSTRUCTIVO

SÍNDROMES CRANEOFACIALES	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Crouzon • Síndrome de Apert • Síndrome de Treacher Collins • Síndrome de Goldenhar • Síndrome de Pierre Robin
CONDICIONES CON TONO MUSCULAR ALTERADO	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down • Síndrome de Prader Willi • Hipotiroidismo congénito • Enfermedades neuromusculares

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Todo paciente prematuro extremo va a estar monitorizado desde el punto de vista cardio-respiratorio. Especialmente en las primeras semanas de vida. Las principales fuentes de detección van a ser los monitores y el registro de enfermería y cuidados de las unidades de neonatología. Como ya se comentó previamente, existen diferencias significativas entre la detección de uno u otro sistema (8). Como la apnea del prematuro es de un diagnóstico de descarte, la detección de esta lleva asociada una serie de exámenes para diagnóstico diferencial de cuadros infecciosos, inflamatorios, metabólicos y hemorrágicos del sistema nervioso central. Una vez descartados y en tratamiento la apnea, se justificaría re-evaluación si esta no responde a terapia convencional según lo esperado. Esto debido que existen una serie de condiciones neurológicas, genéticas o malformativas que podrían agravar la presencia o permanencia de esta. Es aquí, donde probablemente el estudio polisomnográfico ayuda a orientar el estudio en este tipo de pacientes. Mediante

esta se conoce el patrón de sueño del niño (que está en directa relación con la edad gestacional corregida), tipo de apneas presentes (mixtas, obstructivas o centrales) y la asociación a bradicardia y porcentaje de desaturación. Realizando un buen diagnóstico de la apnea, se podrá decidir mejor las alternativas terapéuticas a ofrecer.

TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL PREMATURO

Aproximadamente el 50% o más de los recién nacidos que sobreviven y que pesaron < de 1500 gr., han presentado episodios de apneas que han debido ser manejados con intervención farmacológica o soporte ventilatorio, las dos medidas validadas como terapias (9).

Dentro de las intervenciones terapéuticas validadas y otras en discusión se encuentran:

1.- Posición prona

Se sabe que la posición en decúbito prono puede mejorar la sincronía tóraco-abdominal y estabilizar la parrilla costal sin afectar el patrón de respiración y saturación de O₂, pero al revisar grandes meta-análisis (Cochrane de Junio del 2012), ninguno de los estudios individuales mostró una reducción significativa de las apneas, bradicardia y desaturación de oxígeno en relación a la posición (supino versus prono; prono versus lateral izquierdo; prono versus lateral derecho; lateral izquierdo versus lateral derecho; prono horizontal versus prono con cabeza elevada).

Esta es una medida simple y efectiva, que debería ser considerada para realizar estudios controlados y randomizados para determinar su efectividad en la función cardiorrespiratoria del recién nacido prematuro (19).

2.- Uso de presión positiva continua sobre la vía aérea superior (CPAP)

El CPAP a 4-6 cm. H₂O ha demostrado ser una terapia segura y efectiva para la apnea del prematuro en los últimos 35 años. El CPAP suministra una presión de aire continua a través de la faringe del niño para evitar el colapso faríngeo y atelectasia alveolar. Puede mejorar la capacidad funcional residual y reducir el esfuerzo ventilatorio, así como mejora la oxigenación y disminuye los episodios de bradicardia.

Al mejorar la capacidad residual funcional mejora la oxigenación, y disminuyen los episodios de respiración periódica y de apnea. Otro mecanismo de acción, es a través de mecanoreceptores laríngeos. Durante la aplicación de aire a presión positiva se reduce el *feedback* inhibitorio de los mecano-receptores en la vía aérea superior, haciendo más estable el ritmo respiratorio y llevando a menos episodios de apnea. En episodios prolongados que en general se acompañan de componente obstructivo tendría eficacia (6), pero no tan clara en apneas centrales (4).

3.- Metilxantinas

Las metilxantinas son estimulantes centrales y mejoran el patrón respiratorio. Su mecanismo de acción es poco claro. Estudios animales muestran que la adenosina protege las células cerebrales en episodios de isquemia. Las metilxantinas son inhibidores de los receptores de adeno-

sina. Aunque receptores de adenosina A1 y A2 están involucrados, el rol en el receptor A2 parece ser el principal, siendo el mecanismo de acción, a través del bloqueo de A2 en neuronas GABAérgicas. La co-localización de receptores A2 en neuronas GABAérgicas del bulbo raquídeo, refuerza este argumento.

La introducción de estos fármacos, ha sido una de las terapias más importantes y efectivas en el manejo de esta patología, en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Tanto la teofilina como la cafeína se han utilizado como tratamiento efectivo para la apnea del prematuro. Existiendo estudios que demuestran que la cafeína disminuye la displasia pulmonar y mejora el pronóstico neurológico de los pacientes con apnea.

Desde la aprobación de la cafeína por la FDA, esta ha pasado a ser de primera línea en el manejo, porque es mejor tolerada y presenta menos efectos tóxicos, requiriendo de una dosis diaria (20).

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas de cafeína, son entre 8 y 20 µg/ml, que se consiguen con una dosis inicial de 20 mg / kg en bolo (vía oral o endovenosa), seguido por una dosis de mantenimiento de 5 mg / Kg / día, que puede aumentarse a 10 mg / Kg / día si el tratamiento inicial no tiene éxito. El límite inferior es de 2,5 mg / kg, y el límite superior no está bien definido. La vida media de la cafeína es bastante larga, alrededor de 100 horas. Esto causa una baja fluctuación en las concentraciones plasmáticas diarias. (Tabla 2)

TABLA 2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

AMINOFILINA (TEOFILINA 80% COMBINADA CON ETILENDIAMINA)	
Dosis de carga	6 - 8 mg/kg
Dosis de mantención	1 - 3 mg/kg/dosis i.v. cada 6 - 8 horas
Vida media	20 - 30 horas
Niveles terapéuticos	5 - 12 ug/ml
CAFEÍNA	
Dosis de carga	20-40 mg/kg i.v. en 30 minutos
Dosis de mantención	5 - 8 mg/kg/dosis i.v. día

Obtenida de las Guías nacionales de Neonatología año 2005
Ministerio de Salud. Chile

Se debe realizar ajuste por peso y tener en consideración que el metabolismo de la cafeína es más rápido en recién nacidos de mayor edad gestacional.

Sus pocos efectos secundarios lo convierten en un fármaco muy manejable en recién nacidos prematuros. Sin embargo, se deben conocer los posibles efectos tóxicos, tales como taquicardia, taquipnea, temblores, opistótono, crisis convulsiva, vómitos, intolerancia alimentaria y el vaciamiento gástrico retardado, y efectos metabólicos como hiperglicemia,

hipotasemia e ictericia, para ser tomados en consideración. Ha habido diversos ejemplos de estos efectos secundarios en concentraciones plasmáticas de más de 50-100 µg / ml, pero la aparición de efectos tóxicos, generalmente tiene lugar a concentraciones de más de 160-300 µg / ml. En el caso de toxicidad, la terapia requiere: corrección de la hipotasemia e hiperglicemia y anticonvulsivantes en el caso de crisis (21). En cuanto a la duración del tratamiento con cafeína no hay consenso. Como la Apnea del Prematuro se resuelve generalmente entre las 36 a 40 semanas, se sugiere tratar hasta las 36 semanas, suspendiendo al menos 1 semana previa al alta, para realizar observación del paciente y evaluar una eventual recurrencia (4).

4.-Doxapram y quimiorreceptores periféricos

Doxapram actúa como estimulante no específico, sobre el sistema nervioso central. Tiene un efecto directo sobre las neuronas medulares del centro respiratorio a grandes dosis. Sin embargo, dosis mucho más pequeñas se utilizan en el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros. En estas pequeñas dosis doxapram aumenta el volumen corriente y la ventilación minuto en el recién nacido.

Estos efectos están mediados a través de la estimulación de quimiorreceptores periféricos.

5.- Flujo nasal

El flujo a través de cánula nasal puede ser una terapia de ayuda en algunos prematuros que ya reciban metilxantinas. El alto flujo produce una presión de distensión, especialmente en niños de muy bajo peso. Han sido reportados beneficios comparables con el CPAP.

6.- Ventilación convencional

Se ha usado en pacientes con apnea y bradicardia que no responden a otras medidas, como metilxantinas o CPAP nasal.

7.- Estimulación sensorial

Estimulación olfatoria: La introducción de un olor placentero en incubadoras de pre-términos refractarios a otros tratamientos, reduce la incidencia de apnea y bradicardia. Esto ha sido probado sólo en un pequeño grupo y requiere más estudios para su confirmación.

Estimulación mecano-sensorial (cutánea, muscular, articular y de receptores vestibulares) ha demostrado sólo beneficios transitorios.

8.-Inhalación de CO₂

Se han hecho estudios con inhalación de bajas concentraciones de CO₂, que no son concluyentes. Algunos, le atribuyen efectividad similar a las teofilinas (22), pero otros, concluyen que no puede ser una alternativa a la teofilina para el tratamiento de la apnea. La menor efectividad del tratamiento con CO₂, fue relacionado con la variabilidad de entrega de CO (23). Por ahora no es una alternativa clínica para el manejo de estos niños.

CUÁNDO DAR DE ALTA

El alta del recién nacido prematuro, debe ser determinado por una serie de variables y criterios fisiológicos, dentro de los cuales se encuentra una apropiada regulación de la temperatura, alimentación oral y maduración del control respiratorio. La maduración del control respiratorio, con la consecuente desaparición de los eventos de apneas y bradicardia, varía dependiendo de la edad gestacional y enfermedades del neonato como displasia broncopulmonar

Por último, un alta consensuada relativamente segura, solo en relación al parámetro respiratorio, es si el niño lleva mínimo una semana monitorizado y sin apneas y que sea mayor a 36 semanas de edad gestacional corregida. Si requirió tratamiento farmacológico, por lo menos debe estar monitorizado una semana antes del alta y sin nuevos eventos (8, 11,5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatonnet F, Dominguez del Toro E, Thoby-Brisson M, et al. From hindbrain segmentation to breathing after birth: developmental patterning in rhombomeres 3 and 4. *Mol Neurobiol*. Dec 2003;28(3):277-94.
2. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev*. Dec 2000;1(4):308-13
3. Sinha SK, Donn SM. Fetal-to-neonatal maladaptation. *Semin Fetal Neonatal Med*. Jun 2006;11(3):166-73
4. Mathew OP Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *Journal of Perinatology* 2011; 31(5): 302–310
5. Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e366-73
6. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):937-944
7. 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.
8. Razi NM, Humphreys J, Pandit PB, Stahl GE. Pre-discharge monitoring of preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(2): 113–116
9. Barrington KJ, Finer NN. Periodic breathing and apnea in preterm infants. *Pediatr Res*. Feb 1990;27(2):118-21
10. Carlo WA, Martin RJ, Versteegh FG, et al. The effect of respiratory distress syndrome on chest wall movements and respiratory pauses in preterm infants. *Am Rev Respir Dis*. Jul 1982;126(1):103-7.
11. Eichenwald EC., Zupancic J, Mao W, Richardson D.; Variation in Diagnosis of Apnea in Moderately Preterm Infants Predicts Length of stay PEDIATRICS Volume 127, Number 1, January 2011

12. Butcher-Puech MC, Henderson-Smart DJ, et al. Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arc Dis Child*, Oct 1985;60(10):953-8
13. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr*. Dec 1992;121(6):943-50.
14. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol*. Dec 2004;24(12):763-8.
15. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics*. Sep 1985;76(3):333-8.
16. Bianchi AL, Gestreau C. The brainstem respiratory network: an overview of a half century of research. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168: 4–12
17. Rigatto, H.: Apnea *Pediatr. Clin. North. Am.* 29 1105,1982
18. Katz, E., D'Ambrosio C *Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome Clin Chest Med* 31 (2010) 221–234
19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD004951. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea.)
20. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000273. DOI: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.
21. Picone S., Bedetta M. Paolillo P. Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(S3): 11–14)
22. Al-Saif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Qurashi M et al. A randomized controlled trial of theophylline versus CO₂ inhalation for treating apnea of prematurity. *J Pediatr* 2008; 153: 513–518
23. Alvaro RE, Khalil M, Qurashi M, Al-Saif S, Al-Matary A, Chiu A, Minski J, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. CO₂ inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial. *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):252-257

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.