

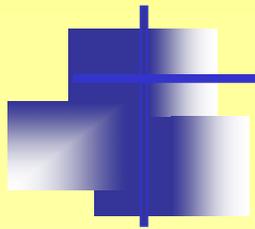
# **Apnea del Prematuro**

*R.E. Alvaro, MD, FAAP*

**Jefe de Neonatología  
St. Boniface General Hospital  
Profesor de Pediatría  
Universidad de Manitoba, Canada**





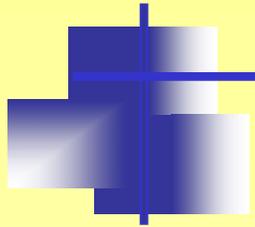


## **DEFINICION**

**“Sugerimos que “apnea” se defina como un intervalo sin respiración que el recién nacido no pueda tolerar sin bradicardia o cianosis. Para los prematuros grandes, esta pausa respiratoria es alrededor de 20 segundos. En los prematuros mas pequeños podría ser tan corta como 5 segundos”**

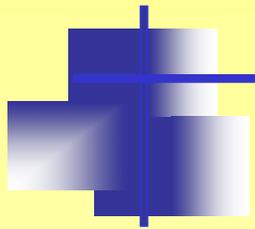
*W.J. Daily, M. Klaus, H.B. Meyer*

*Pediatrics, April 1969*



# **CLASIFICACION**

- **Central** (*sin esfuerzos respiratorios*)
- **Obstructiva** (*con esfuerzos respiratorios*)
- **Mixta**



# CLASIFICACION

## Central Apnea

EKG



FLOW



CHEST MOVEMENT

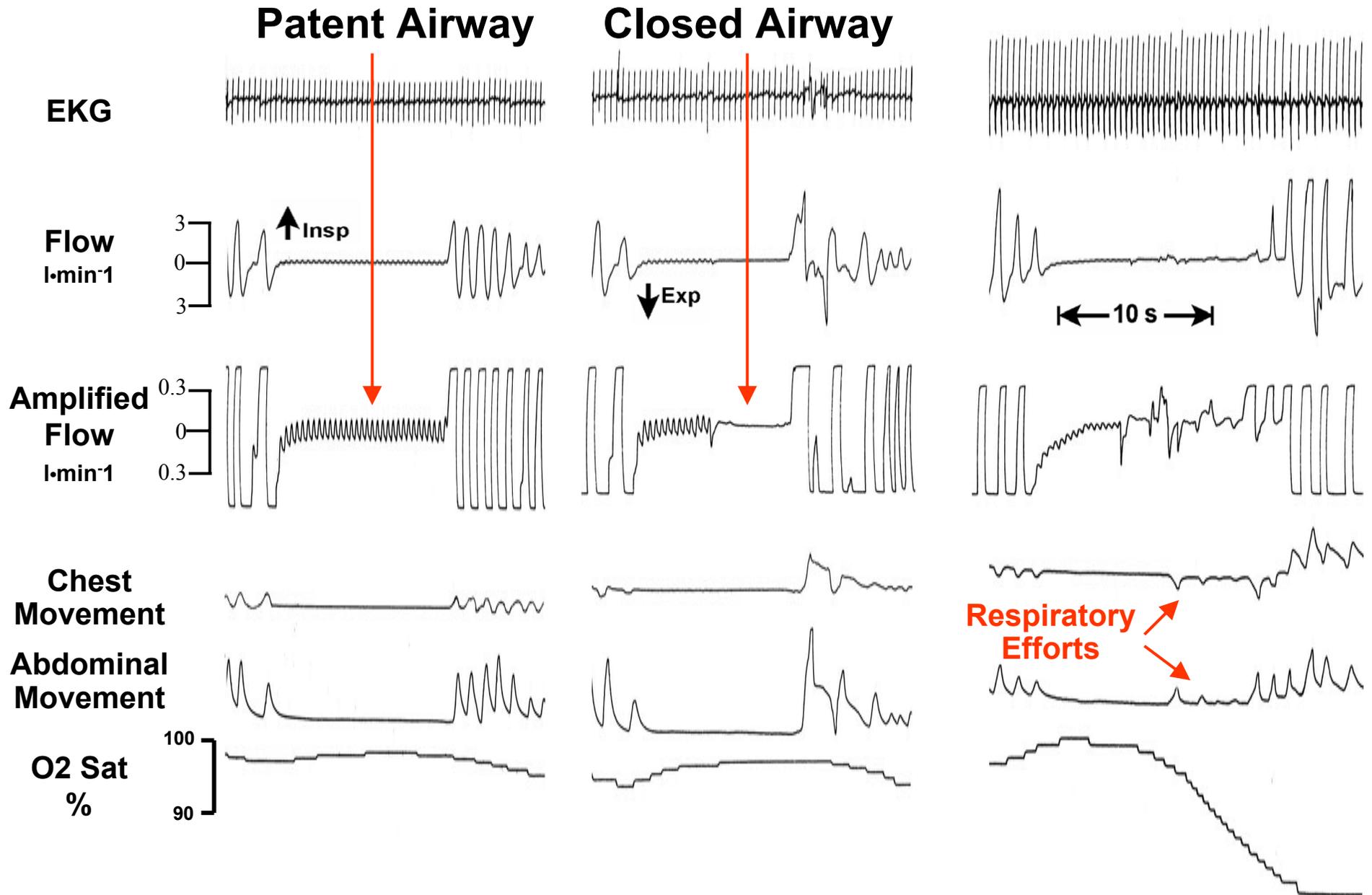


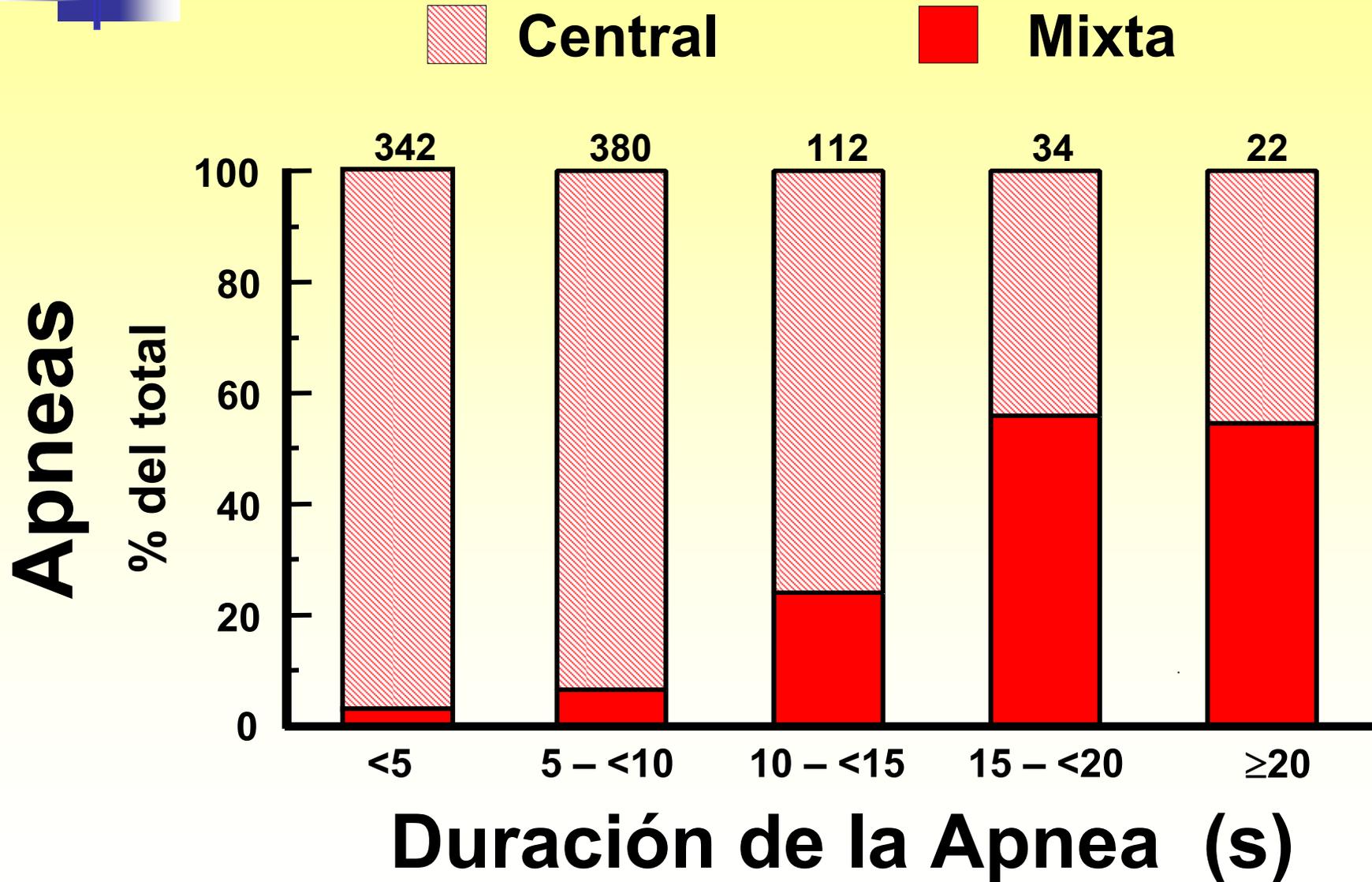
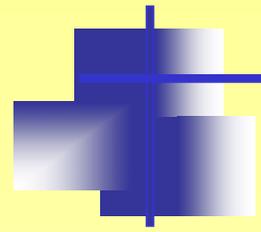
ABDOMINAL MOVEMENT

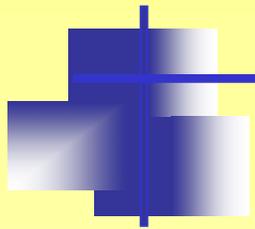


# Central Apneas

# Mixed Apnea







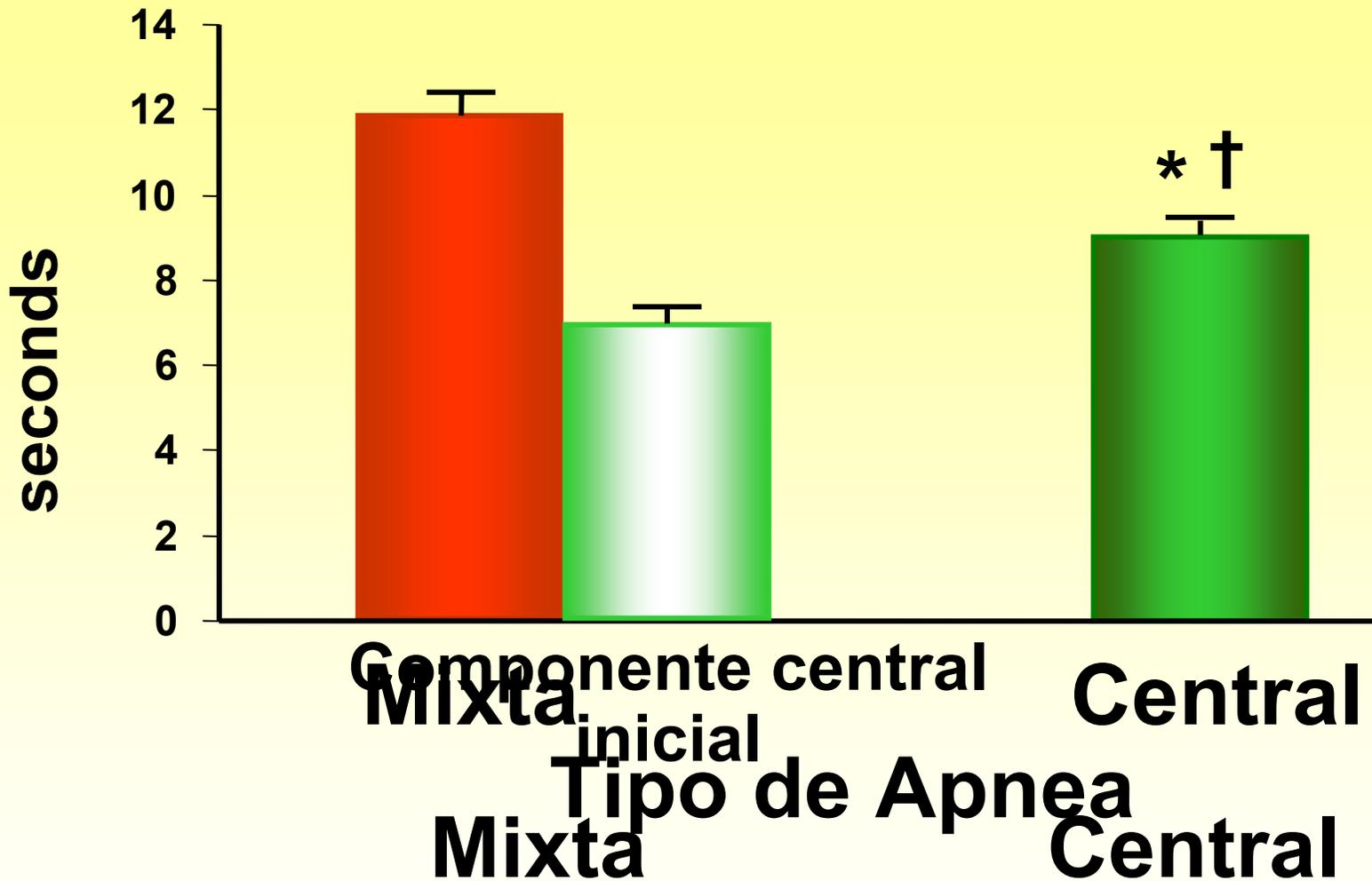
● ¿Porqué las apneas mixtas son mas largas que las centrales?

➤ ¿La obstrucción de la vía aérea prolonga la apnea?

o

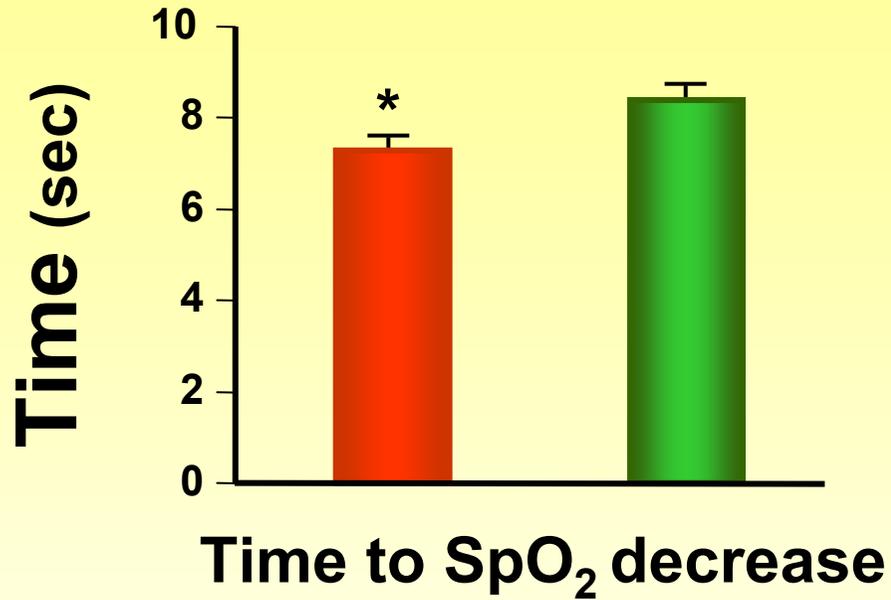
➤ ¿Las apneas centrales largas predisponen a la obstrucción de la vía aérea?

# Duración de la Apnea

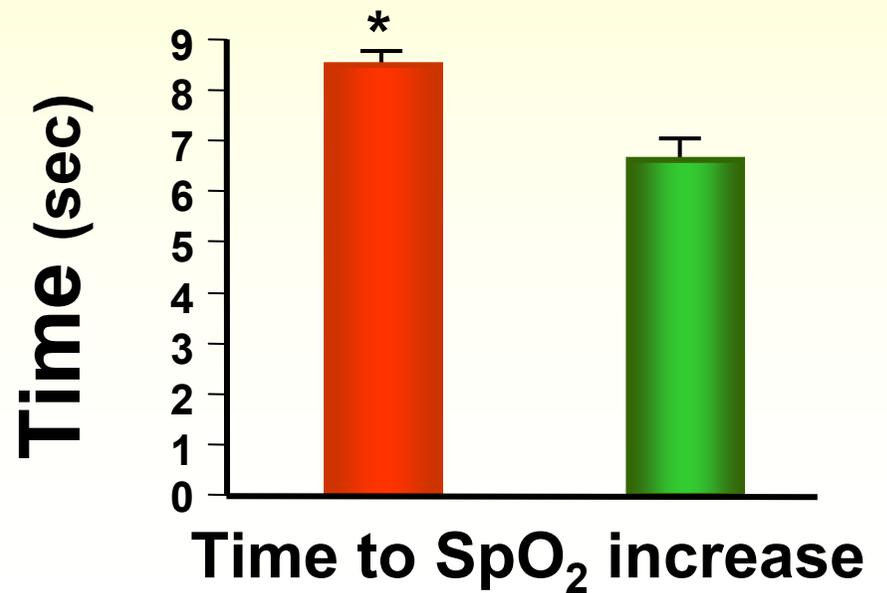
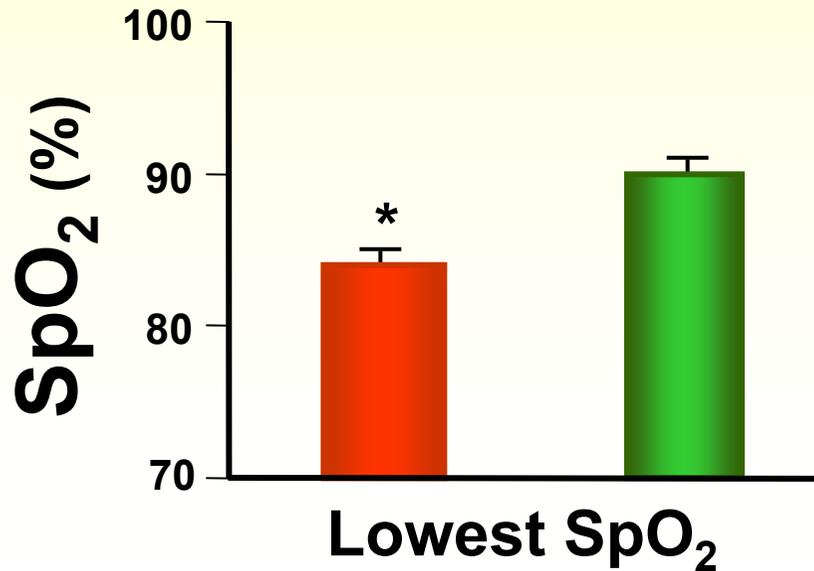
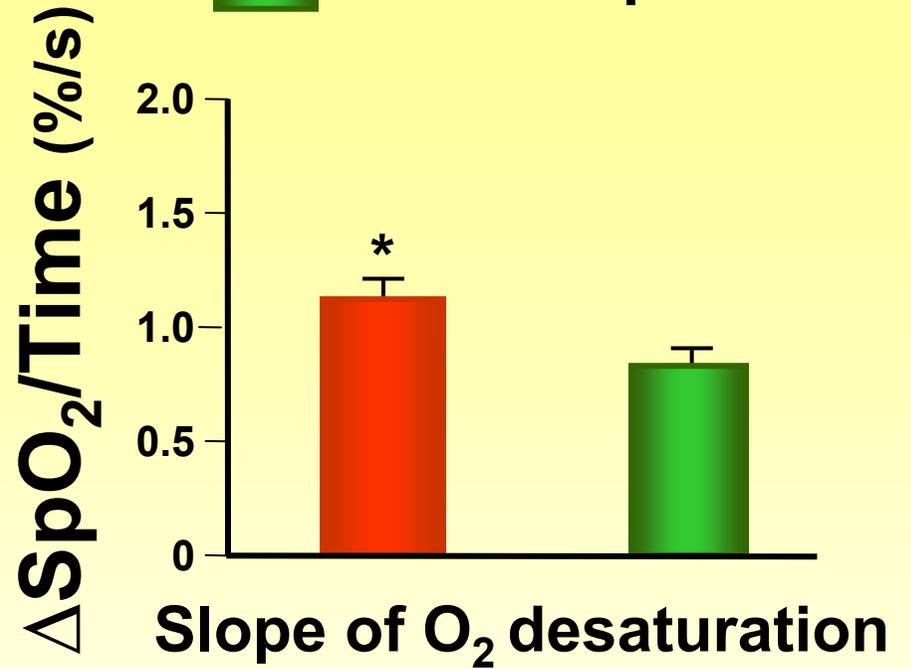


\* -  $p \leq 0.05$  comparada con la duración total de las apneas mixtas  
† -  $p \leq 0.05$  comparada con el componente central inicial

**Mixed Apneas**

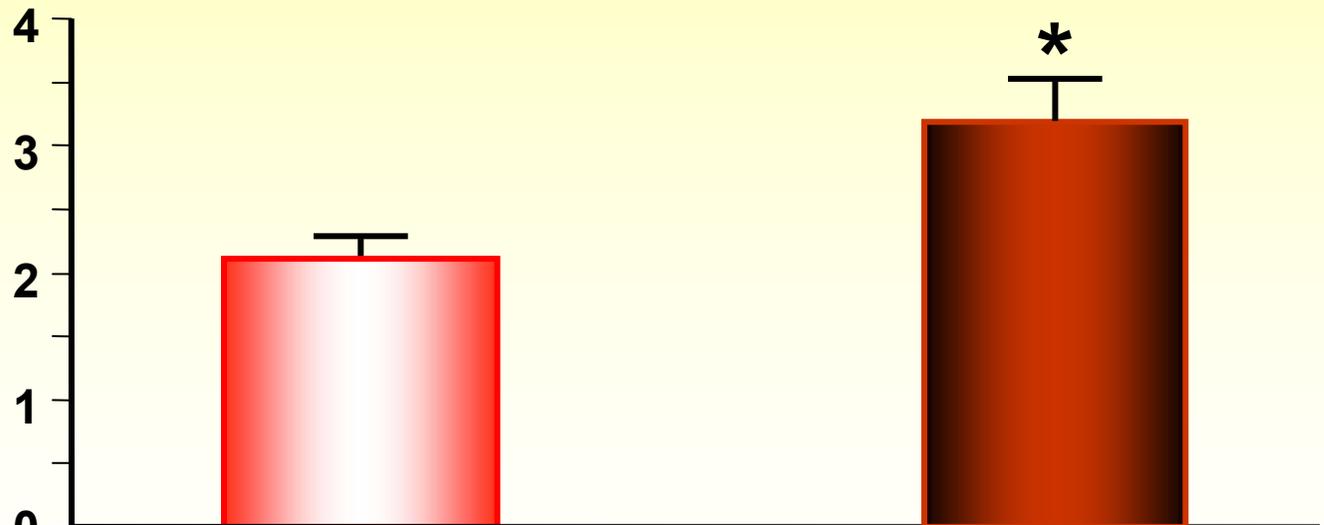
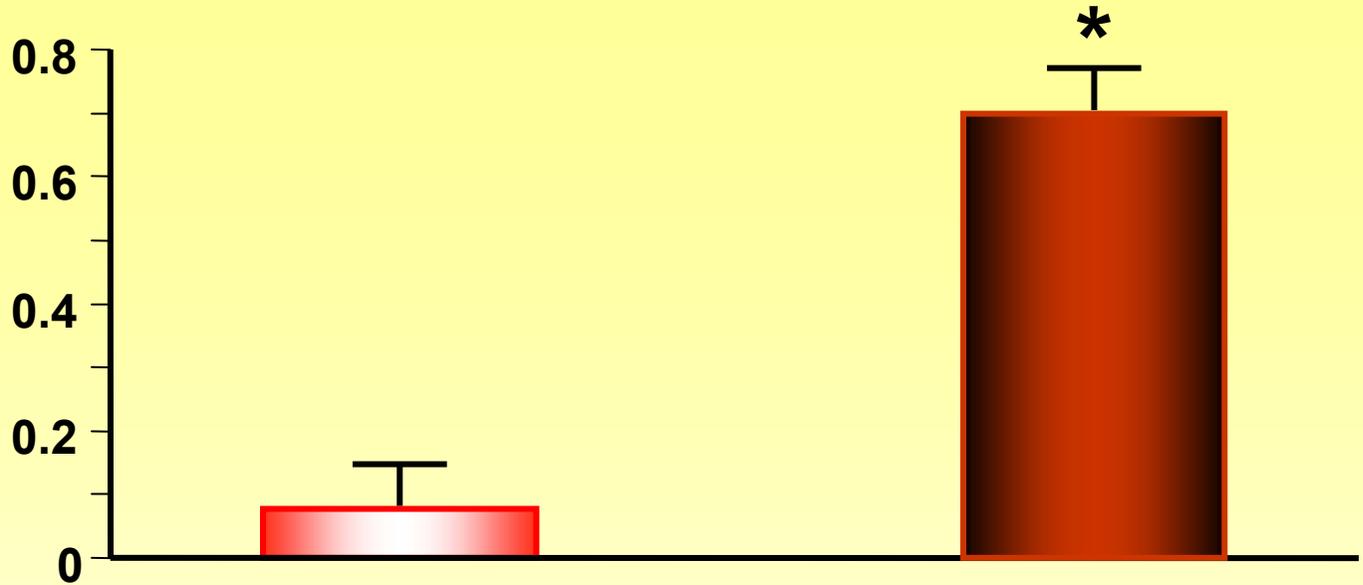


**Central Apneas**

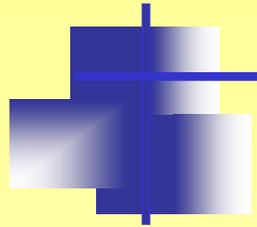


$\Delta \text{HR} / \Delta \text{Tiempo}$   $\Delta \text{SpO}_2 / \Delta \text{Tiempo}$

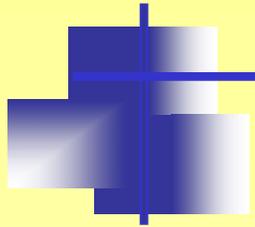
Ipms / segundo  
% / segundo



**Antes** **Después**  
**Esfuerzos Respiratorios Obstruidos**



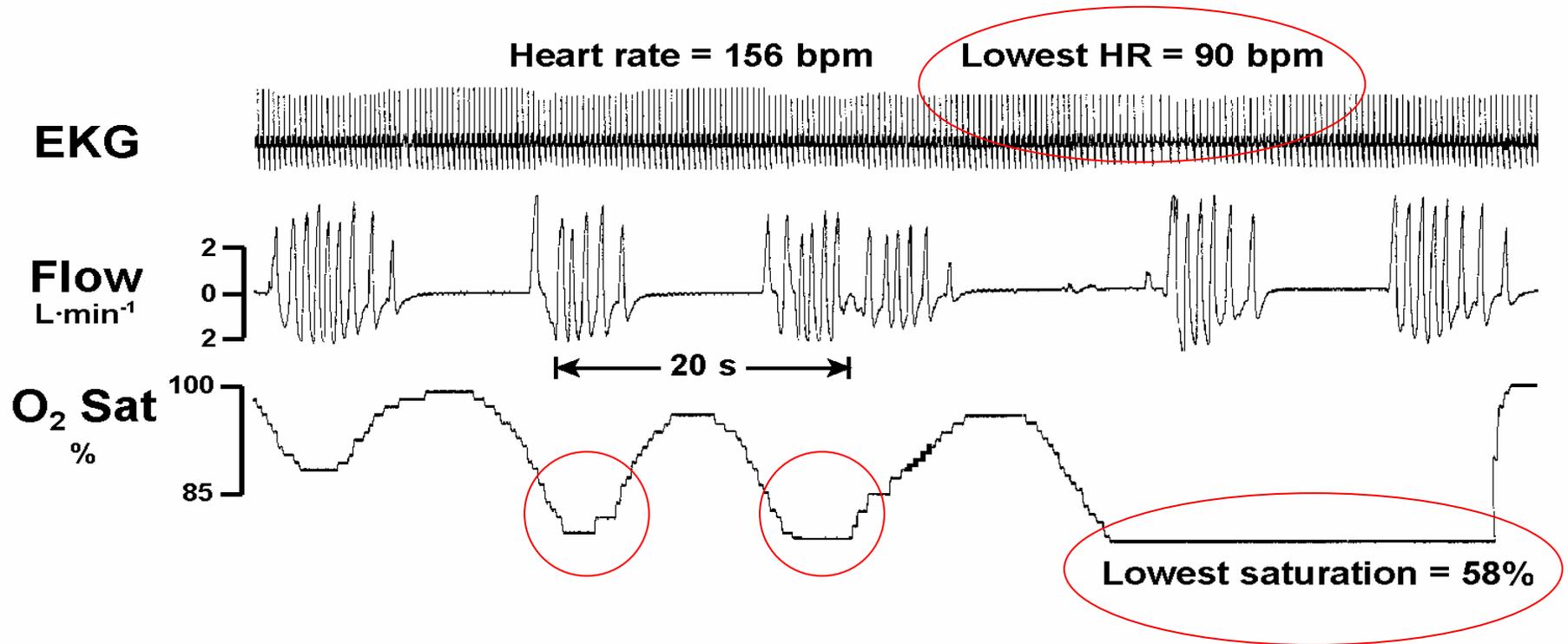
- **Las apneas mixtas son más prolongadas que las centrales porque los esfuerzos respiratorios obstruídos prolongan la apnea**
- **Los esfuerzos respiratorios en contra de una vía aérea cerrada no solamente prolongan las apneas, sino también aceleran y empeoran la desaturación y la bradicardia**



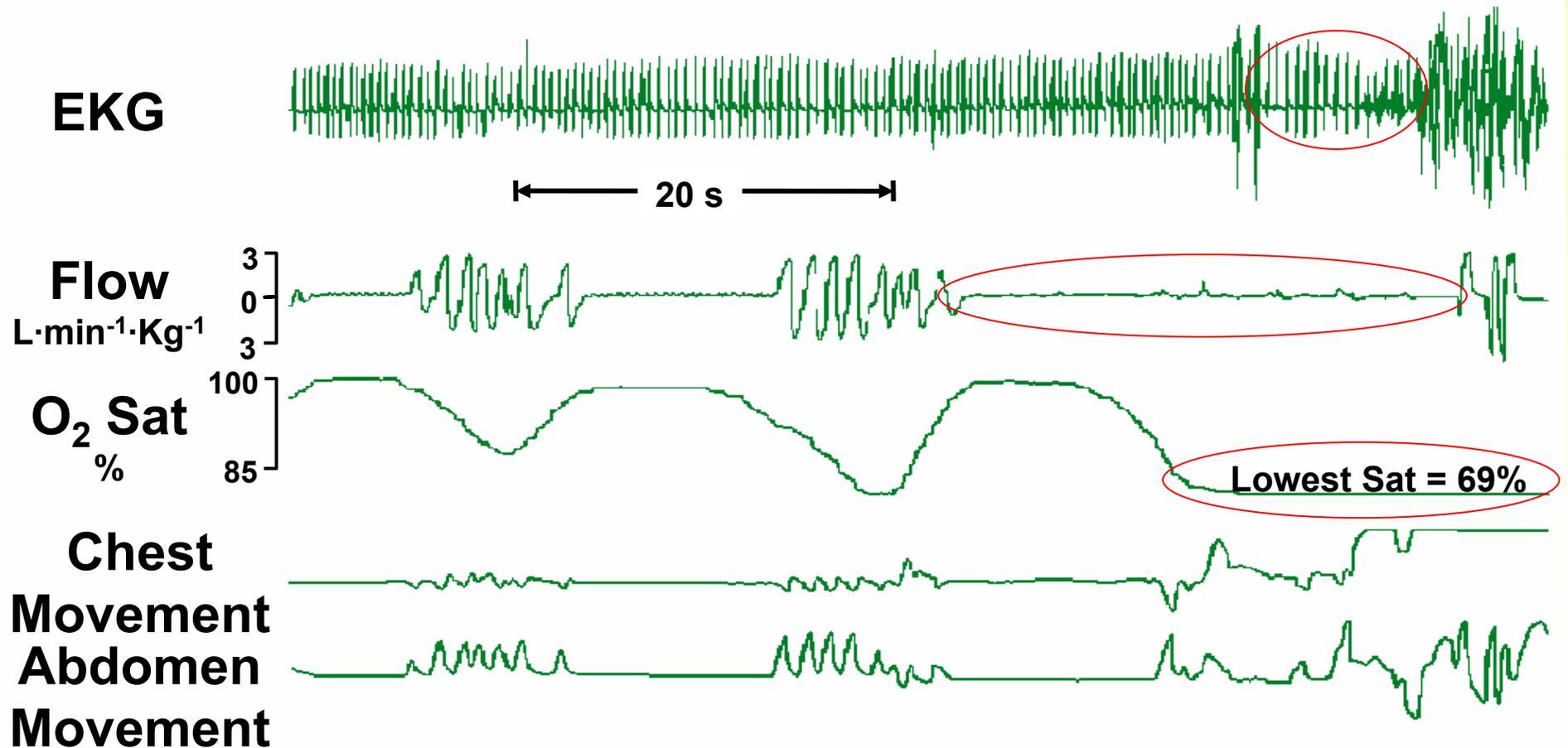
# CLASIFICACION

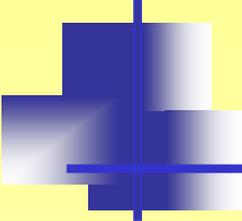
- Central (*sin esfuerzos respiratorios*)
- Obstruccion (*con esfuerzos respiratorios*)
- Mixta
- **Respiración Periódica**

# Respiración Periódica



# Respiración Periódica conduciendo a Apnea



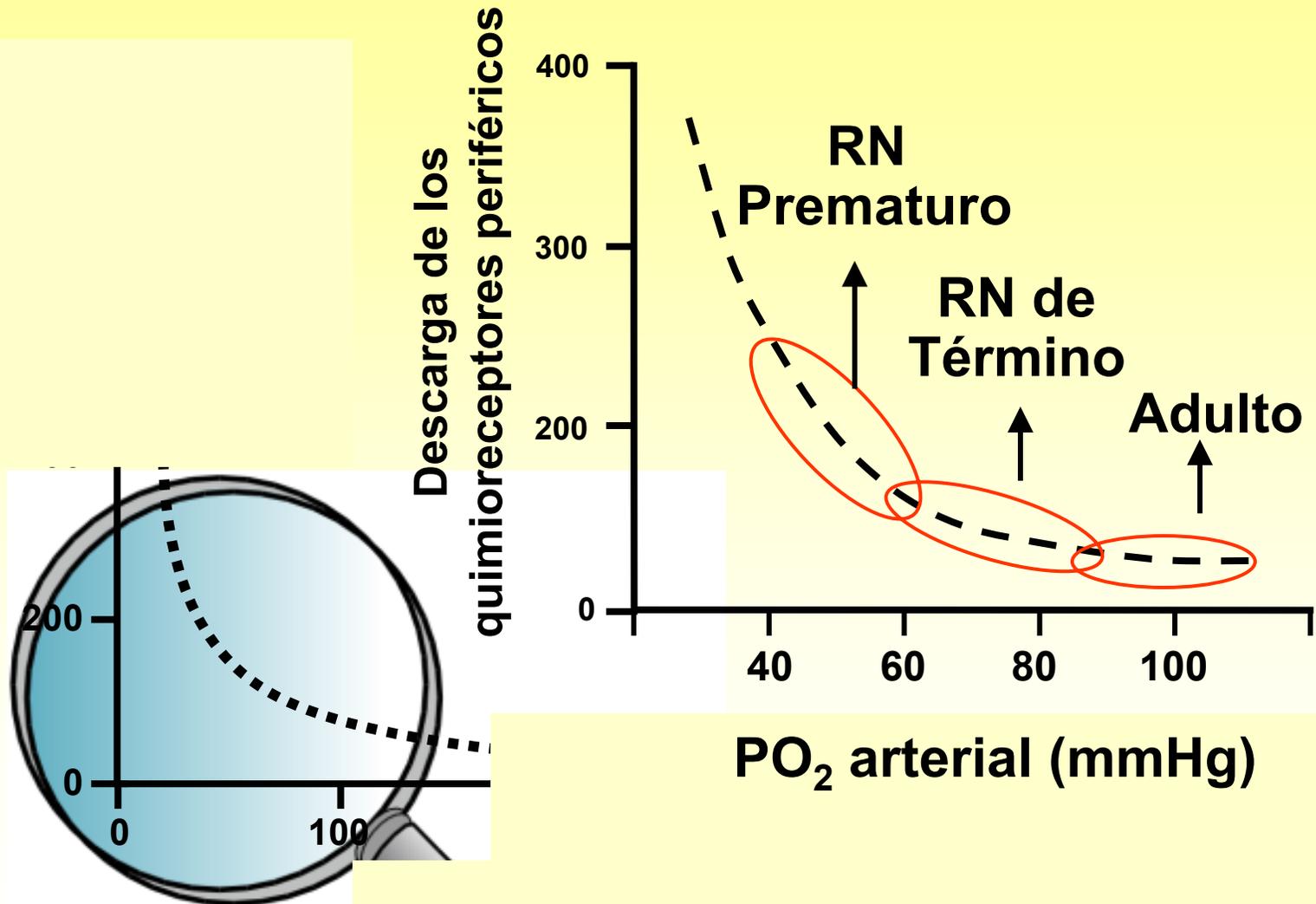


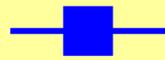
# **Patogénesis de la Respiración Periódica**

---

- 1. El rol crítico del aumento de la actividad de los quimiorreceptores periféricos**

# Respuesta a la $PO_2$ de los quimiorreceptores carotídeos





Continuous



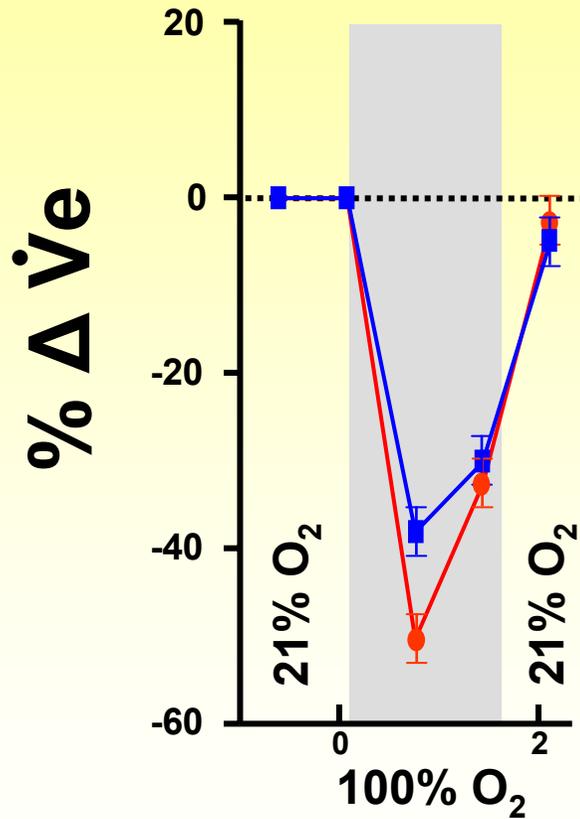
Periodic

Small preterm  
Infants

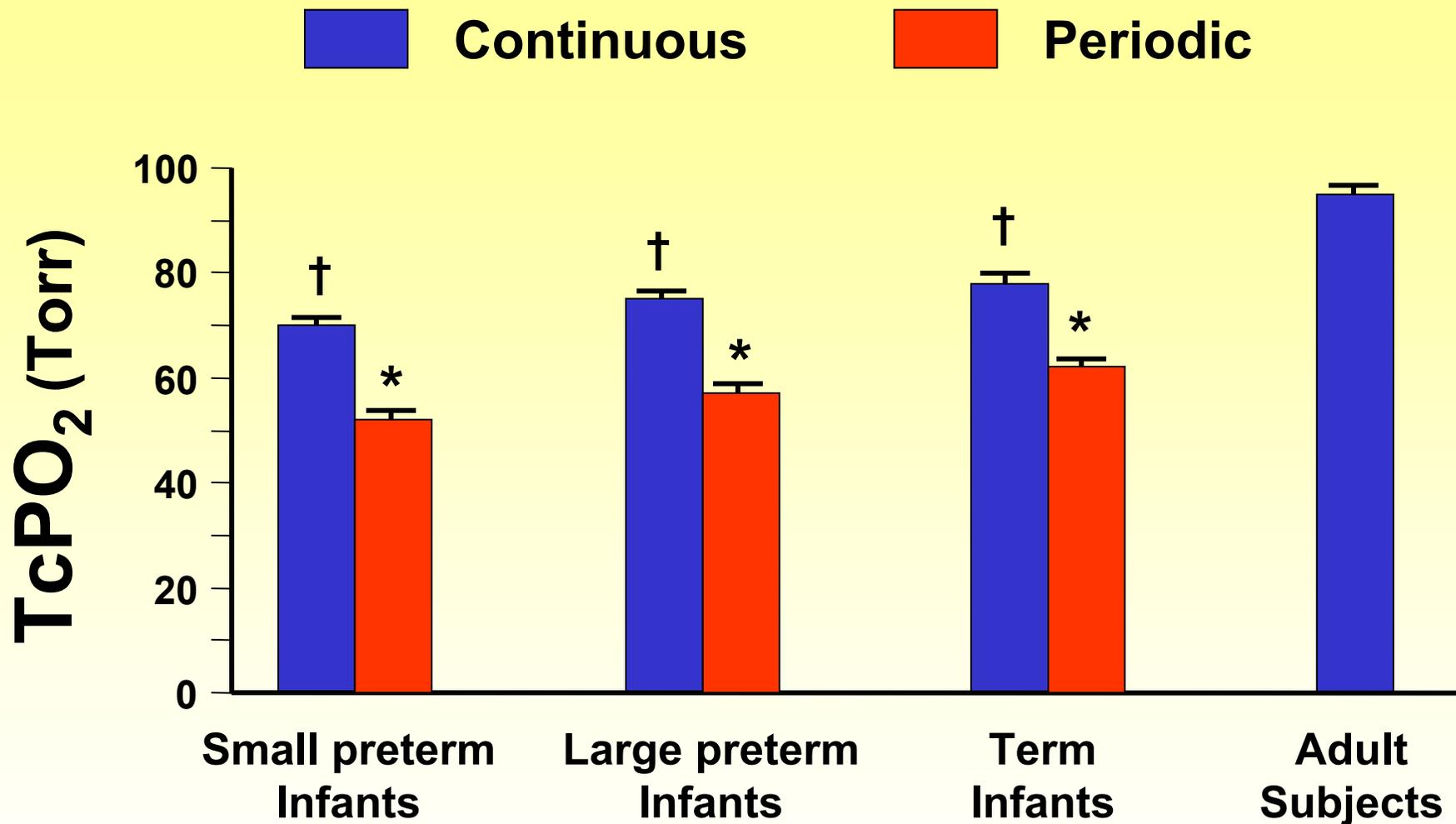
Large preterm  
Infants

Term  
Infants

Adults  
Subjects

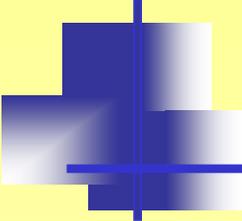


Time (minutes)



† -  $p < 0.05$  compared to adult

\* -  $p < 0.05$  compared to continuous



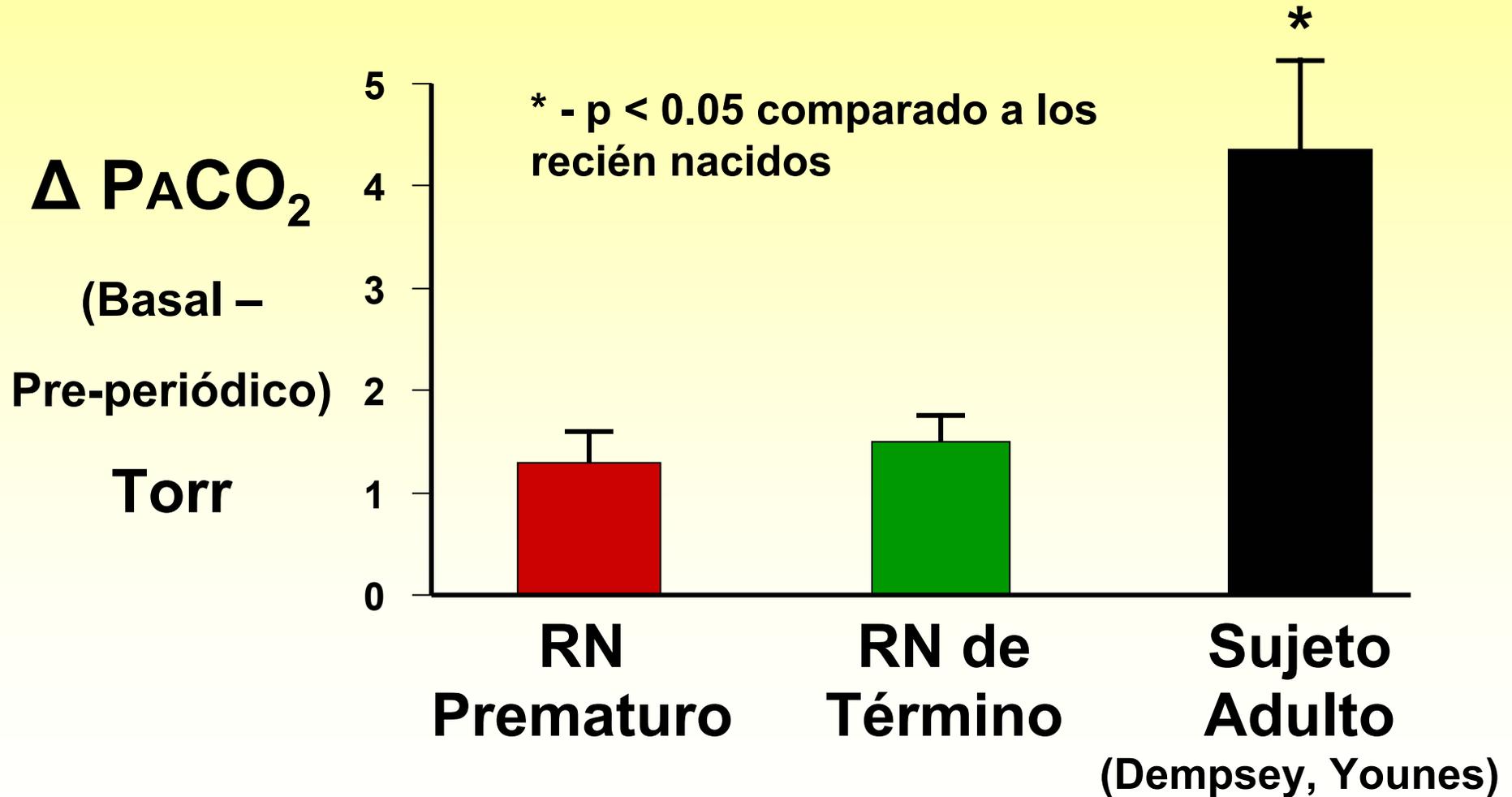
# Patogénesis de la Respiración Periódica

---

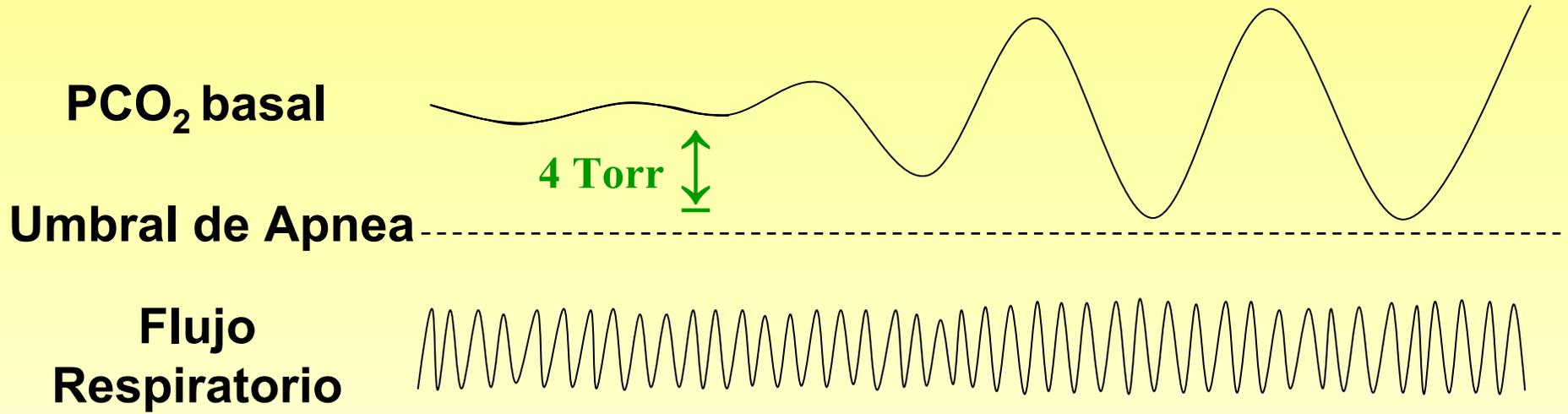
**2. El rol crítico del umbral apneico de  $\text{CO}_2$**   
(mínimo nivel de  $\text{PCO}_2$  esencial para mantener la respiración).

- *Diferencia estrecha entre el  $\text{PCO}_2$  basal y el umbral apneico de  $\text{PCO}_2$  en los recién nacidos.*

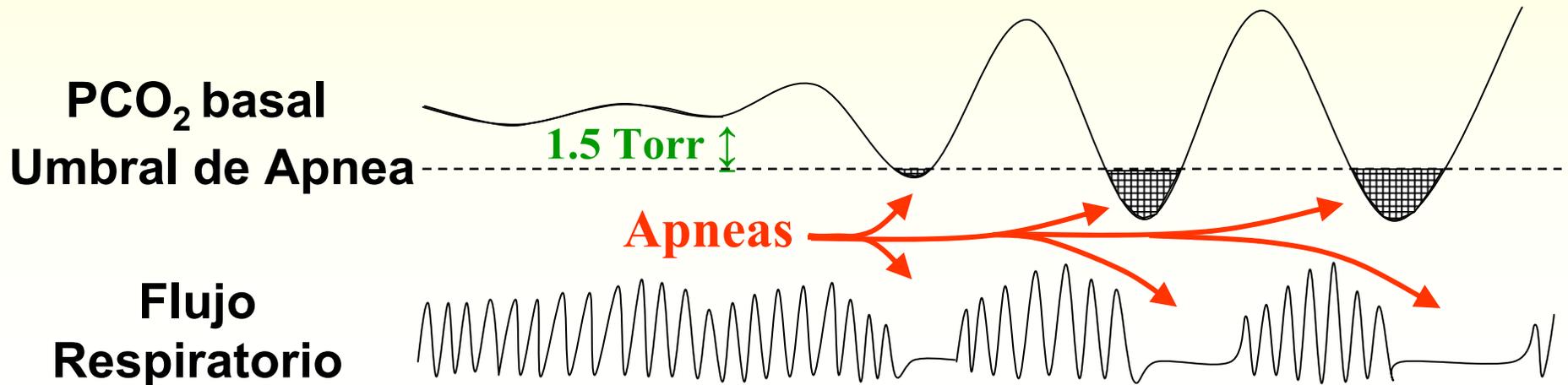
# Diferencia entre el $\text{PACO}_2$ de base y el umbral apneico de $\text{PACO}_2$

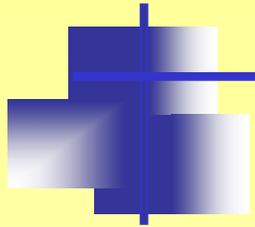


# Adultos



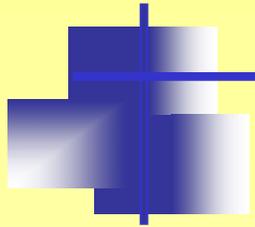
# Neonatos





# **TRATAMIENTO**

- **Decúbito Ventral**
- **Control de la Temperature**
- **O<sub>2</sub>**



# TRATAMIENTO

## ● CPAP:

- Aumenta el volumen pulmonar, la CRF, y la oxigenación
- Estabiliza la caja torácica
- Mantiene abierta la vía aérea

# Tratamiento de la Apnea del Prematuro

---

## 1. El rol de las metilxantinas en el tratamiento de la apnea del prematuro

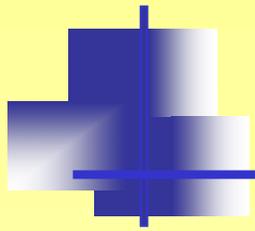
- *Estimulación del centro respiratorio*
- *Bloqueo de adenosina*
- *Mejoramiento de la función respiratoria*
- **↑** *Metabolismo basal & nivel de catecolaminas*
- *Alteración del estado de sueño*

# Tratamiento de la Apnea del Prematuro

---

## 1. El rol de las metilxantinas en el tratamiento de la apnea del prematuro

- *Cual es la evidencia clínica de la efectividad de las metilxantinas en el tratamiento de la apnea del prematuro?*
- *Cual es la evidencia clínica que su uso en el tratamiento de la apnea del prematuro es seguro a corto y largo plazo?*

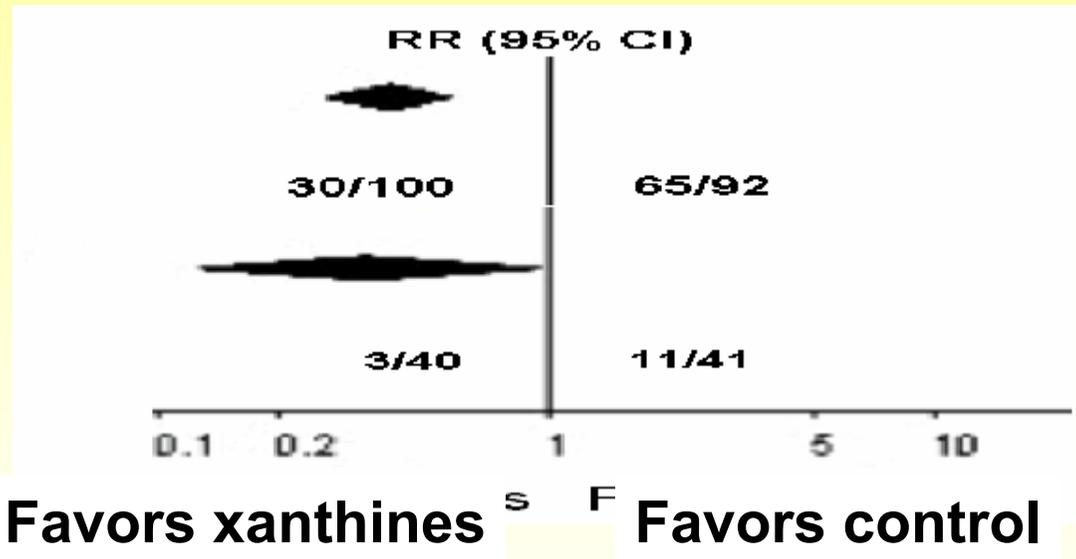


# Hechos

- Las metilxantinas reducen:

Apnea del Prematuro

Ventilación Mecánica



- Debido a los potenciales efectos adversos, como la exacerbación del daño cerebral isquémico, la seguridad del tratamiento con xantinas era incierto



**R Alvaro**



**A Bairam**



**P Davis**



**S Ferland**



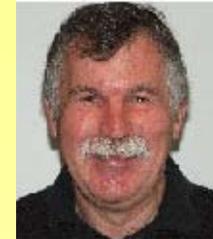
**R Haslam**



**E McMullen**



**J Parfitt**



**R Roberts**



# El estudio CAP: Eficacia y seguridad de la Cafeína en el tratamiento de la Apnea del Prematuro in recién nacidos de muy bajo peso.



**R Canning**



**M Clarke**



**H Fahnenstich**



**A Golan**



**C Mayes**



**M Offringa**



**R Regev**



**B Schmidt**



**C Chambers**



**L Costantini**



**JC Fauchère**



**H Halliday**



**D McMillan**



**A Ohlsson**



**G Reynolds**



**A Schulze**

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

---

© Copyright , 2006, by Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 354

May 18, 2006

NUMBER 20

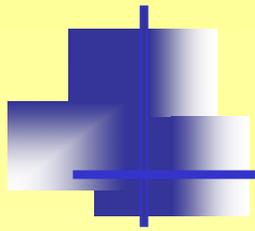


---

**Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity**

*Barbara Schmidt, M.D., Robin S. Roberts, M.Sc., Peter Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Keith J. Barrington, M.D., Arne Ohlsson, M.D., Alfonso Solimano, M.D., Win Tin, M.D., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group*

---



# El estudio CAP

---

## Resultados Secundarios:

### ● La Cafeína reduce:

- La incidencia de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual de 47% (placebo) a 36% ( $p < 0.0001$ )
- La necesidad de presión positiva en la vía aérea por 1 semana
- El aumento de peso en forma temporaria

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

---

© Copyright , 2007, by Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 357

NOVEMBER 8, 2007

NUMBER 19

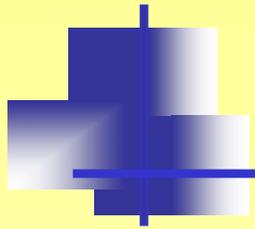


---

**Long-Term Effects of Caffeine Therapy  
for Apnea of Prematurity**

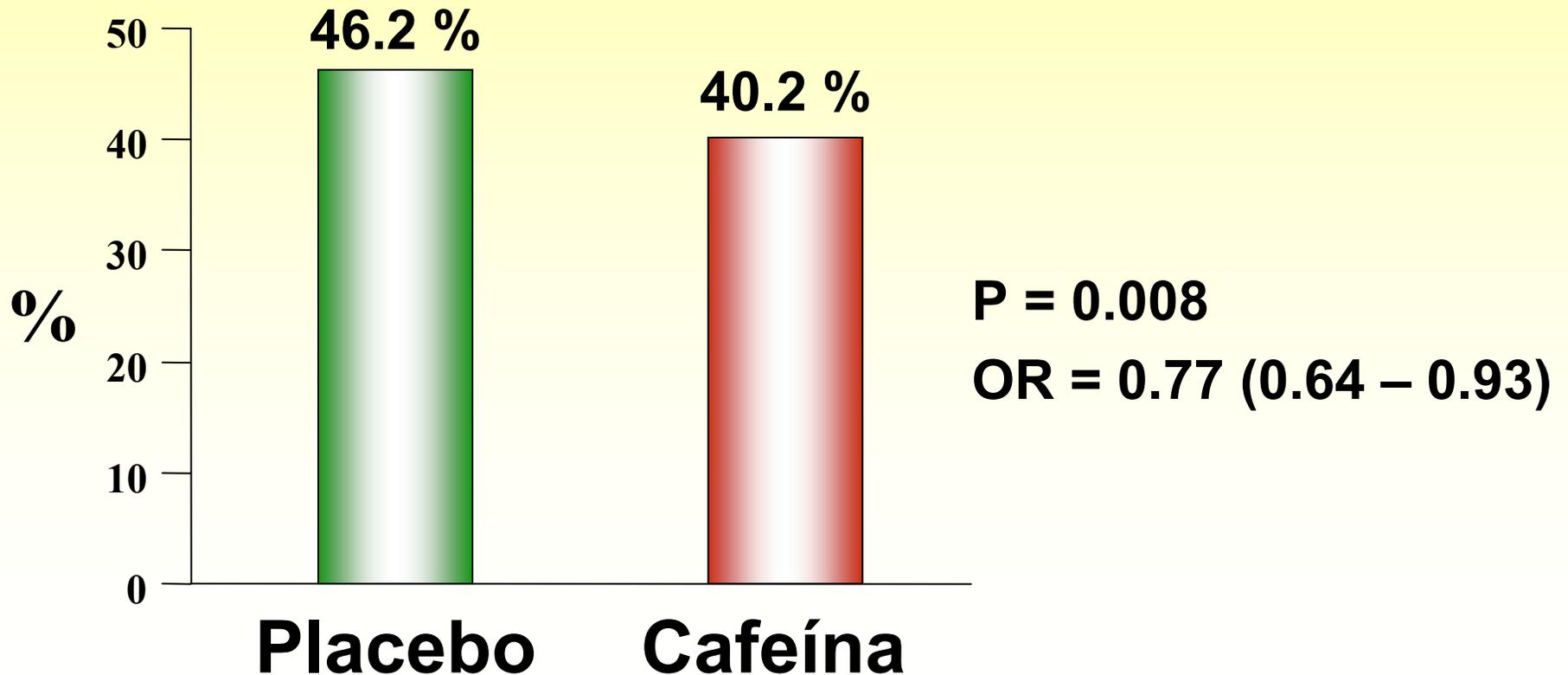
*Barbara Schmidt, M.D., Robin S. Roberts, M.Sc., Peter Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Keith J. Barrington, M.D., Arne Ohlsson, M.D., Alfonso Solimano, M.D., Win Tin, M.D., for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group*

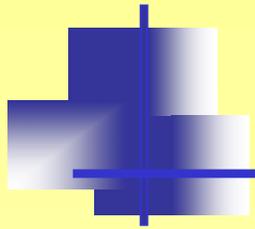
---



# El estudio CAP

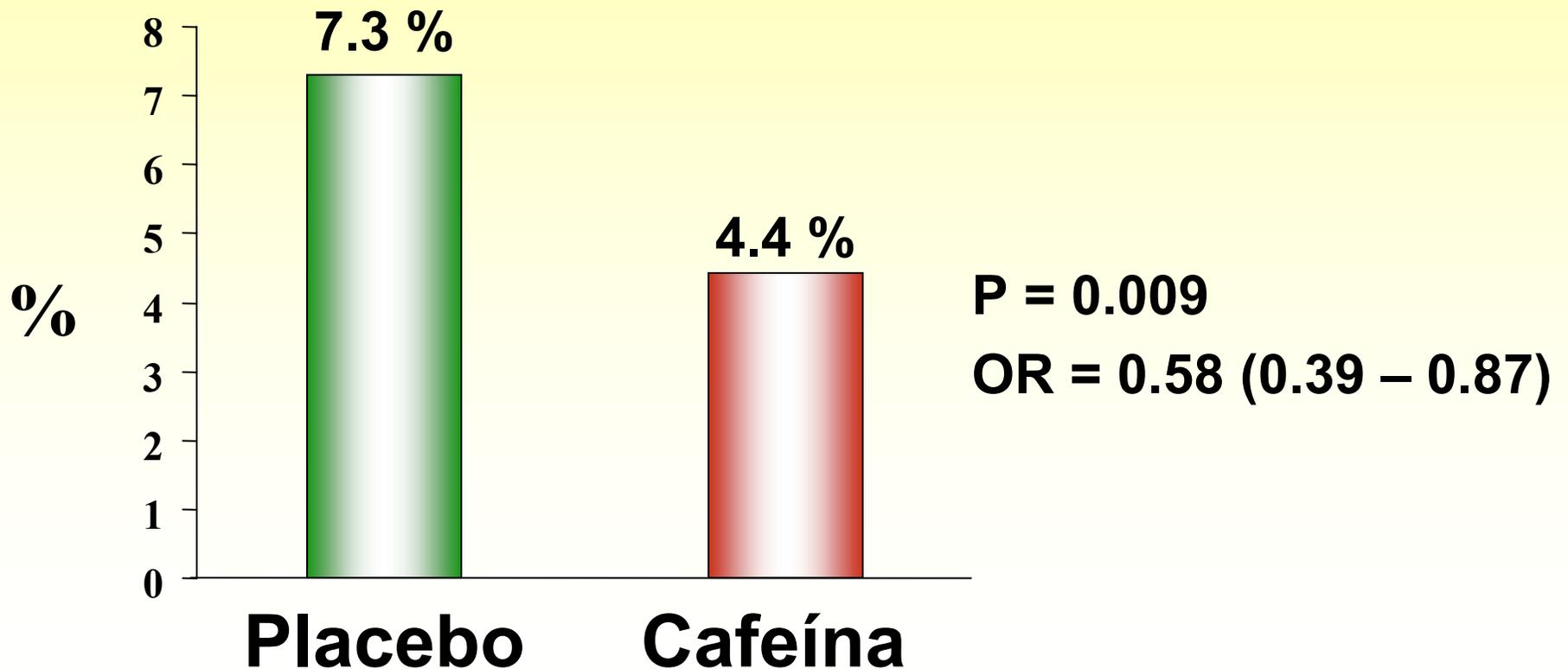
## Muerte o discapacidad por invalidez en el desarrollo neurológico

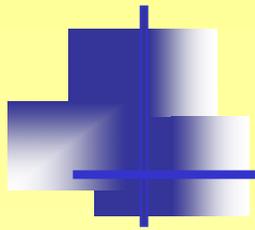




# El estudio CAP

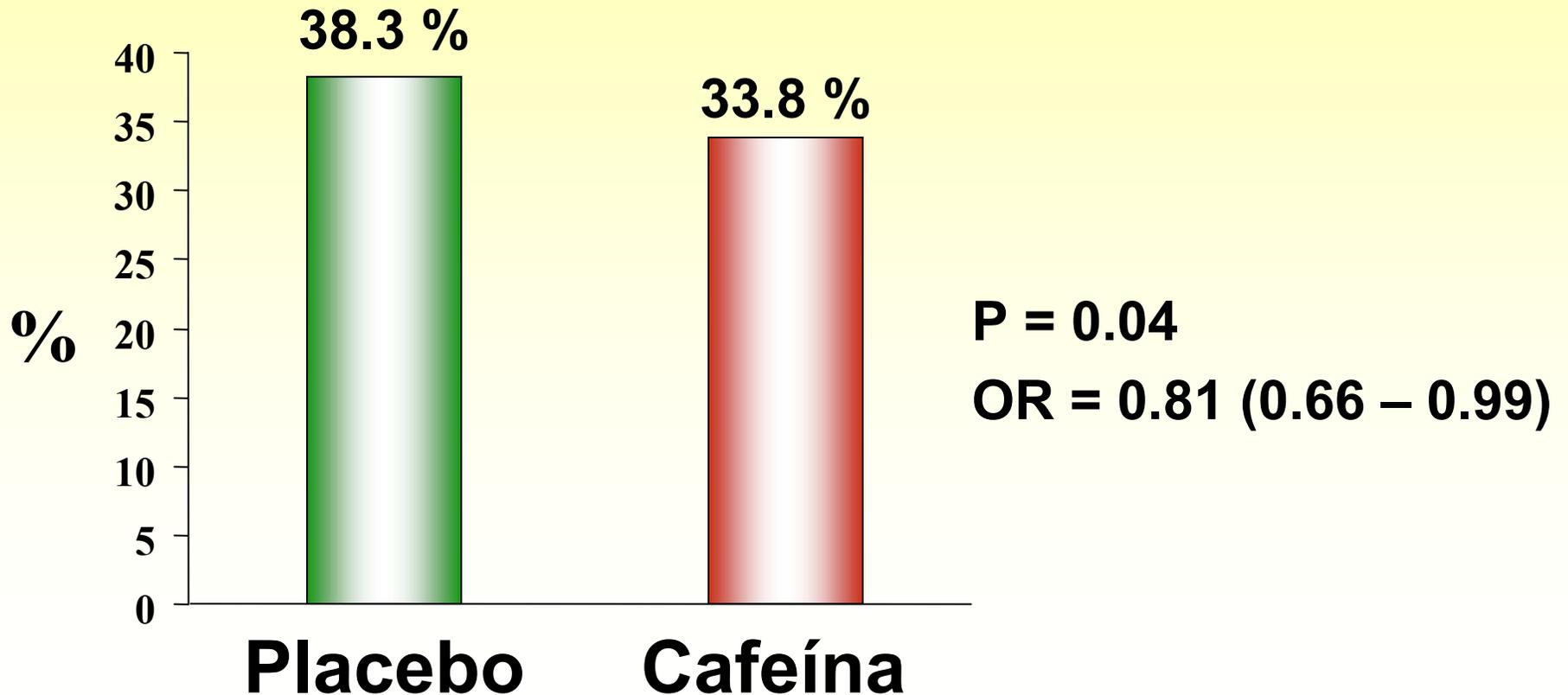
## Incidencia de Parálisis Cerebral





# El estudio CAP

## Incidencia del Retraso Cognoscitivo



# Tratamiento de la Apnea del Prematuro

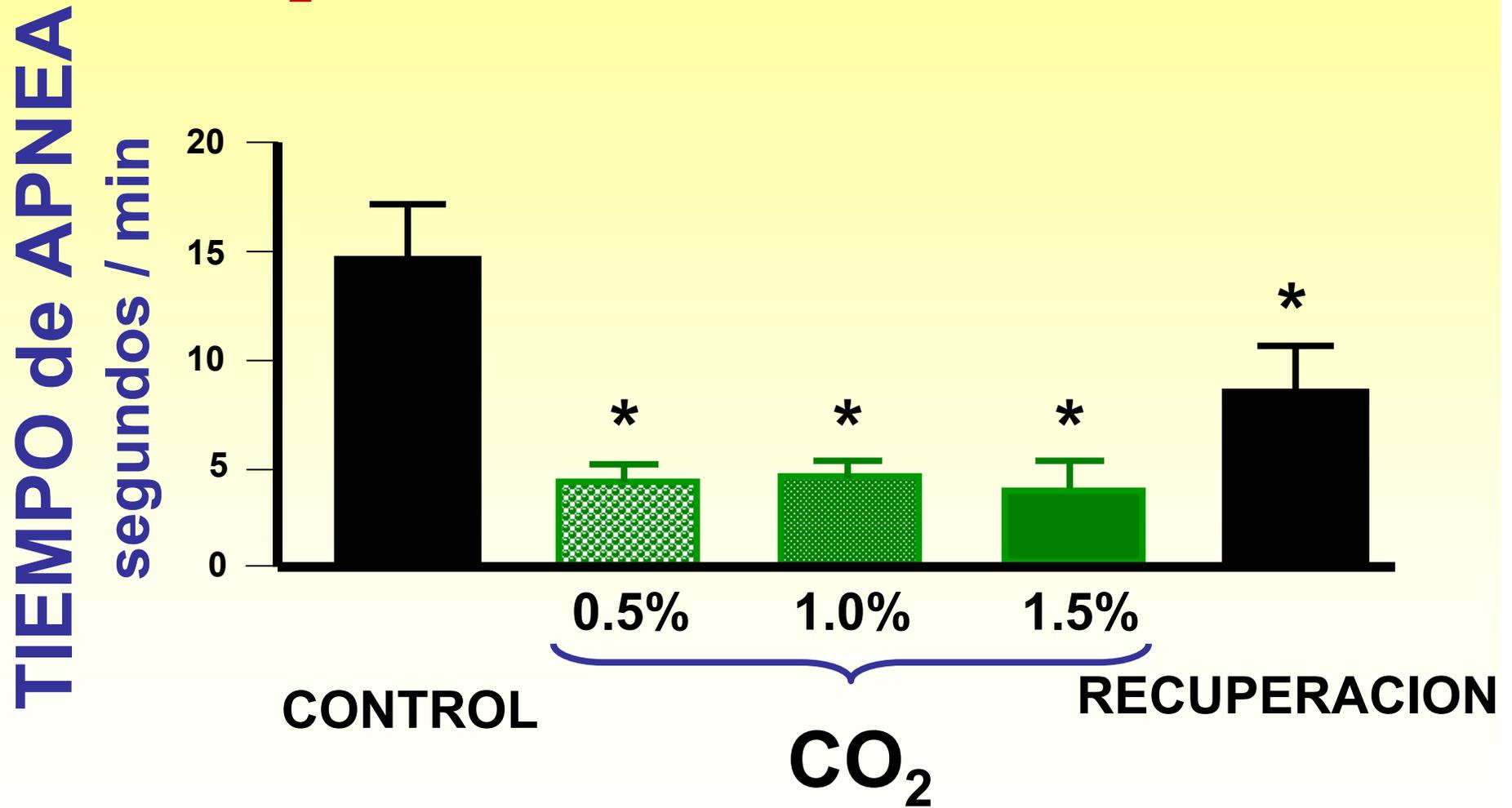
---

## 2. El rol del $\text{CO}_2$ en el tratamiento de la apnea del prematuro

### Porqué $\text{CO}_2$ ?

- 1.**  *$\text{CO}_2$  es el estímulo natural de la respiración.*
- 2.** *La disminución del  $\text{PCO}_2$  basal por debajo del umbral de apnea parecería ser uno de los mecanismos claves en la patogénesis de la respiración periódica y la apnea del prematuro.*
- 3.** *Inhalación de concentraciones bajas de  $\text{CO}_2$  regulariza la respiración periódica.*

# Inhalación de concentraciones bajas de CO<sub>2</sub> para la apnea del prematuro



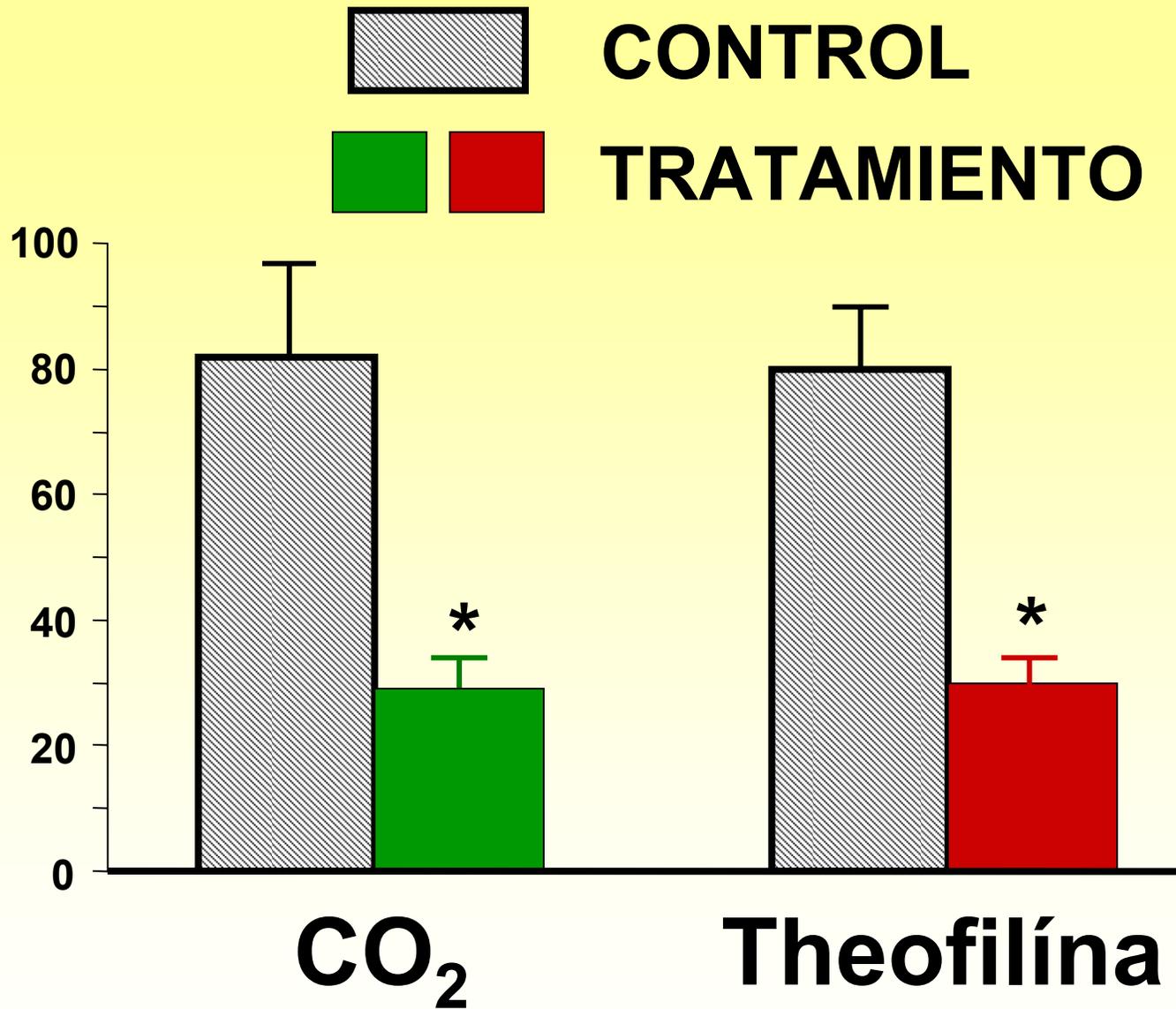
# Tratamiento de la Apnea del Prematuro

## 2. El rol del CO<sub>2</sub> en el tratamiento de la apnea del prematuro

### Porqué CO<sub>2</sub> ?

1. *CO<sub>2</sub> es el estímulo natural de la respiración.*
2. *La disminución del PCO<sub>2</sub> basal por debajo del umbral de apnea parecería ser uno de los mecanismos claves en la patogénesis de la respiración periódica y la apnea del prematuro.*
3. *Inhalación de concentraciones bajas de CO<sub>2</sub> regulariza la respiración periódica.*
4. **La teofilina y el CO<sub>2</sub> disminuyeron el índice de apnea en forma similar (~ 70%) cuando se compararon durante 3 h en nuestro laboratorio del sueño**

**INDICE de APNEA**  
apnea / hora



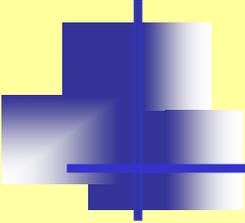
\*  $p < 0.05$  comparada con control (disminución de un ~ 70%)

**Inhalación de CO<sub>2</sub> como nuevo  
tratamiento de la apnea del prematuro:  
Estudio controlado, aleatorizado, y  
doble ciego**

*R.E. Alvaro, M. Khalil, S. Al-Saif, A. Al-Matary,  
M. Qurashi, A. Chiu, J. Minski, J. Manfreda,  
K Kwiatkowski, D. Cates, H. Rigatto.*

**Dept. of Pediatrics. Physiology, and Internal Medicine,  
University of Manitoba, MB, Canada.**

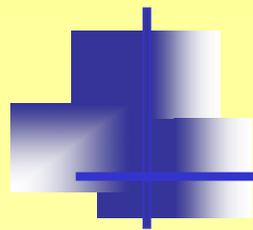
**Supported by the Canadian Institutes of Health Research**



# HIPOTESIS

---

- **La inhalación de concentraciones bajas de CO<sub>2</sub> (~ 1%) disminuye la duración y la frecuencia de apneas mas efectivamente que la teofilina con menos efectos indeseables.**



# DISEÑO EXPERIMENTAL

**Pieza Nasal  
0.5 l/m con aire**

**Pieza Nasal  
0.5 l/m con aire**

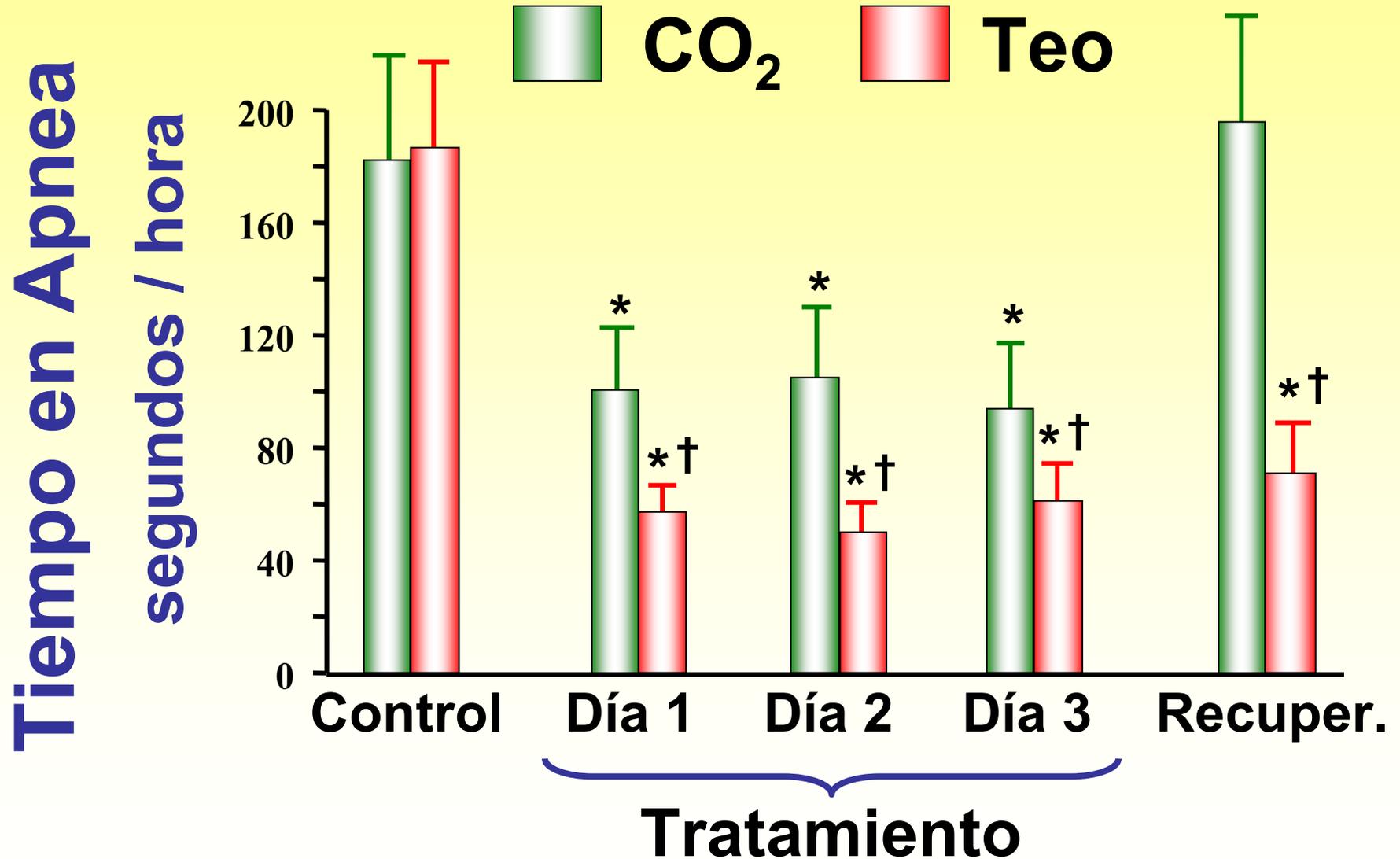


● **Placebo mas Pieza Nasal a 0.5 l/min con CO<sub>2</sub>  
(3% en el tanque, alrededor de 1% inhalado)**

o

● **Teofilina (carga + mantenimiento)  
*mas Pieza Nasal at 0.5 l/min con aire***

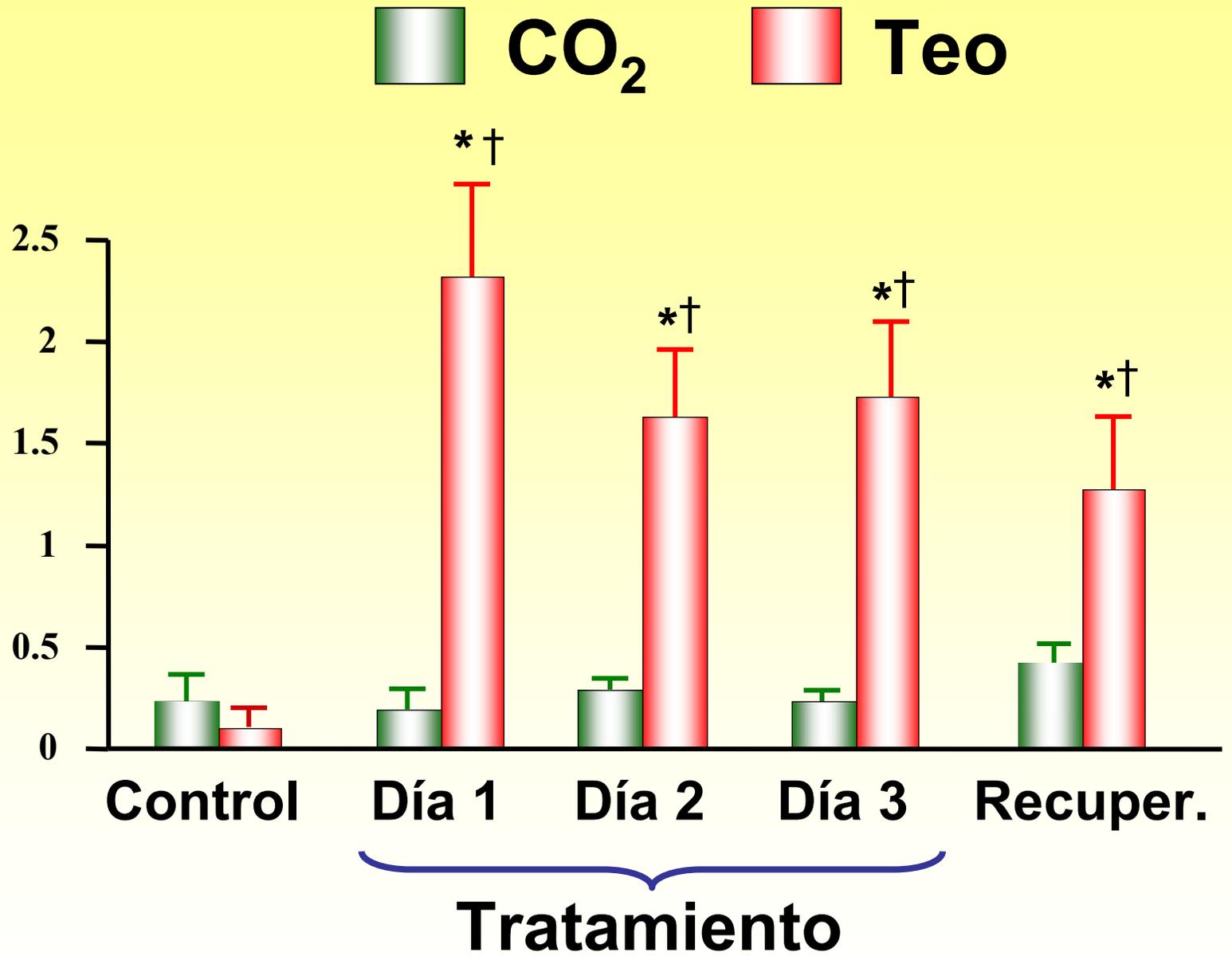
# RESULTADO PRIMARIO



\*  $P \leq 0.05$  comparado con control; †  $p < 0.05$  comparado con CO<sub>2</sub>

# Taquicardia ( $\geq 180$ ppm)

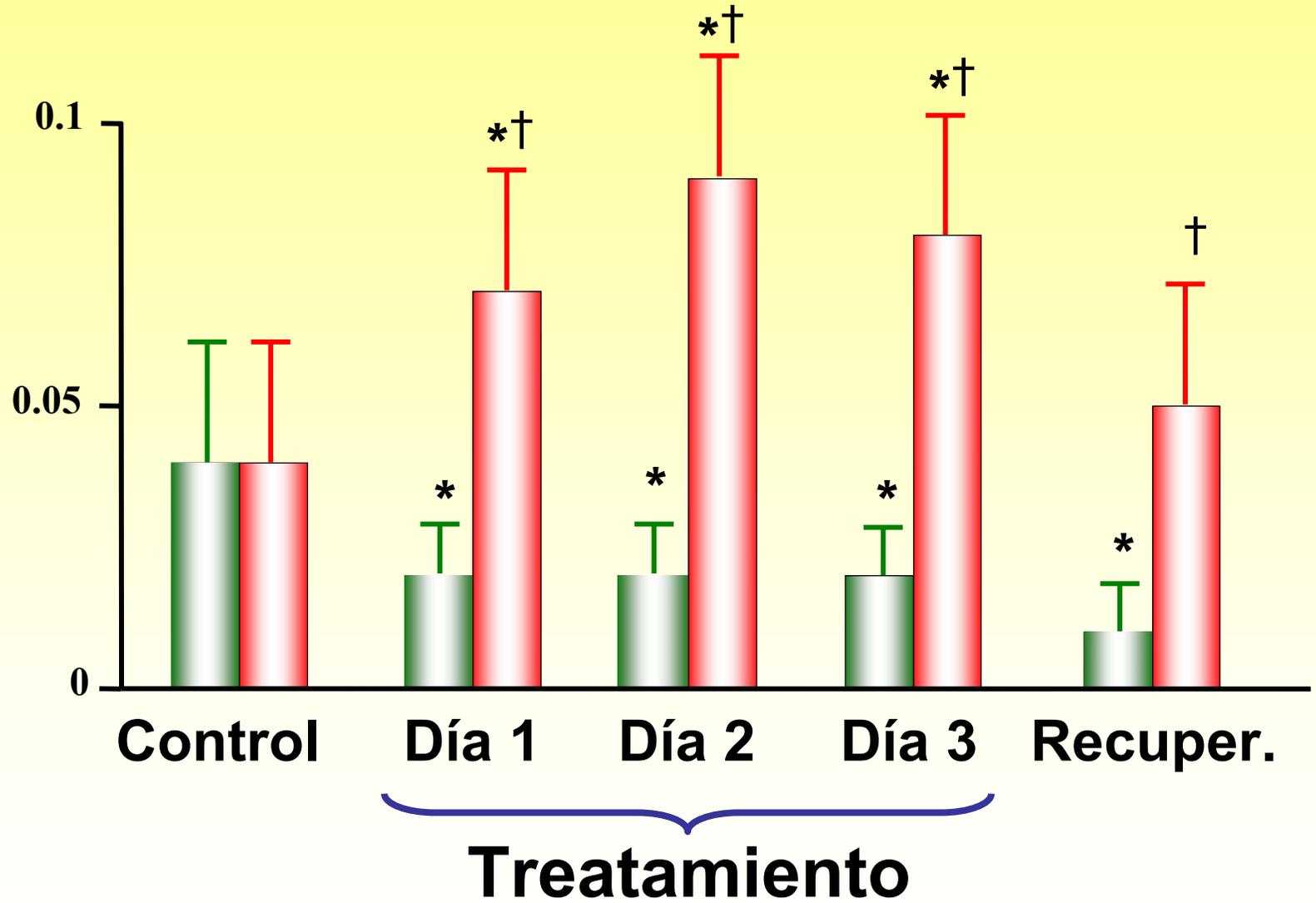
# de Episodios / día



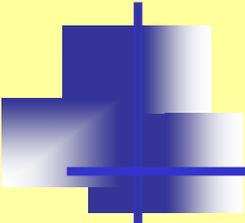
\*  $P \leq 0.05$  comparado con control; †  $p < 0.05$  comparado con CO<sub>2</sub>

**Emesis (mod / severa)  
# de Episodios / día**

**CO<sub>2</sub> Teo**



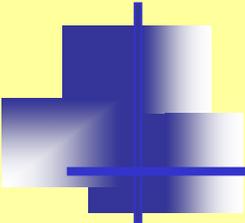
\*  $P \leq 0.05$  comparado con control; †  $p < 0.05$  comparado con CO<sub>2</sub>



# OTROS RESULTADOS

---

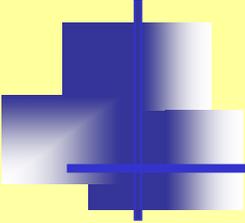
- No se encontraron diferencias significativas en la velocidad del flujo cerebral, el índice de incomodidad respiratoria, y el  $p\text{CO}_2$  transcutáneo comparado con control y entre los dos grupos
- 7 de 38 recién nacidos (18%) en el grupo de  $\text{CO}_2$  y ninguno en el grupo de la teofilina fracasó al tratamiento. La mayoría de los niños que fracasaron con el  $\text{CO}_2$  respondieron bien al CPAP nasal.



# CONCLUSIONES

---

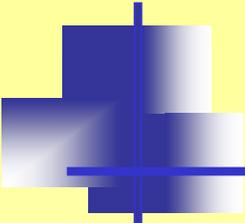
- Aunque los dos tratamientos fueron efectivos en disminuir el número y la severidad de apneas en la mayoría de los niños, la teofilina fue mas efectiva que el  $\text{CO}_2$ .
- Mientras que no se observaron efectos adversos significativos en el grupo de  $\text{CO}_2$ , los niños en el grupo de teofilina mostraron mas episodios de taquicardia, emesis, e irritabilidad.



# ESPECULACION

---

■ La menor efectividad del tratamiento con CO<sub>2</sub> comparado con la teofilina se debió probablemente a la variabilidad de la administración de CO<sub>2</sub> en la práctica clínica.

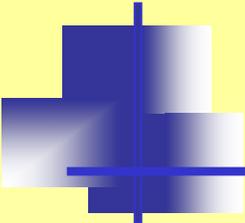


# RESUMEN

---

● La relativamente baja  $PO_2$  arterial de los recién nacidos prematuros los predispone a la respiración periódica y a la apnea a través de:

- Un aumento de la actividad de los quimiorreceptores periféricos
- Una reducción de la diferencia entre el  $CO_2$  basal y el umbral apneico de  $CO_2$

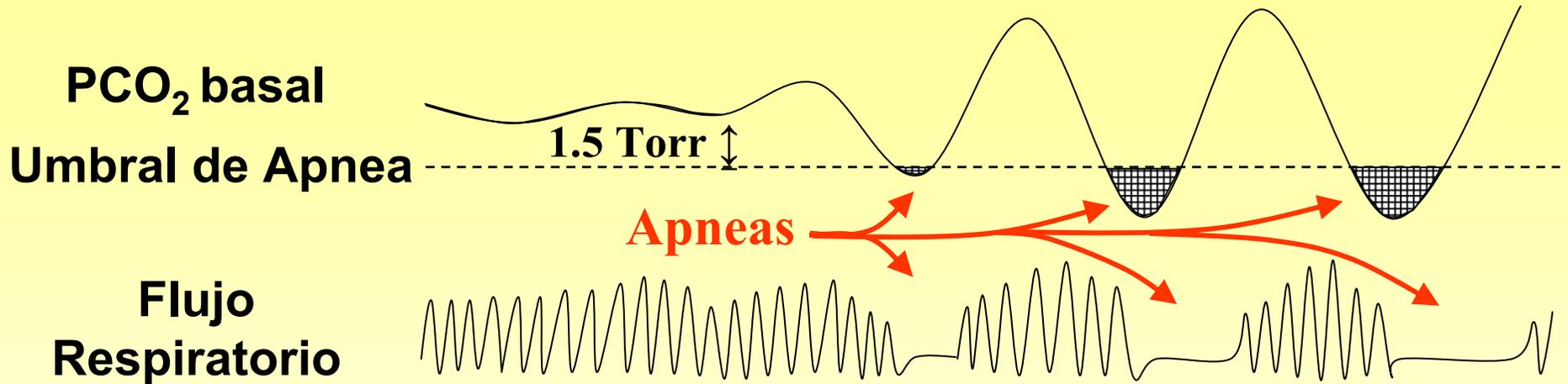


# RESUMEN

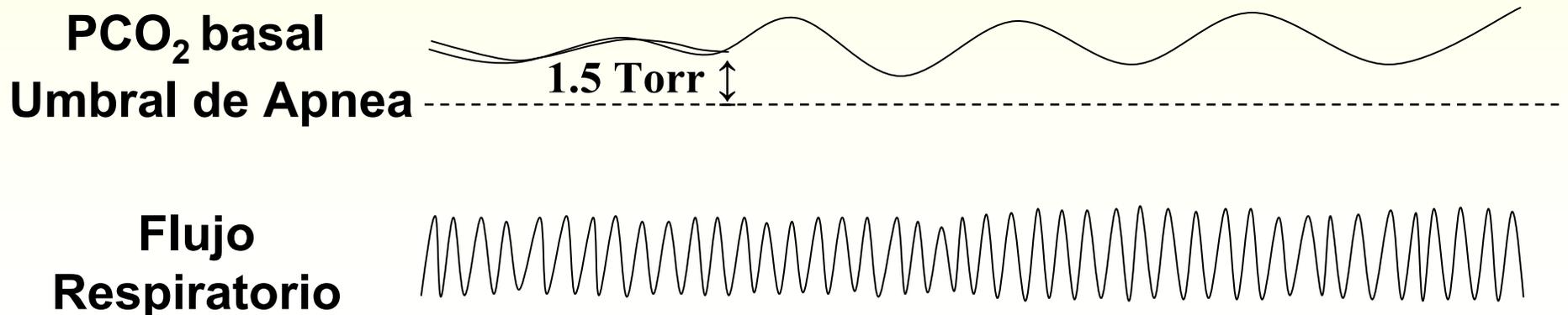
---

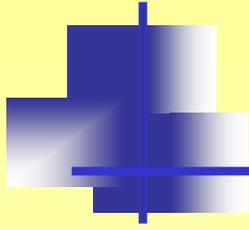
- **Dado que la cafeína disminuye la incidencia de DBP y la invalidez del desarrollo neurológico, debería ser considerada el tratamiento de elección para el prevenir la apnea del prematuro**
- **La inhalación de concentraciones bajas de CO<sub>2</sub> podría llegar a ser un tratamiento alternativo en los niños que fracasan a la cafeína o muestran efectos indeseables significativos.**

# Prematuros en 21% O<sub>2</sub> y sin metilxantinas



# Prematuros con O<sub>2</sub>, con CO<sub>2</sub> o con metilxantinas





# **RECONOCIMIENTOS**

---

**Dr. H. Rigatto**

**D. Cates**

**K. Kwiatkowski**

## **Fellows del servicio neonatológico**

**Dr. S. Al-Alaiyan**

**Dr. N. Idiong**

**Dr. J. Alvarez**

**Dr. R. Lemke**

**Dr. S. Al-Saedi**

**Dr. V. Rehan**

**Dr. V. De Almeida**

**Dr. Z. Wientraub**

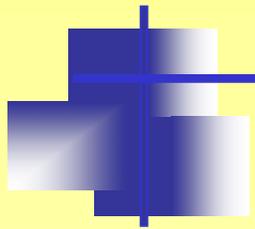
**Dr. Z. Haider**

**Dr. S. Al-Saif**

A scenic landscape photograph featuring a vibrant turquoise lake in the foreground, surrounded by dense evergreen forests. In the background, majestic, snow-capped mountains rise against a cloudy sky. The text "Muchas Gracias!" is overlaid in white on the left side of the image.

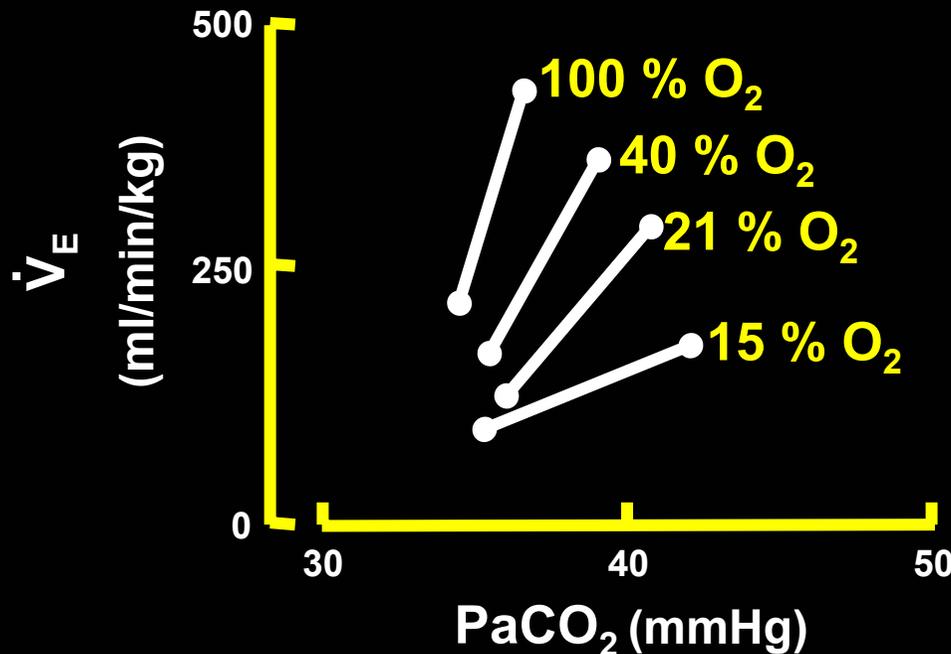
**Muchas Gracias!**





# PATOGENESIS

- Respuesta al CO<sub>2</sub>
  - ↓ sensibilidad al CO<sub>2</sub>
  - ↓ sensibilidad al CO<sub>2</sub> durante la hipoxia



Rigatto et al, *Pediat.* 1975

Inmadurez Central

APNEA Primaria