

# APNEA DEL PREMATURO



JAVIERA BENÍTEZ - INTERNA MEDICINA USS 2021



# Definiciones

## 1. Apnea

-Cese de la respiración por un período :

- mayor a 20 segundos, o
- mayor a 10 segundos → si este se acompaña de desaturación  $< 80-85\%$  y/o frecuencia cardíaca menor a  $2/3$  de la frecuencia cardíaca basal.

## 2. Respiración periódica:

-Es un patrón respiratorio benigno, que se caracteriza por ciclos respiratorios de 10-15 segundos de duración, con pausas respiratorias mayor a 3 segundos sin desaturación significativa.

-Se postula que este fenómeno y el de la AP tienen su origen en inmadurez del cerebro del prematuro



# Incidencia

-Las apneas son más frecuentes a menor edad gestacional y bajo peso de nacimiento.

-Afecta a :

- > al 80% de los pacientes nacidos antes de las 30 semanas de gestación (100% en los menores de 28 semanas)
- 7% en los nacidos entre las 34 -35 semanas.
- casi al 100% de los menores de 1000 gramos
- Al 85% a las 30 semanas
- Al 20% a las 34 semanas.
- En recién nacidos de término se ha estimado una incidencia de 0.1%.



# Etiología

## 1. Primarias o Apnea de la prematuridad (AP):

-Es un trastorno del desarrollo que se presenta en los recién nacidos menores a 37 semanas de gestación y que suele resolverse la gran mayoría de las veces, al término de la gestación.

-Se debe diferenciar de respiración periódica

## 2. Secundarias:

-Se describen diversos factores pueden incidir en la aparición de apneas, ej.: infecciones, anemia, atelectasias, depresión farmacológica, alteraciones metabólicas, hidrocefalia, etc.

# Clasificación de las apneas según mecanismo de producción



## 1. Centrales

-Se caracteriza por cese total de esfuerzo respiratorio sin evidencias de obstrucción.

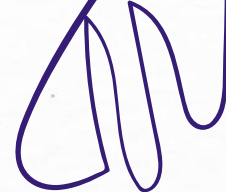
## 2. Obstructivas

-El paciente trata de respirar pero el flujo de aire es inefectivo por obstrucción o cierre de la vía aérea superior (usualmente a nivel faríngeo).

## 3. Mixtas: 1<sup>º</sup> apnea central → 2<sup>º</sup> apnea obstructiva

-Son las más frecuentes (60-70%).

-Estas comienzan con una apnea de tipo central que es seguida por una → ↓ del tono de la vía aérea superior, determinando por la obstrucción persistente pese a recuperar actividad respiratoria.



# Fisiopatología

## 1. Prematuridad - Inmadurez centro respiratorio:

↓ de conexiones sinápticas + ↓ de la arborización dendrítica + pobre mielinización central y periférica



- Patrón respiratorio periódico con prolongación de tiempo espiratorio
- Menor respuesta ventilatoria al aumento de CO<sub>2</sub>:
- Respuesta de los quimiorreceptores periféricos:
- Respuesta inhibitoria exagerada
- Predominio de sueño activo (REM),
- Actividad neuronal inhibitoria aumentada

## 2. Mecánica pulmonar:

- Menor capacidad residual funcional por cierre de la vía aérea distal.
- Predominio de actividad muscular y tónica inhibitoria



CENTRO RESPIRATORIO

# Fisiopatología

## 3. Causas secundarias:

a. Infecciones → sepsis, enterocolitis necrotizante, meningitis, virus respiratorio sincicial, infecciones urinarias.

-Lípolisacáridos y/o radicales libres → inducen la expresión de genes pro-citoquinas inflamatorias que → atenúan las respuestas ventilatorias precoz y tardía ante la hipoxia.

-Aunque estas citoquinas no atraviesan directamente la barrera hemato-encefálica, producen un aumento de otras prostaglandinas e Interleukina 1 que → inhiben la ventilación.

b. Anormalidades cardíacas → arritmias, cardiopatías congénitas ductus arterioso, insuficiencia cardíaca.

c. Neurológica → encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia intracraneana, desordenes neuromusculares, medicamentos, convulsiones, infartos.

d. Respiratorias → síndrome dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar.

e. Obstrucción de vía aérea → secreciones, posición del cuello, macroglosia, micrognatia, síndromes genéticos.

f. Estímulo vagal → aspiración faríngea, dolor, distensión abdominal.



# Fisiopatología

h. Hematológica → anemia, poliglobulia.

i. Alteraciones metabólicas → hipoglucemia, hipermagnesemia hipocalcemia, errores innatos del metabolismo, trastornos hidro- electrolíticos.

j. Medicamentos → opiáceos, benzodiazepinas, sulfato de magnesio, prostaglandina

k. Drogadicción materna

L. Reflujo gastroesofágico?:

-El RGE ha sido implicado como causa de apnea, aunque estudios recientes no han demostrado relación temporal entre ambos.

-Menos del 3% de los eventos cardiorrespiratorios en prematuros, son precedidos por episodios de RGE.

-Uso de medicamentos que disminuyen acidez gástrica o aumenten el vaciamiento gástrico → no están justificados en el manejo del recién nacido con apnea.

-Monitorización mediante ph-metría → ha demostrado que mayor porcentaje de episodios de reflujo son alcalinos.



# Clínica

1. RN prematuro  $\leq$  a 34  
SDG

2. Inicio entre el 2º y 7º  
día de vida, raro en al  
2da- 3ra semana de vida.

3. El recién nacido cambia  
de color : se coloca pone  
pálido o cianótico  
(azulado)

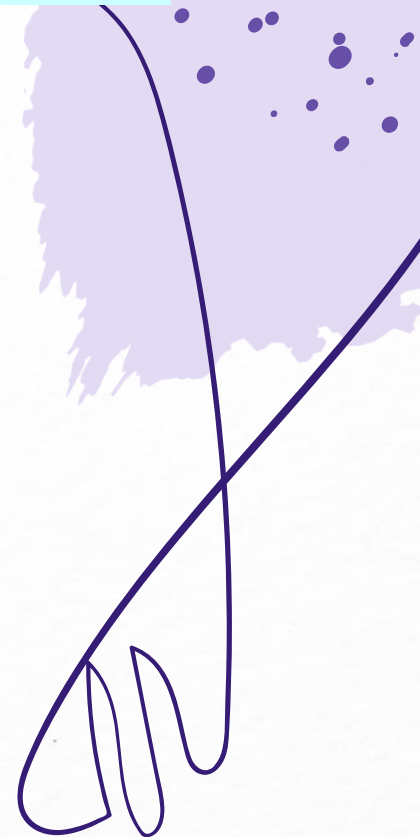
5. Buen estado general  
entre las crisis.

4. Bradicardia.



# Monitorización

- Todos los neonatos de < 35 semanas de EG y/o < 1750 gr deben ser monitorizados en busca de episodios apnéicos, durante al menos la primera semana de vida.
- La comprobación de episodios de apnea, es indicación de tratamiento.
- Siempre debe descartarse que la apnea sea secundaria.
- Deben ser controlados mediante sistemas continuos de:
  1. Saturometría de oxígeno
  2. Impedancia cardiotorácica → Frecuencia cardíaca y respiratoria. Los monitores de impedancia torácica no son capaces de diferenciar movimientos respiratorios inefectivos en caso de apnea obstructiva



# Diagnóstico

## 1. Historia:

- Antecedentes perinatales.
- E.G. y post natal.
- Drogas en la madre o el RN.
- Factores de riesgo para infección.
- Procedimientos de enfermería, termorregulación, posición.
- Tolerancia alimentaria.

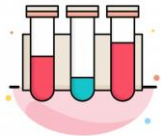
## 2. Examen físico:

- Con énfasis en evaluación cardio-respiratoria y neurológica.

## 3. Laboratorio



# Diagnóstico: Laboratorio



Posible causa	Historia y signos asociados	Evaluación
1. Infección	-Intolerancia de la alimentación -Letargia -Inestabilidad T°	-Hemograma -Cultivos -PCR
2. Deterioro de oxigenación	-Cianosis -Taquipnea -SDR	-Sat. O2 continua -Gases -Rx de tórax -Hcto- Hb -Ecocardiograma
3. Alteraciones metabólicas	-Irritabilidad -Temblores -Depresión del SNC	-Glucosa -Calcio -Magnesio -Electrolitos -Gases arteriales -Glicemia -Amonemia -Lactato -Determinación de Anión Gap.
4. Patología intracraneal	-Convulsiones -Examen neurológico alterado	-Eco encefálica -EEG de amplitud integrada.
5. Inestabilidad T°	-Letargia	-Monitorizar T°
6. Monitorizar T°	-Depresión del SNC -Hipotonía -Historia materna	-Depresión del SNC -Hipotonía -Historia materna
7. RGE	-Dificultades de la alimentación	-Observación -Rx -Videodeglución
Consumo ilícito de drogas:	de <u>Marihuana</u> : temblores , dificultad para tranquilizarse , sobresaltos , alteraciones del sueño y de la motilidad, menor respuesta a estímulos lumínicos <u>Cocaína</u> : Irritabilidad, hiperreflexia , temblor	-Niveles de drogas en orina (marihuana, cocaína)



# Tratamiento

## I. Medidas generales

1. Ambiente termoneutral
2. Vía aérea permeable
3. Mantener al RN en posición decúbito prono con la cabeza elevada  $15^\circ$ :
4. Monitor cardiorrespiratorio con Sat O<sub>2</sub>
5. Laboratorio (según orientación clínica)
6. Suplemento de oxígeno:??
7. Estimulación

## II. Farmacológico

1. Metilxantinas:
  - Cafenina
  - Aminofilina
  - Teofilina
2. Doxapram ??

## III. Soporte ventilatorio

1. NCPAP
2. NIPPV
3. CAF
4. VM



# 1. Medidas generales

1) Ambiente termoneutral → fluctuaciones de temperatura pueden gatillar episodios apnéicos.

2) Vía aérea permeable:

-Aspirar secreciones con cuidado evitando reflejos que puedan inducir una apnea (evitar estas maniobras en lo posible).

-Para mantener permeabilidad del área nasofaríngea → aire humidificado para mantener secreciones fluidas,  
-uso apropiado de tamaño de cánulas nasales.

-Las posiciones con el **cuello en flexión o extensión extrema** → deben evitarse para disminuir la probabilidad de una obstrucción de la vía aérea.

3) Mantener al RN en posición decúbito prono con la cabeza elevada 15°:

-Disminuye los episodios de bradicardia o hipoxemia o de ambas en un 30%.

-Mejora la oxigenación arterial (posiblemente porque mejora la ventilación de los segmentos inferiores del pulmón)

-Incrementa la relación ventilación/perfusión.

-Disminuye la presión abdominal

-Mejora la actividad diafragmática.



# 1. Medidas generales

4) Monítor cardiorrespiratorio con Sat O<sub>2</sub>

5) Laboratorio (según orientación clínica)

6) Suplemento de oxígeno:??

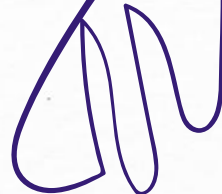
-Es útil en algunos pacientes aumentar el aporte de oxígeno ambiental, esto con el fin de disminuir los períodos de hipoxemia.

-En prematuros debemos ceñirnos a las pautas de oxigenoterapia, no sobrepasando niveles de PaO<sub>2</sub> de 70-80 mmHg o SatO<sub>2</sub> entre 90 a 95%.

-Se debe evitar aporte innecesario de oxígeno, que disminuye estímulo respiratorio

7) Estimulación:

-Una estimulación cutánea suave puede ser una terapia adecuada para RN con episodios leves e intermitentes de apnea.



# II. Tratamiento farmacológico

## I. METILXANTINAS:

- Agonistas de receptores de Adenosina.
- Incrementan el esfuerzo respiratorio.
- ↑ Sensibilidad a  $pCO_2$ .
- ↓ la supresión hipóxica de la ventilación.
- ↑ la contractibilidad diafragmática.
- Clínicamente, sin demostrarse beneficio con uso preventivo, está comprobado que:
  - reducen los episodios de apnea
  - ↓ fracaso de extubación (durante la primera semana)
  - ↓ tiempo de soporte ventilatorio;



## I. METILXANTINAS:

Aminofilina

Cafeína

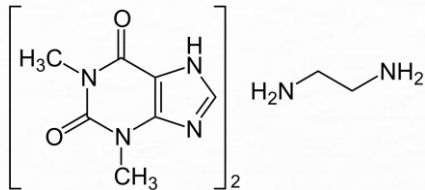
Teofilina



# 1. Metilxantinas

## 1. Aminofilina:

- Dosis de carga → 6 mg/kg IV.
- Dosis de mantención → 1,5 - 3 mg/kg/ dosis IV lento, cada 8 horas.
- Si la FC > 190 x mín ó si aparecen signos de toxicidad (gastrointestinales o neurológicas) → se disminuye la dosis a 0,5 mg/kg/dosis.



## Uso profiláctico de metilxantinas:

### 1. Para la extubación de RN pretérmino

- Varios ensayos permiten concluir que la metilxantinas aumentan la probabilidad de extubar con éxito a los RN de pretérmino dentro de la primera semana de vida.
- Un ensayo sugirió que este beneficio se observa sobre todo en RN con extremo bajo peso extubados en la primera semana.

### 2. Uso precoz de cafeína (primeros 2 días) en prematuros de muy bajo peso:

- En un estudio retrospectivo reciente, se asoció su uso a menor muerte por displasia broncopulmonar.
- Sin embargo, hasta ahora, la evidencia es insuficiente como para recomendar el uso profiláctico de la cafeína.

# 2. Cafeína

## A. Mecanismo de acción:

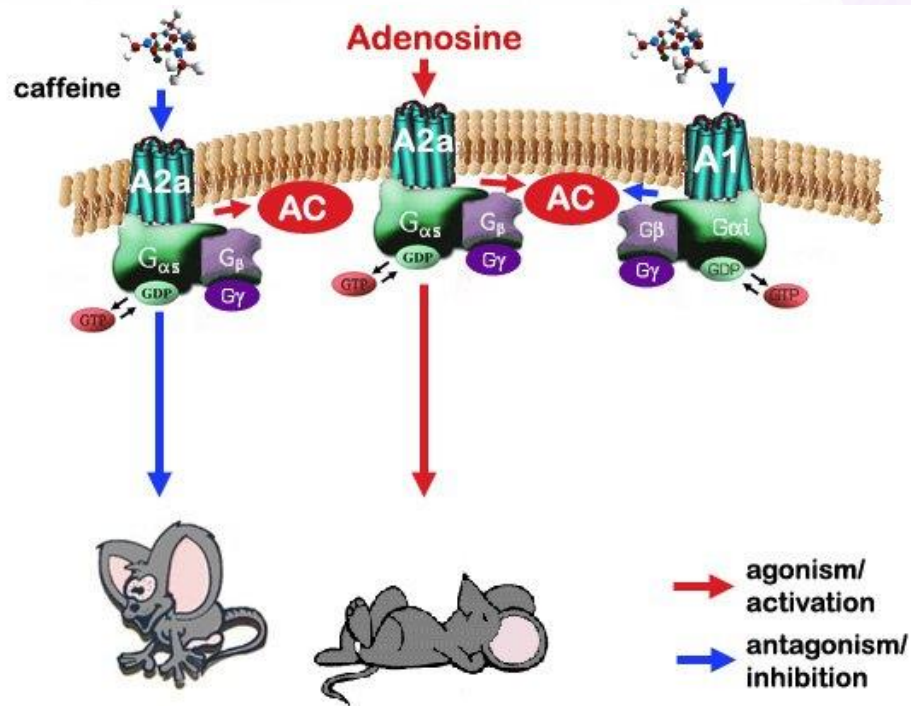
-La cafeína ejerce sus acciones farmacológicas al interactuar con uno de sus objetivos moleculares, los receptores de adenosina.

-Los receptores de adenosina (A1, A2A, A2B, y A3) son receptores acoplados a proteína G transmembrana.

-Los receptores de adenosina se encuentran en todo el cuerpo, en el cerebro, los riñones, las vías respiratorias, cardiovasculares y sistemas gastrointestinales, así como en tejidos endocrinos y adiposos.

-La cafeína inhibe competitivamente a los receptores A1 y A2A, por lo tanto:

1. aumenta la activación neuronal
2. libera norepinefrina, dopamina y serotonina
3. aumenta las catecolaminas circulantes



## 2. Cafeína

### b. Biodisponibilidad y absorción oral de cafeína en recién nacidos

-En recién nacidos prematuros hay una rápida absorción gastrointestinal de cafeína que alcanzan concentraciones terapéuticas dentro de los 30-60 min después de la administración oral.

-En un estudio de Charles et al con **110 recién nacidos prematuros con menos de 30 semanas de gestación** con uso de cafeína administrada mediante sonda orogástrica, se demostró que la semivida de absorción media fue de 30 min con biodisponibilidad completa.

-**CONCLUSIÓN** → la cafeína se puede administrar por vía parenteral u oral sin ningún ajuste de la dosis. Ni la leche materna ni la alimentación con fórmula interfieren con la absorción de cafeína.

### Duración del tratamiento :no hay consenso

a. Prematuros >28 semanas → se sugiere tratar hasta las 35 ó 36 semanas y sin apneas en 5-7 días previos.

b. Prematuros extremos → considerar suspenderla más tarde, según evolución.

★ Período de observación post suspensión de cafeína → Se aconseja en ambos casos, por al menos 5-7 días para evaluar eventual recurrencia, previo al alta

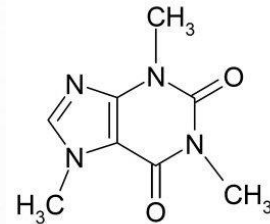
# 2. Cafeína

## c. Dosis

- Dosis de carga de 10 mg / kg de cafeína base (20 mg / kg de citrato de cafeína) por vía intravenosa u oral → → seguida de
- 1 Dosis diaria de mantenimiento de 2,5 mg / kg / día de cafeína base (5 mg / kg / día de citrato de cafeína).

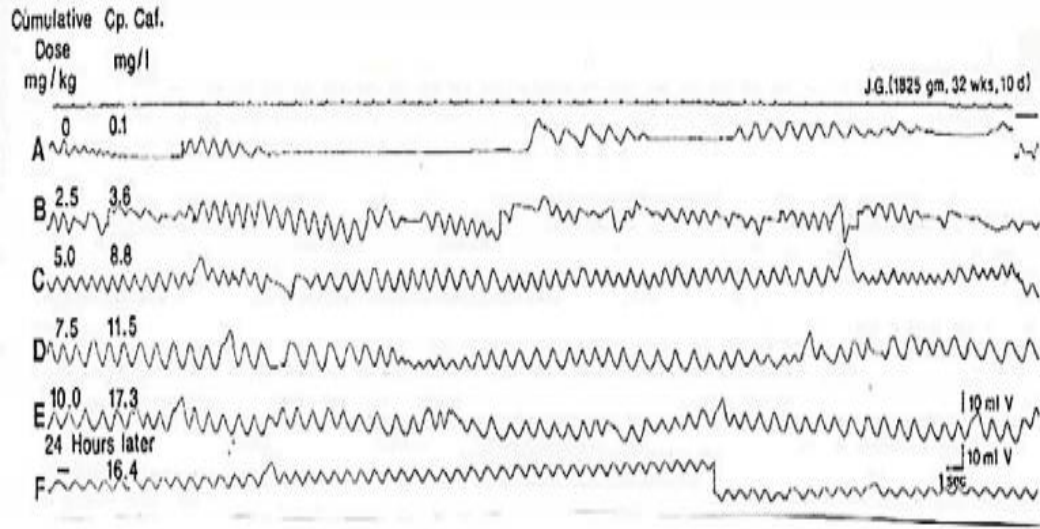
## CITRATO DE CAFEÍNA

- Dosis de carga → 20 -25 mg/kg IV lenta durante 30 minutos.
- Dosis mantención → 5-10 mg/kg/dosis por perfusión intravenosa lenta en 10 minutos o por vía enteral.
- Si la respuesta es clínica insuficiente : hay 2 opciones
  - Administrar una segunda dosis de carga de 10-20 mg/kg después de 24 horas de la 1ra dosis de carga. Ó
  - Dosis de mantenimiento superiores de 10 mg por Kg de peso corporal.
- Fármaco de elección debido a sus propiedades farmacológicas :
  - intervalo terapéutico amplio
  - no requiere mediciones regulares de su concentración sanguínea.
  - Bien tolerada por vía oral.



CAFEINA

# Efecto de la cafeína sobre el patrón respiratorio



Efecto de dosis crecientes de cafeína sobre el patrón respiratorio y el control de la respiración en un recién nacido prematuro de 10 días (32 semanas de gestación, peso al nacer 1825 g) con apnea recurrente. El citrato de cafeína se administró por vía intravenosa en dosis incrementales de 2,5 mg / kg de cafeína base cada 30 minutos hasta 10 mg / kg.

(A) muestra las respuestas ventilatorias, registradas antes de la cafeína.

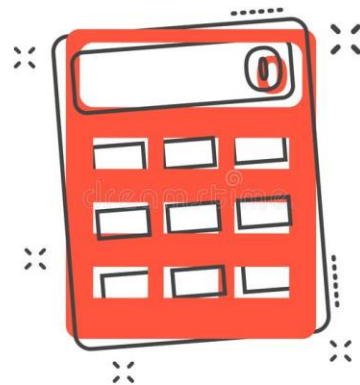
B, C Y D son las respuestas ventilatorias registradas después de cada dosis creciente de cafeína.

# EJERCICIO:

-Paciente 1.3 kg con apnea.

1. Calcule la dosis de carga de cafeína

2. Calcule la dosis de mantención



# II. Doxapram

## RAMS:

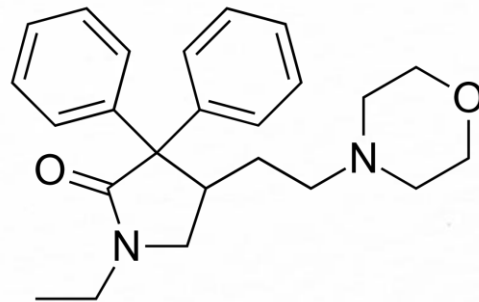
- Convulsiones
- Movimientos descoordinados)
- ↑ de la PA → > riesgo de hemorragia cerebral.
- Retraso en el desarrollo.

Similares a los efectos adversos de las metilxantinas cuando alcanzan niveles tóxicos

- Irritabilidad
- Hiperactividad
- Alteración del sueño
- Taquicardia
- Trastornos urinarios
- Dísfunción gástrica

Efectos en niveles tóxicos de metilxantinas

-RNT → ↓ velocidad máxima del flujo sanguíneo cerebral en.  
-RN-PT, debido a una intoxicación con alcohol bencílico (componente conservante del fármaco) → colapso cardiovascular y muerte, asociado a acidosis metabólica, trombocitopenia y depresión respiratoria del sistema nervioso central.



Si la apnea persiste aún con el uso de metilxantinas, podría considerarse como la terapia de último recurso antes de la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica

# III. Soporte ventilatorio

## 1. NCPAP:

- Consiste en **aportar presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal**.
- Disminuye los episodios de apnea en el prematuro .
- Efecto positivo en apneas mixtas y obstructivas

## 2. NIPPV:

- Consiste en aportar **ventilación con presión positiva intermitente** por :
  - **vía nasal o**
  - **CPAP ciclado (mascarilla)** → Es un modo de soporte respiratorio que consiste en la superposición de insuflaciones intermitentes del respirador con NCPAP.



Se recomienda en caso de:

1. Fracaso de CPAP nasal
2. Apnea frecuente o grave
3. Prevención de falla de extubación



# III. Soporte ventilatorio

## 3. CAF (cánula alto flujo):

-Consiste en la administración de O<sub>2</sub> a través de una cánula nasal, con flujo de 1 a 2 litros por minuto (lpm).

-El aire mezclado con O<sub>2</sub> debe ser calentado y humidificado previo a su administración.

Su uso se basa en que este método:

1. ↓ la resistencia inspiratoria
2. ↓ del espacio muerto nasofaríngeo
3. Provee presión positiva.



-Existe evidencia insuficiente para recomendar actualmente el uso de CAF en prematuros, en especial como terapia de inicio en prematuros extremos.

-En cambio, se considera la CAF una opción útil en el soporte respiratorio crónico de niños con DBP.

## 4. Ventilación mecánica:

-Indicación:

- Apnea grave o muy frecuentes, que no responden a medidas anteriores (metilxantinas, CPAP).
- Prematuros extremos especialmente (\*).

# Apnea persistente

- Apneas que se presentan más allá de lo esperable (37 a 40 semanas).
- La evolución natural de las apneas del prematuro es su resolución completa a las 35-36 semanas de edad gestacional corregida.
- No obstante, no es infrecuente (16%) que algunos prematuros extremos (< 28 semanas):
  - presenten episodios de apnea hasta después de las 40 semanas de edad gestacional
  - presenten eventos cardiorrespiratorios pueden prolongarse hasta las 43-44 semanas de EGC.

Se aconseja en general el estudio de RN con apneas persistentes después de las 38 a 40 semanas, que se asocien a desaturaciones severas o bradicardias.

# Cuando dar de alta

-El alta del prematuro, debe ser determinada por una serie de variables a considerar:

1. Adecuada regulación de la temperatura
2. Peso
3. Edad gestacional
4. Alimentación oral
5. Maduración del control respiratorio → se considera relativamente segura el alta si es que el niño tiene un período libre de apneas de 7-10 días, extendiéndose a 15 días para menores de 28 semanas y suspensión de metilxantinas al menos 7 días previos al alta y que sea  $\geq$  a 36 semanas de edad gestacional corregida.



# Pronóstico

- RN > de 28 semanas de edad gestacional → los episodios de apnea suelen resolverse a las 35-36 semanas.
- Prematuros extremos (< 28 semanas de EG) → los episodios de apnea pueden persistir hasta las 43 semanas de edad posconcepcional.
- Se cree que las bases fisiológicas de la resolución de la apnea están relacionadas con la mielinización cerebral.

# Monitoreo

El uso de monitor en domicilio puede considerarse en:

A. Prematuros extremos con episodios de apnea hasta las 43 semanas de edad post-menstrual.

B. En recién nacidos con antecedentes de hermano c/ Síndrome muerte súbita del lactante (SML).

C. RN con polisomnograma muy alterado.

D. RN con apneas por malformaciones de las vías aéreas, traqueostomizados y RN portadores de lesiones

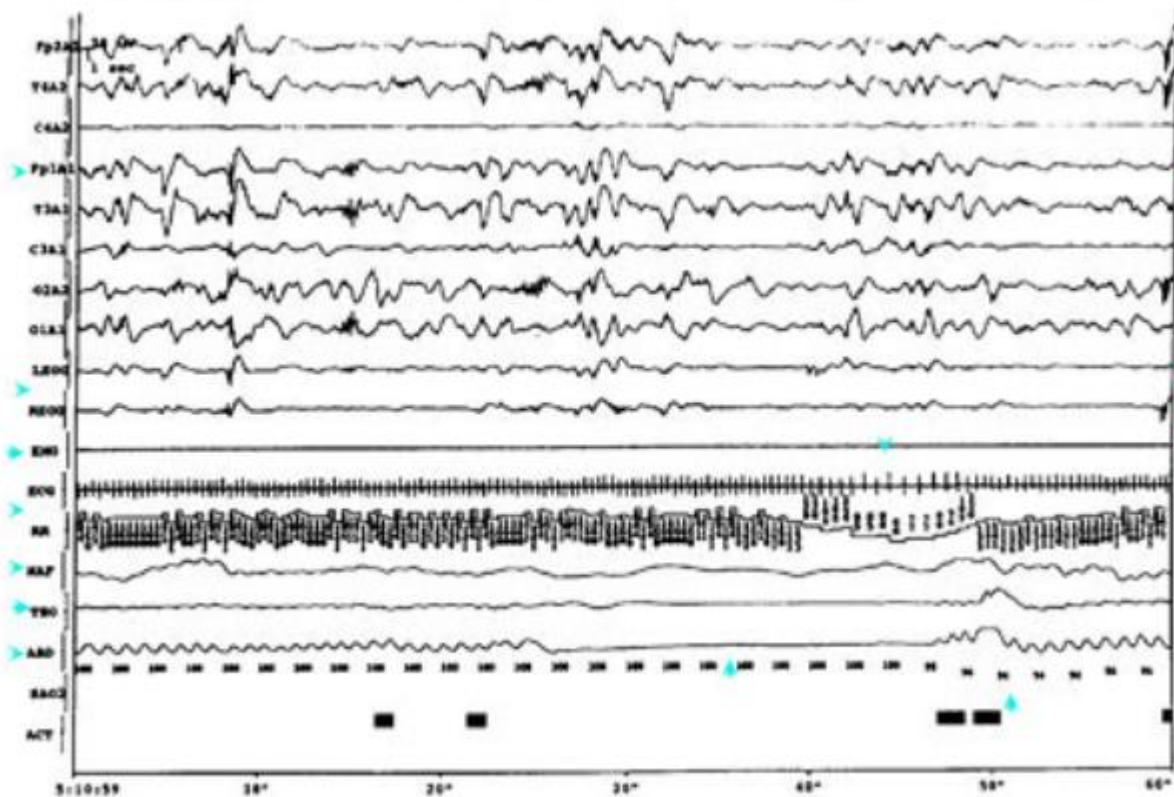
# Polisomnografía

## Indicaciones:

1. RN con apneas graves a repetición.
2. Riesgo o antecedentes familiares de SMSL.
3. RN pretérmino con alteraciones cardiorrespiratorias o neurológicas en relación con el sueño.
4. RN con patología de obstrucción de la vía aérea, con episodios de apnea obstructiva con caída de la  $SaO_2$  a niveles críticos en el sueño.

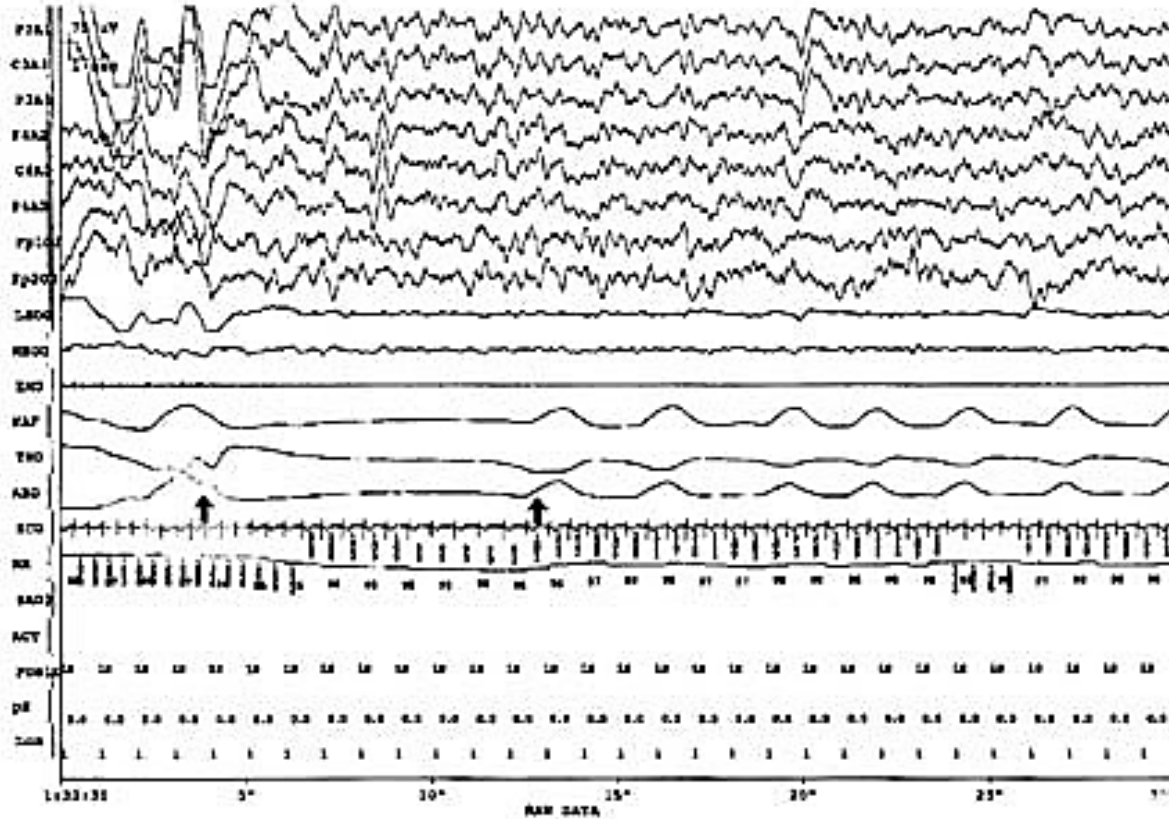


# Polisomnografía



**Figura** : Apnea central (cese de flujo de aire nasal y oral y ausencia de movimientos torácicos y abdominales). Fase de sueño: sueño tranquilo (trazado alternante y respiración regular); bradicardia y desaturación

# Polisomnografía



Registro de Polisomnografía que muestra episodio de pausa central. Las flechas marcan el episodio de pausa central (duración de 9 segundos)



# Referencias

AEPD. Comité de medicamentos. Recuperado de : <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/143156/Es-el-doxapram-una-alternativa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>  
<https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cafeina>

Neonatal Abstinence Syndrome, Advances in Diagnosis and Treatment, REVIEW. Elisha M. Wachman, MD; Davida M. Schiff, MD, MSc; Michael Silverstein, MD, MPH. JAMA. 2018;319(13):1362-1374. doi:10.1001/jama.2018.2640

[Guías Neonatología 2020. Hospital La Serena.pdf](#)

[http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias\\_San\\_Jose/Guias.SanJose\\_43.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/Guias.SanJose_43.pdf)

[Guías Clínicas Neo Tisne 2020.pdf](#)

[http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias\\_San\\_Jose/Guias.SanJose\\_43.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/Guias.SanJose_43.pdf)

Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2020. Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/siny](http://www.elsevier.com/locate/siny)

Gracias

