

I. **Definición:** pausa de la respiración de 20 segundos o más o de menor duración, si se acompaña de bradicardia (FC <100), cianosis o palidez.

II. **Características:**

- Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento. Se considera que el 100% de los < 28 semanas de EG o < 1.000 gr presentarán apneas, hasta un 85% a las 30 semanas y sólo un 20% a las 34 semanas de edad gestacional.
- Reflejan principalmente una inmadurez en el control respiratorio y su patogénesis no está completamente comprendida. La respuesta pulmonar inmadura a la hipoxia e hipercapnia contribuyen a la ocurrencia y severidad de la apnea.
- Existe correlación entre la aparición de apneas y el estado de sueño-vigilia en que se encuentra un prematuro. Durante el sueño REM (estado predominante en el prematuro), tienen respiraciones más paradójicas con una línea de base más inestable en la saturación de oxígeno. Los movimientos motores que ocurren durante el despertar de fase REM, asociados con cierre de la laringe, generalmente preceden u ocurren simultáneamente con la apnea y este despertar puede ser el causante de una apnea en vez de terminarla. Así, la apnea ocurre más frecuentemente en sueño REM que en NO REM.
- Existen otros factores asociados a mayor riesgo de apneas, responsables de las causas secundarias.
- La relación entre apnea y reflujo aún es controversial, por lo que no existe evidencia para iniciar tratamiento antireflujo como parte del tratamiento de las apneas. Por el contrario se ha demostrado disminución de la presión del esfínter esofágico inferior durante episodios de apneas, por lo que éstas en sí, pudieran inducir RGE.
- Los < 28 semanas o niños con DBP, pueden continuar presentado eventos hipoxémicos luego de las 37 semanas de edad corregida.
- Su presencia, puede asociarse a períodos de hipoxemia intermitente, lo que puede relacionarse con un peor desarrollo neurológico y mayor incidencia de retinopatía del prematuro.
- También se ha planteado una predisposición genética a la aparición de apneas.
- No tiene relación con el Síndrome de muerte súbita del lactante.

III. **Clasificación:**

- Centrales
- Obstructivas
- Mixtas

Durante las apneas centrales, se produce un cese del esfuerzo respiratorio y corresponden a un 10-25% de los casos.

Las apneas obstructivas se caracterizan por una dificultad al paso del flujo aéreo y corresponden a un 10-25% de los casos.

Las apneas mixtas, corresponde a la mayoría de los eventos en prematuros con un 50-75% de los casos, donde se inicia como obstructiva, terminando como central.

- También se pueden clasificar como:
- Apneas primarias
- Apneas Secundarias

Las apneas primarias están asociadas a la prematuridad.

Las apneas secundarias están asociada a lo siguiente:

- Infecciones
- Alteraciones del SNC: hemorragia intracraneana, encefalopatía hipóxica-isquémica y convulsiones.
- Alteraciones de la termorregulación
- Desbalance metabólico-hidroelectrolítico
- Algunos medicamentos ej.: sulfato de magnesio, narcóticos
- Anemia
- Malpostura cervical (flexión inadecuada de cuello)
- Edema nasal o uso de sonda nasogástrica
- Retardo en el vaciamiento gástrico (ya que disminuye el volumen pulmonar y aumenta la respuesta vagal).

IV. Manejo:

1. Medidas generales: leve hiperextensión de cuello (posición de olfateo) ha demostrado disminuir episodios de desaturación. La posición prona también podría ser de utilidad.
2. Metilxantinas: (ver detalles de dosis y duración en Guía Uso de Metilxantinas)
 - Corresponde al principal tratamiento para tratar y prevenir apneas. Son antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina.
 - Tienen múltiples efectos : a nivel respiratorio aumenta la ventilación minuto, aumenta la sensibilidad al dióxido de carbono, disminuye la respiración periódica, disminuye la depresión hipóxica de la respiración, mejoran la contracción diafragmática y la función de la musculatura respiratoria.
 - Reducen significativamente la incidencia de apneas 2 a 7 días luego de iniciar tratamiento.
 - Reacciones adversas: taquicardia, vómitos e ictericia.
 - Alternativas: Aminofilina y Cafeína. Se prefiere Cafeína ya que tiene vida media más larga, no necesita monitorizarse los niveles plasmáticos , tiene mejor absorción intestinal y produce menos intolerancia digestiva, posicionándose como una mejor y más segura alternativa.
 - La Cafeína en algunos estudios, ha asociado una reducción de la incidencia de DBP y la discapacidad neurológica, aunque el mecanismo no está completamente claro.
 - Las metilxantinas son dependientes de la metabolización hepática y eliminación renal, por lo que otros medicamentos u otras condiciones fisiopatológicas que alteren la función de estos órganos, podrían influenciar la seguridad y efectividad de la cafeína y teofilina.
 - El rango terapéutico de cafeína es de 5-20 mg/lit. Estudios no han mostrado beneficio en medir niveles plasmáticos, ya que diferentes dosis utilizadas dentro de los rangos descritos han mostrado mantenerse en rango terapéutico, excepto si se sospecha toxicidad o hay ausencia de respuesta clínica esperada.

- Se indicará metilxantinas en RN Prematuros que presentan apneas primarias y en RN prematuros con SDR en evolución con soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, de inicio precoz, idealmente dentro de las primeras 6 hrs de vida.
 - Siempre iniciar en \leq 28 semanas de edad gestacional, quienes se manejarán de entrada con CPAP profiláctico y soporte ventilatorio posterior según evolución.
 - Mantener tratamiento hasta 7 días de ausencia de apneas.
 - Si se trata de RN prematuro con soporte ventilatorio, mientras dure el soporte mantener tratamiento farmacológico.
 - Una vez suspendido tratamiento farmacológico, esperar hospitalizado 7-10 días, para asegurar que no repetirá evento, dado nivel plasmático prolongado debido a vida media alta.
3. Ventilación no invasiva: Ventilación nasal/ NCPAP/ cánula nasal de alto flujo con gases humidificado y entibiado (HHHFNC). La ventilación no invasiva, generalmente se utiliza en conjunto con las metilxantinas. La ventilación no invasiva, es efectiva en reducir la frecuencia y severidad de las apneas. Recordar que el uso de ventilación nasal es superior a NCPAP y a HHHFNC. Se utiliza Peep entre 4 a 7 cm H₂O, FR 20-40 x min en caso de ventilación nasal (ver detalles en Guía de Ventilación nasal).
 4. Transfusiones de Glóbulos rojos: no hay evidencia que avale la transfusión de glóbulos rojos, para una reducción de las apneas. Para indicarla, nos basaremos en la Guía clínica de Anemia correspondiente.
 5. Tratamiento de reflujo gastroesofágico: los prematuros tienen un reflejo laríngeo hiperreactivo que gatilla apnea cuando es estimulado. Además la mayoría tiene algún grado de RGE, lo que hace suponer que el RGE podría gatillar apneas y que un tratamiento farmacológico podría disminuir la incidencia o la severidad de las mismas. Sin embargo, diferentes estudios no han demostrado que el tratamiento médico del RGE disminuya el riesgo de apnea recurrente en el prematuro. Más aún, información reciente sugiere un efecto negativo, dado por un aumento en la incidencia de enterocolitis necrotizante, al utilizar medicamentos que reducen la acidez gástrica en el prematuro. Por el momento no se recomienda utilizar estos medicamentos con el fin de reducir las apneas.

Bibliografía:

1. Cochrane Neonatal Review
2. Eichenwald. Apnea of Prematurity. Pediatrics. 2016; 137(1):e20153757
3. Jing Zhao et al, "Apnea of prematurity: from cause to treatment" , Eur J pediatr (2011) 170: 1097-1105
4. Sameh Mohammed et al. " high versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial". Eur J Pediatr (2015) 174:949-956
5. Katherine Schoen et al. " use of Methylxanthine Therapies for the Treatment and Prevention of Apnea of Prematurity", Paediatr Drugs. 2014 April; 16(2): 169-177