MANEJO DE LA APNEA DEL PREMATURO

Dr. Raúl Villegas Silva

Hospital infantil de México, Federico Gómez
Federación Nacional de Neonatología de México

DEFINICIÓN DE APNEA

- Es la ausencia de ventilación por más de 20 segundos o menor tiempo, cuando se asocia a bradicardia y/cianosis.
  - **Central: sin movimientos respiratorios**
  - **Obstructiva: con movimientos de respiración**
  - **Mixta**
    - **Pediatrics 2006;117:547**

FACTORES PREDISPONENTES

- Peso menor de 1500 g **
- Patología concomitante
  - Hiperbilirrubinemia
  - Asfixia
  - Alteraciones de glucosa
  - hipocalcemia
- Bajo peso al nacer
- Reflujo ??
- Fluctuación de temperatura ambiental

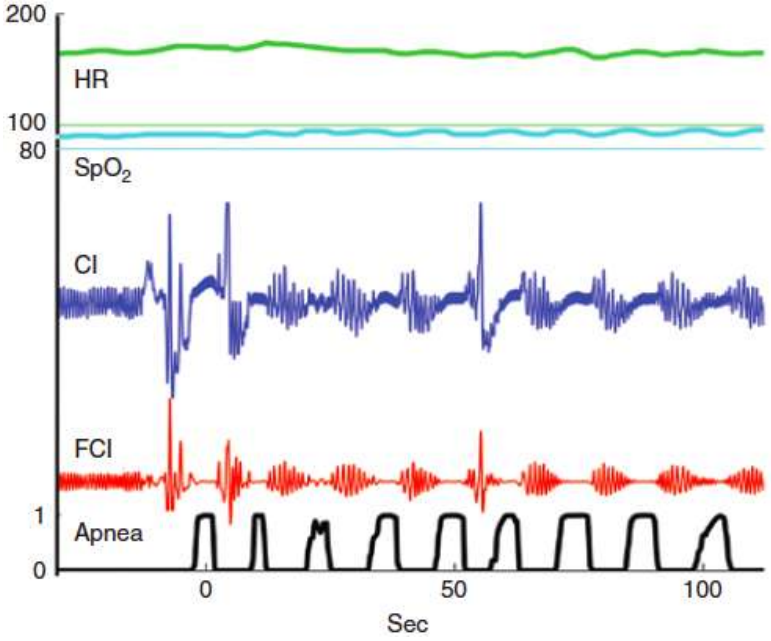
- **Pediatrics 2010;126: e779-86**

APNEA EN EL PRETÉRMINO

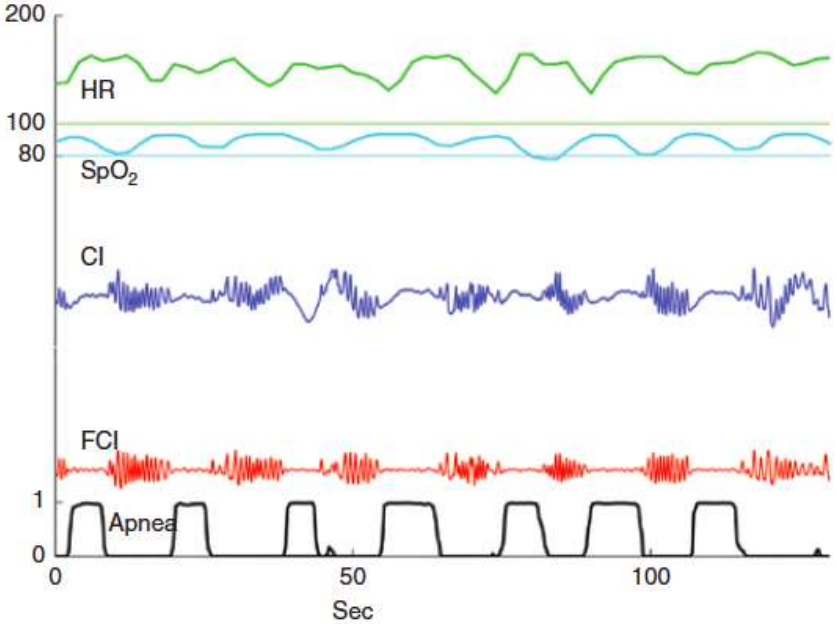
- Se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso.
  - Participan sensores: mecánicos, químicos y de SNC
- **Por edad gestacional:**
  - < de 29 semanas — 90 al 100%
  - 30-31 — 54%
  - 32-33 — 15%
  - 34-35 — 7.5%

DIFERENCIAS DE RESPIRACIÓN PERIÓDICA Y APNEA

Respiraciones periódicas



Apneas



Pediatr Res 2016; 80: 28-34

PATOGÉNESIS DE LA APNEA DEL PREMATURO. APNEA CENTRAL.

Inmadurez de SNC:

- pocas conexiones interneuronales
- pobre mielinización en puente
- quimioreceptores inmaduros

Respuesta anormal a hiperoxia

- exposición repetida a hipoxia
- depresión con eventos de O2⇧

Respuesta anormal a CO2

- Breve episodio de polipnea➔ apnea

Respuesta laringea exagerada

- estimulo de laringe lleva a apnea, bradicardia

Neoreview 2017:3

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO ÚTILES EN CASOS DE APNEA RECURRENTE.

- Clínica
- Estudio polisonográfico
- Gases en sangre
- Hto, glucosa, Electrolitos
- Cultivos
- Radiografía de tórax
- EEG
- Búsqueda de reflujo gastro-esofágico.

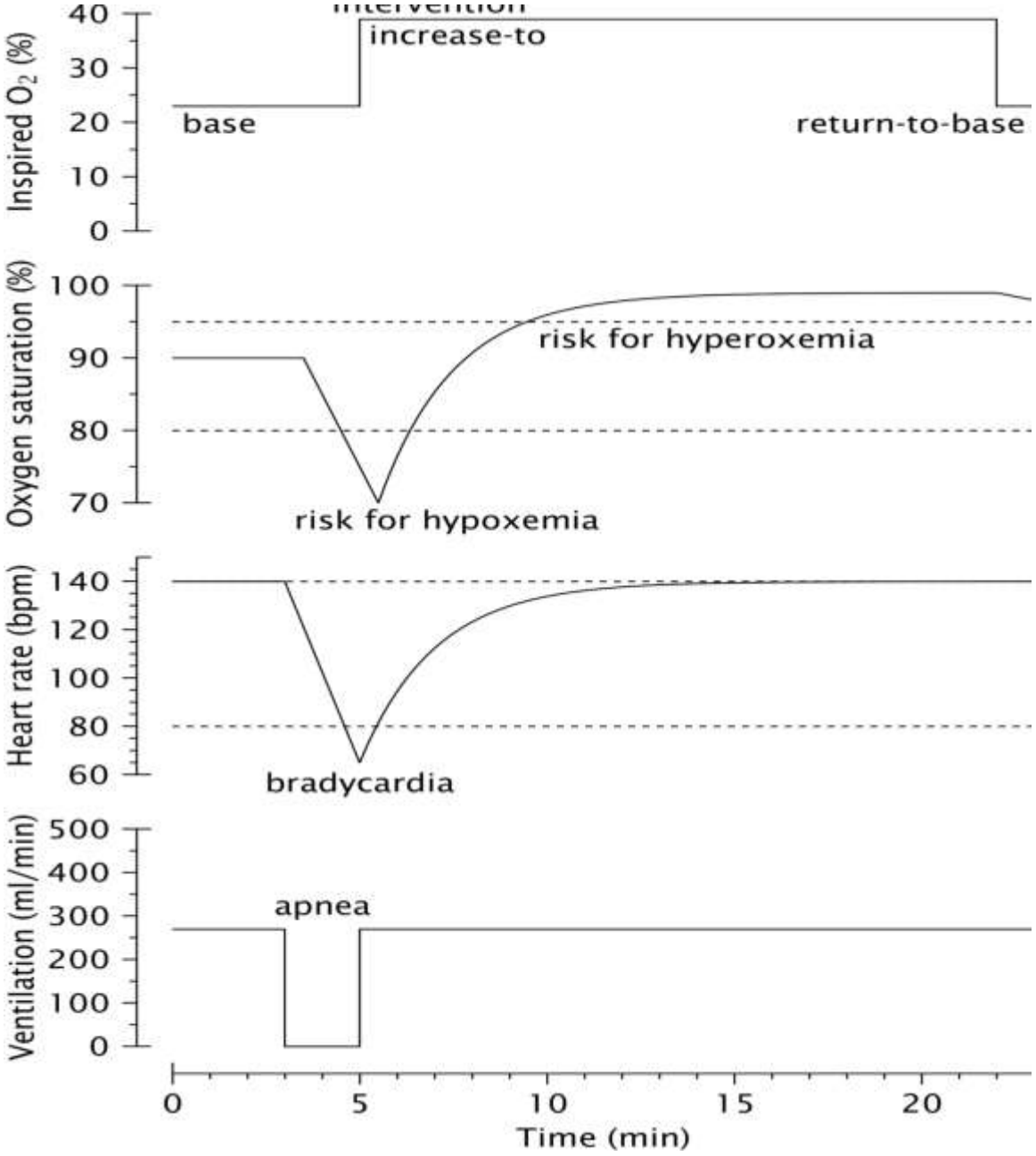
ALGUNAS CAUSAS DE APNEA

- Inmadurez
- Sepsis
  - Debe haber respuesta inflamatoria sistémica y foco infeccioso
- Hipoglucemia
  - Determinación rápida de glucosa <45 mg/dL
- Hipocalcemia
  - Calcio iónico < 0.89
- Anemia
  - No existe un verdadero valor de corte
  - Riesgos de transfusión

CONSECUENCIAS DE LA APNEA RECURRENTE

- Ventilación mecánica
  - Barotrauma
  - Displasia broncopulmonar
- Disminución del gasto cardiaco
- Disminución de flujo cerebral
  - Lesión de sustancia blanca
  - Hemorragia periventricular
- Prolongar uso de catéteres vasculares
- Periodos de ayuno

van Zanten HA, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F269-F273.


Inspired O_2 (%)
40
30
20
10
0
intervention
increase-to
base
return-to-base
Oxygen saturation (%)
100
90
80
70
risk for hyperoxemia
risk for hypoxemia
Heart rate (bpm)
140
120
100
80
60
bradycardia
Ventilation (ml/min)
500
400
300
200
100
0
apnea
0
5
10
15
20
Time (min)

TRATAMIENTO

- Farmacológico
- Ventilatorio
- Mecánico

TRATAMIENTO CON METILXANTINAS

- Disminuye frecuencia de apneas
- Aumenta el volumen minuto
- Estimulación sobre centro respiratorio
- Evitan fatiga muscular
- Efecto diurético
- Disminuye frecuencia de lesión cerebral residual
- Disminuye frecuencia de DBP

- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007;357:1893-902.
- Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD000140..
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P,DoyleLW, BarringtonKJ,Ohlsson A, et al.Caffeine therapy for apnea of prematurity.N Engl J Med 2006;354:2112-21.
- Kassim Z, Greenough A, Rafferty GF. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants. *Eur J Pediatr* 2009;168:1491-5.

MECANISMOS DE ACCIÓN

- La cefína es un bloquedor de receptores A1 y A2, con lo que afecta varios neurotransmisores: noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, y ácido gama amino butírico
- Estos mediadores estan presentes en cerebro, corazón, vasos sangíneos, riñón, tubo digestivo y sistema respiratorio

  - Neoreview 2013; 14,11.

FARMACOLOGÍA

- Tiene metabolismo hepático y es dependiente de edad gestacional.
- La vida media del fármaco puede ser hasta de 100 h
- La dosis tolerada máxima ha sido hasta de 80mg/kg. Por aaccidente y no se detectaron efectos indeseables.
- Rara vez es necesario más de 10 mg/kg/día

Neoreview 2013; 14,11.

METILXANTINAS EN TRATAMIENTO DE APNEA

- **Teofilina. VO**
- **Aminofilina. IV**
- **Cafeina IV o VO**

- **Efectos indeseables:**
  - SNC
  - Tubo digestivo
  - Cardiovasculares
  - Diurético

ANÁLISIS DE USO DE XANTINAS EN APNEA.

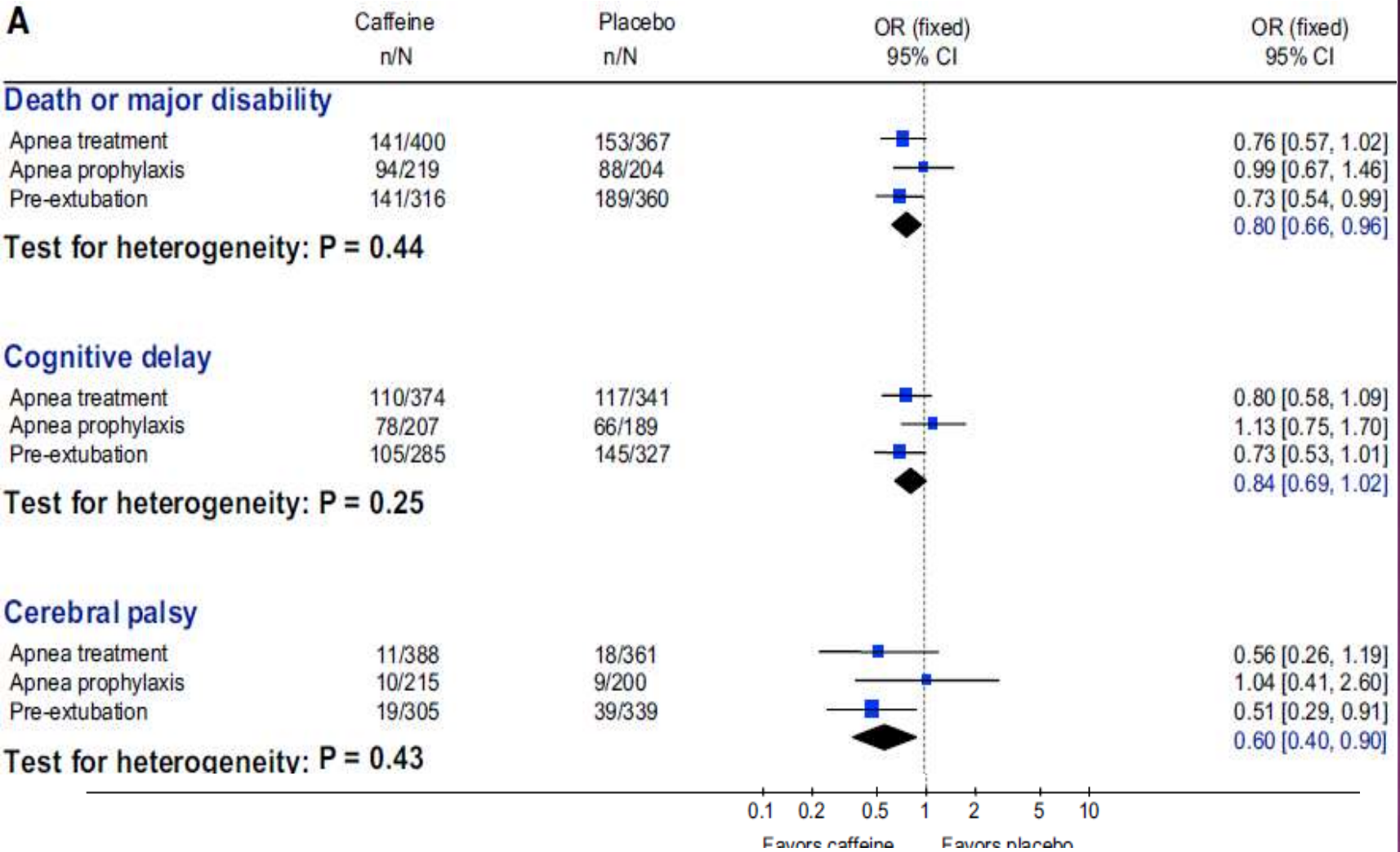
- **Disminuye frecuencia de apneas. RR 0.44, IC 95% 0.32-0.66**
  - Teofilina vs control. RR 0.42, IC 95% 0.28- 0.63
  - Cafeina vs control RR 0.46, IC 95% 0.27- 0.78
- **Uso de Ventilación mecánica. OR 0.34, IC 95% 0.12- 0.97**
  - Teofillina vs. control RR 0.38, IC 95% 0.13-1.16
  - Cafeina vs. control RR 0.2 , IC 95% 0.01-3.66
- **Efectos adversos: taquicardia e intolerancia gástrica.**
  - **Cafeina menos frecuente que teofilina. (datos no completos)**
    - **Henderson-SmartDJ,De Paoli AG.Methylxanthine treatment for apnoea in preterminfants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD000140. DOI: 10.1002/ 14651858. CD000140.pub2.***

GRUPOS A TRATAR CON CAFEINA. ESTUDIO CAP

- **Prevenir apneas**
- **Facilitar extubación**
- **Tratamiento de apneas**
  - Sin apoyo de ventilación
  - Con apoyo no invasivo
  - Con apoyo invasivo

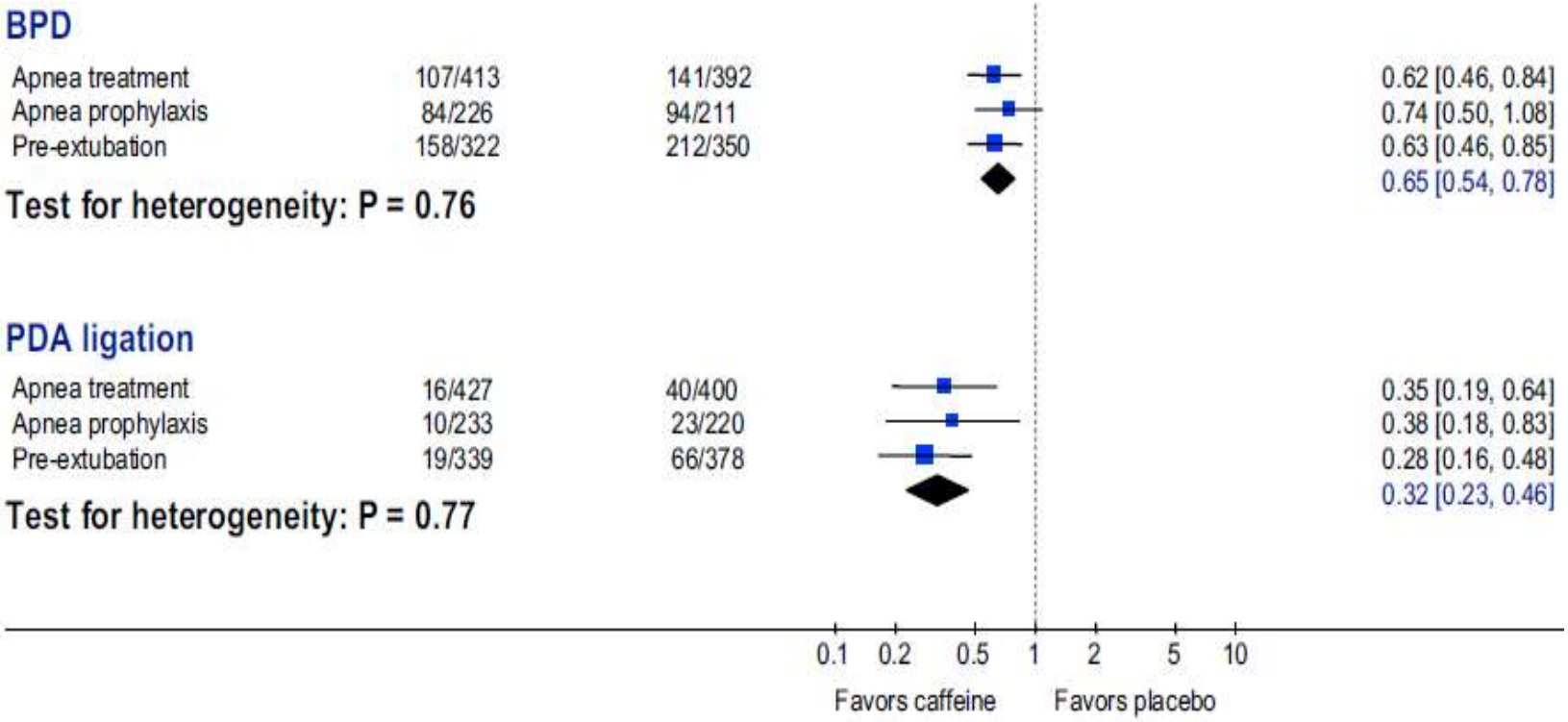
J Pediatr 2010;156:382-7

PRINCIPALES RESULTADOS DEL GRUPO CAP



J Pediatr 2010;156:382-7

RESULTADOS DEL GRUPO CAP



J Pediatr 2010;156:382-7

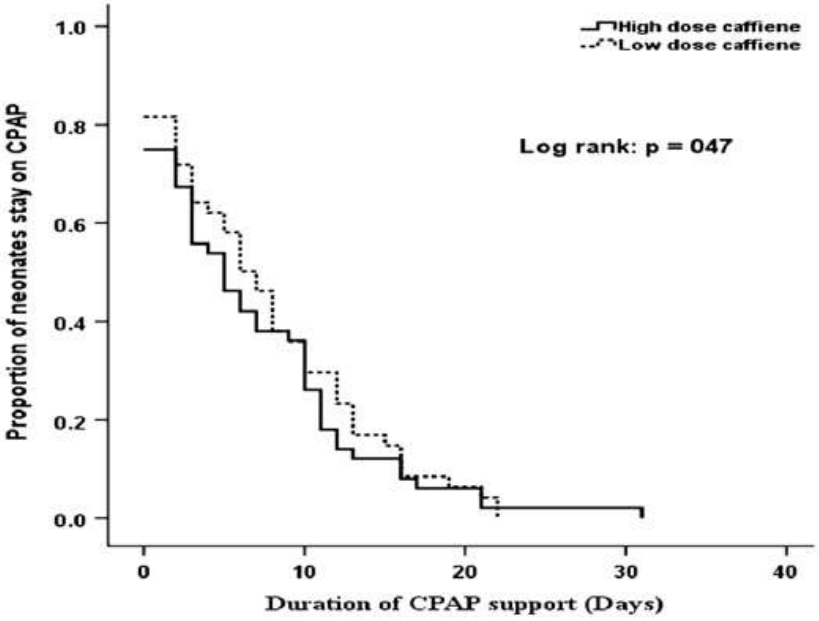
CAFEINA. DOSIS

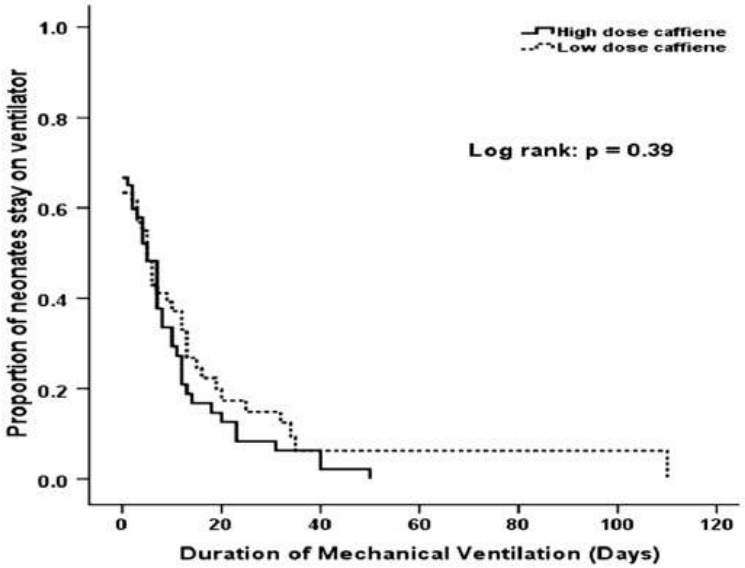
- Inicial de 20 mgxKg IV o VO
- Sosten:
  - 5 mg/Kg/ día IV o VO
  - Cada 24 h

CAFEINA DOSIS ALTA VS BAJA 40/10 VS 20/5 MG/KG

Table 2 Impact of caffeine dose on the respiratory status of pre infants

Characteristics	High-dose caffeine (n=60)	Low-dose caffeine (n=60)	p v
Extubation failure	9/40 (22 %)	18/38 (47 %)	0.
Frequency of apnea	9 (6–16)	16 (14–17)	<0.
Documented days of apnea	2.5 (1–4)	5 (4–6)	<0.
			0.
			0.
			0.





Eur J Pediatr (2015) 174:949–956

CAFEINA.
ESPECÍFICAMENTE PARA EXTUBACIÓN

- Existen trabajos que sugieren dosis más altas para tratar de extubar a los prematuros extremos.
- Dando 20 mg vs 5 mg obtuvieron más posibilidades de éxito en extubación.
- RR 0.51 IC 95% 0.31-0.85; NNT 9

- Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD000139.
- Steer P, Flenady V, Shearman A. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89(6):F499-503.
- Sant'Anna GM, Martin Keszler M. Weaning Infants from Mechanical Ventilation. Clin Perinatol 2012; 30: 543-562

ESTUDIO NEUROLÓGICO A LARGO PLAZO EN ENSAYO CAP.

- Se demostró menor frecuencia de alteraciones motoras en niños hasta 18 meses, del grupo de cafeina vs placebo.
  - N Engl J Med. 2007;357:1893-1902.
- No hubo diferencias en desarrollo motor grueso y fino en niños seguidos hasta 5 años después del estudio CAP.
  - *JAMA. 2012;307:275-282*

Caffeine Exposure and Risk of Acute Kidney Injury in a Retrospective Cohort of Very Low Birth Weight Neonates

J. Bryan Carmody, MD, MPH[1], Matthew W. Harer, MD[2], Anna R. Denotti, MD[3], Jonathan R. Swanson, MD, MS[2], and Jennifer R. Charlton, MD, MS[4]

Objective To evaluate the association between caffeine exposure and acute kidney injury (AKI) in very low birth weight (VLBW; ≤1500 g) neonates.

Study design We retrospectively reviewed a cohort of 140 VLBW neonates consecutively admitted to the University of Virginia's neonatal intensive care unit from March 2011 to June 2012, excluding only those admitted >2 days of age or who died at <2 days after birth. We separately analyzed a subgroup of 44 neonates who received prolonged invasive respiratory support (mechanical ventilation for first 7 days after birth). The exposure of interest was caffeine exposure in the first week after birth. The primary outcome was AKI within the first 10 days after birth according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes system, modified to include only serum creatinine.

Results Caffeine exposure occurred in 72.1% of all patients and 54.5% of those who received prolonged invasive respiratory support. AKI occurred less frequently in neonates who received caffeine (all patients: 17.8% vs 43.6%; $P = .002$; prolonged invasive respiratory support: 29.2% vs 75.0%; $P = .002$). Caffeine exposure was associated with decreased odds for AKI in logistic regression models adjusted for sex, birth weight, gestational age, small for gestational age status, illness severity on admission, and receipt of indomethacin, invasive ventilation, dopamine, aminoglycosides, and vancomycin (all patients: OR 0.22; 95% CI 0.07-0.75, $P = .02$; prolonged invasive respiratory support subgroup: OR 0.06; 95% CI 0.01-0.57, $P = .02$).

Conclusions In a cohort of VLBW neonates, those exposed to caffeine were less likely to experience AKI. *(J Pediatr 2016;172:63-8).*

CAFEINA EN DISMINUCIÓN DE DAÑO RENAL

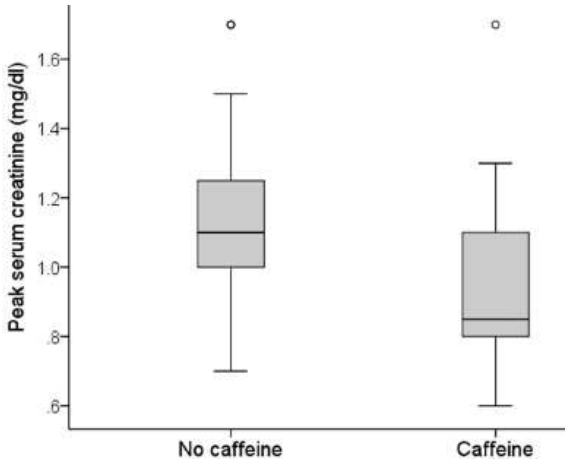


Table II. Clinical characteristics of the study population

Factors	All patients			Prolonged invasive respiratory support		
	No caffeine (n = 39)	Caffeine (n = 101)	*P*	No caffeine (n = 20)	Caffeine (n = 24)	*P*
Birth weight (g)	975 (362)	1037 (248)	.33	697 (189)	852 (247)	.03
Gestational age (wk)	28.4 (4.4)	27.3 (2.3)	.17	24.7 (2.0)	25.5 (2.1)	.18
CRIB II score	10.3 (5.4)	8.8 (3.4)	.16	13.2 (3.5)	11.7 (3.2)	.14
Length of stay	53.5 (23.5-104.75)	62 (47.5-88)	.41	106.5 (89.25-131.25)	99 (81.25-111)	.14
Cr measurements in first 10 d of life	10 (5-14)	9 (7-12)	.75	13.5 (11.25-15)	12.5 (11-14.75)	.47
Sex (% male)	23 (59.1%)	46 (45.5%)	.15	11 (55.0%)	11 (45.8%)	.55
SGA (%)	18 (46.2%)	12 (11.9%)	<.001	4 (20.0%)	2 (8.3%)	.26
Indomethacin	20 (51.3%)	42 (41.6%)	.30	19 (95.0%)	19 (79.2%)	.13
Dopamine	18 (46.2%)	29 (28.7%)	.05	17 (85.0%)	12 (50.0%)	.02
Aminoglycosides	31 (79.5%)	89 (88.1%)	.24	20 (100%)	23 (95.8%)	.37
Vancomycin	1 (2.6%)	4 (4.0%)	.69	1 (5.0%)	0 (0%)	.33
Invasive ventilation	22 (56.4%)	74 (73.3%)	.05	-	-	-
~~Mortality~~	~~5 (12.8%)~~	~~4 (3.9%)~~	~~.11~~	~~4 (20.0%)~~	~~2 (8.3%)~~	~~.39~~
AKI (all stages)	17 (43.6%)	18 (17.8%)	.002	15 (75.0%)	7 (29.2%)	.002
AKI – stage 1 only	14 (35.8%)	11 (10.9%)	.002	14 (70.0%)	3 (12.5%)	<.001
~~AKI – stage 2/3~~	~~3 (7.7%)~~	~~7 (6.9%)~~	~~.88~~	~~1 (5.0%)~~	~~4 (16.7%)~~	~~.23~~

Data are presented as mean ± SD, median (IQR), or n (%) as appropriate.

Caffeine Exposure and Risk of Acute Kidney Injury in a Retrospective Cohort of Very Low Birth Weight Neonates. J Pediatr 2016; 172 :63-8.

REFLUJO Y APNEA

- Un 25 % de los pretérminos que son egresados de las principales UCIN, reciben tratamiento anti-reflujo.
- Después de algún tiempo de tratamiento AR, existe mejoría de apneas.
- Se realiza un estudio comparando niños con ERGE y apneas: se espesa la fórmula y se reportan los resultados de ambas patologías.

TRATAMIENTO ANTIREFLUJO. ¿ESTA INDICADO?

- Se demostró que la duración y frecuencia de eventos de reflujo disminuyeron y **no tenían** relación con los episodios de apnea.
- El reflujo y las apneas son coincidentes no causales
- No esta justificado el tratamiento preventivo o de prueba en caso de apnea.

- **Corvaglia L, Spizzichino M, Aceti A: A thickened formula does not reduce apneas related to gastroesophageal reflux in preterm infants. Neonatology 2013;103:98-102.**

EFECTOS INDESEABLES

- Taquicardia
- Aumenta diuresis
- Disminución de ganancia ponderal primeras dos a tres semanas de uso, sin diferencias en crecimiento a largo plazo
- Aumento de reflujo?
- No diferencias en ECN

Neoreview 2013; 14,11.

TRATAMIENTO DE LA APNEA CON VENTILACIÓN

- Indicaciones
  - Falta de respuesta a estimulación
  - Bradicardia extrema
  - Falta de respuesta a xantinas
  - Apnea secundaria

- Opciones de tratamiento
  - CPAP vs VMI
  - CPAP: se usa solamente si tiene respiración espontanea.

TRATAMIENTO VENTILATORIO

- Se reporta beneficios en el tratamiento de la apnea obstructiva con uso de CPAP o IMV-CPAP

- CPAP vs casco cefálico
  - Disminuir el esfuerzo respiratorio
  - Disminuye frecuencia de apneas y de atelectasias
  - Mayor presión estimula músculos laríngeos

- **Milner AD, Greenough A. The role of the upper airway in neonatal apnoea. Semin Neonatol 2004;9(3):213-9.**
- **Roy B, Samson N, Moreau-Bussiere F, et al. Mechanisms of active laryngeal closure during noninvasive intermittent positive pressure ventilation in nonsedated lambs. J Appl Physiol 2008;105(5):1406-12.**

CPAP Y VENTILACIÓN MECÁNICA

- CPAP contra cánula nasal de alto flujo
  - Menor número de fracasos con CPAP
    - **Campbell DM, Shah PS, Shah V, et al. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant Flow for preterm infants. J Perinatol 2006;26(9):546-9.**

- **No existen suficiente experiencia de IMV-CPAP**
  - **Pediatr Res 2011;69(1):84-9.**
  - **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96(6):F422-8.**

ESTRATEGIA DE VENTILACIÓN PARA EXTUBAR

- AC vs PSV
  - Sin diferencias entre los grupos cuando se ajustaba al mismo tiempo inspiratorio.
  - El volumen corriente fue menos en PSV vs AC
  - En todos los casos se uso cafeina antes de extubar.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97:F429-F433.

OTROS TRATAMIENTOS DE APNEA

- Doxapram. IV en infusión, la VO con muy poco tolerancia por efectos gástricos y cardiovasculares.
- Naloxona. No demostró utilidad, solo se usa en apnea secundaria a anestésicos maternos
- Colchón inhibidor de apneas: pérdida de ciclos normales del niño, tranquilidad del pediatra.
- Posición.

POSTURA PARA DISMINUIR APNEA

- No existe suficiente evidencia para considerar las diferentes posturas de atención del pretérmino (supino, prono, lateral) para disminuir las apneas.

  - Bredemeyer SL, Foster SP: Body positioning for spontaneusly breathing preterm infant with apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2012; 13:66. CD 004951

MOVIMIENTO PARA DISMINUIR APNEA

- Insuficiente información para recomendar el uso de movimientos periódicos del niño para evitar apnea.

  - Cochrane Database syst Rev 2000 (2): CD 000499

CUANDO SUSPENDER CAFEINA

- Se refiere que debe haber un periodo de no apnea de 5-7 días o > 36 semanas corregidas
- Algunos estudios sugieren que depende de edad gestacional:
  - Menores de 27-28 semanas >9 días
  - Menores de 27 mas de 13 días

- Eichenwald EC and AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Apnea of Prematurity. Pediatrics 2016;137(1):e20153757
- Zupancic JA, Richardson DK, O'Brien BJ, Eichenwald EC, Weinstein MC. Costeffectiveness analysis of predischarge monitoring for apnea of prematurity. Pediatrics. 2003;111(1):146–152

CONDICIONES ESPECIALES

- En preterminos extremos, con edad corregida más de 34 semanas, pero que requieren de anestesia general, pueden ser beneficiados con uso de cafeína.
- El uso indefinido de cafeina en más tiempo de lo recomendado, no parece disminuir la muerte súbita en algunos niños.

Eichenwald EC and AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Apnea of Prematurity. Pediatrics 2016;137(1):e20153757

RETIRO DE LA CAFEINA

Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge

J Doyle[1], D Davidson[1], S Katz[1], M Varela[2], D Demeglio[1] and J DeCristofaro[1]

OBJECTIVE: To determine the half-life of serum caffeine concentrations and its relation to apnea of prematurity (AOP) after caffeine is discontinued in preparation for hospital discharge.

STUDY DESIGN: Prospective cohort study involving preterm infants with gestational ages $\leqslant 33$ weeks at birth. After caffeine was discontinued, serum caffeine concentrations and electronic detection of pathologic apnea, defined *a priori*, were obtained at 24 and 168 h, respectively.

RESULT: Caffeine levels decreased from 13.3 ± 3.8 to 4.3 ± 2 mg l^{-1} ($n = 50$, mean ± s.d.) at 24 and 168 h, respectively ($P < 0.01$). The mean caffeine half-life was 87 ± 25 h at 35 ± 1 weeks postmenstrual age. Seven days after discontinuation of caffeine, 64% of the infants had pathologic apnea.

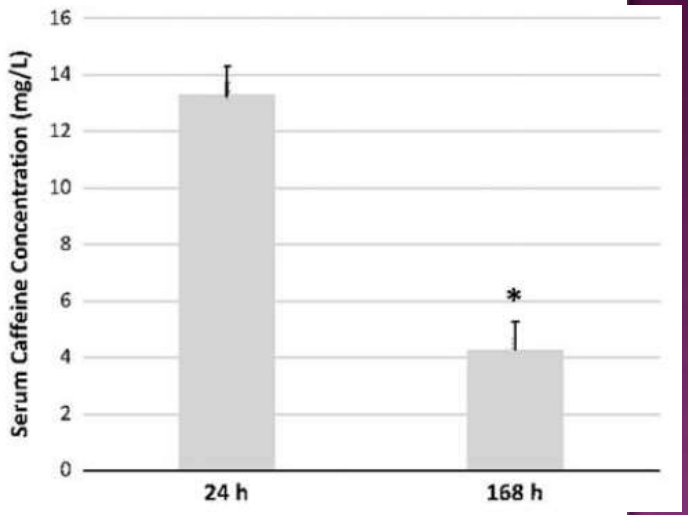
CONCLUSION: Hospital discharge planning for preterm infants with a history of AOP should be carefully considered after discontinuing caffeine. This study showed that caffeine may not reach subtherapeutic levels until around 11–12 days.

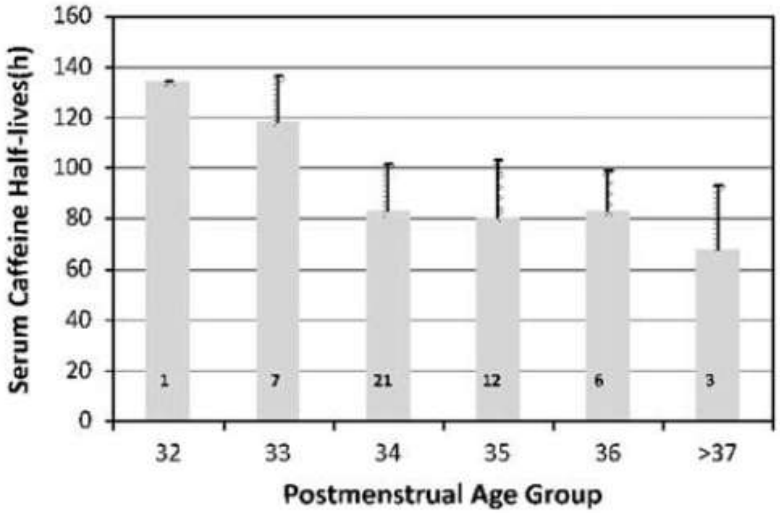
Journal of Perinatology (2016) **36,** 141–144; doi:10.1038/jp.2015.167; published online 12 November 2015

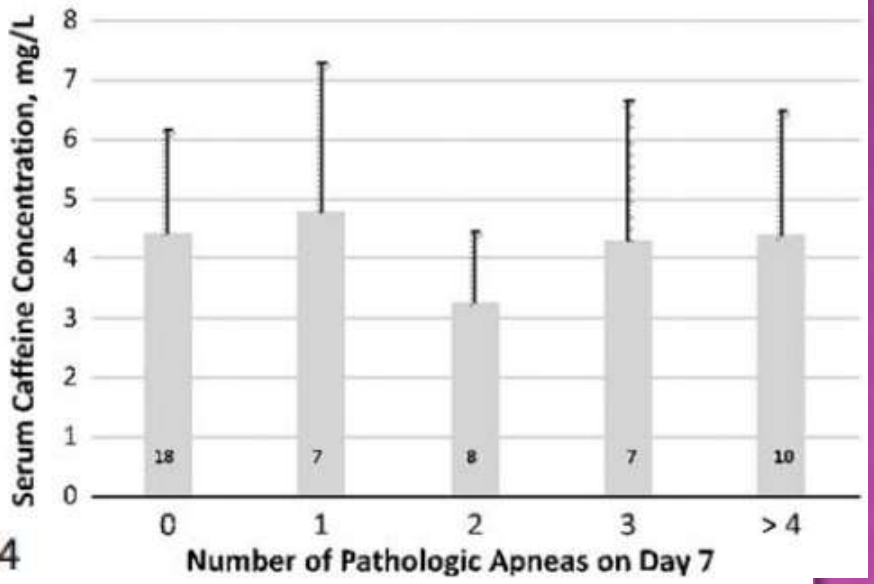
Table 1. Demographic characteristics of the infants in the study group ($n=50$)

Patient profile	
Gestational age (weeks)	29 ± 2^a
Birth weight (g)	1273 ± 356^a
Male	48%
HCT at caffeine discontinuation (%)	30 ± 5^a
PMA at caffeine discontinuation (weeks)	35 ± 1^a
Initiation of caffeine (days)	1 ± 1^a
Caffeine duration (days)	41 ± 20^a
Average LOS after caffeine d/c (days)	19 ± 11^a

Abbreviations: HCT, hematocrit; LOS, length of stay; PMA, post-menstrual age. [a]Values are mean ± s.d.







Journal of Perinatology (2016) 36, 141–144

CONCLUSIONES

- El tratamiento más útil en apnea son las metilxantinas.
- Las xantinas para la apnea puede administrarse como preventivo o de tratamiento.
- El tratamiento preventivo que demuestra mayor utilidad es cuando se ha utilizado algún método de apoyo a la ventilación
- De las metilxantinas, la cafeína es la que menor efectos indeseables se ha descrito.

OTROS USOS DE CAFEÍNA

- Apnea postoperatoria
- Asociada a enfermedad de Arnold Chiari
- Ayuda a cierre de conducto arterioso?? Efecto diurético y antagonista de prostaglandinas

GRACIAS.....