

Síndrome de apnea del sueño central en una lactante sin antecedente de prematuridad: ¿cuál es el manejo?

J. Rodríguez-Catalán¹, L. González Domínguez², C. Muñoz Archidona², M.F. Troncoso Acevedo^{3,4}, G. Del Río Camacho^{1,4}

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital General de Villalba. Madrid. ³Servicio de Neumología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Unidad Multidisciplinar del Sueño. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Resumen

Introducción: La patología del sueño infantil, incluido el síndrome de apnea del sueño (SAS), ha ganado relevancia recientemente. La bibliografía se centra mayoritariamente en el SAS obstructivo, mientras que se asume que el SAS central es un problema madurativo, exceptuando los grandes prematuros en las unidades neonatales. Asimismo, no hay un claro consenso sobre los índices normales de apneas centrales en lactantes ni neonatos sanos.

Caso clínico: Niña lactante de 1 mes de vida, con apneas durante el sueño presentes desde el nacimiento, sin otros antecedentes de interés y con exploración física normal. Con sospecha de SAS central, se realizó una polisomnografía, que confirmó la presencia de un SAS central grave. Se amplió el estudio para descartar patologías predisponentes (ecografía transfontanelar, ecocardiograma, analítica sanguínea y estudio metabólico), con resultados normales. Se inició tratamiento con cafeína, con excelente tolerancia por parte de la paciente y desaparición de los síntomas. En la segunda polisomnografía se apreció mejoría, por lo que se inició un descenso de la medicación hasta su suspensión. El tercer estudio de sueño resultó normal, y la paciente permaneció asintomática posteriormente.

Discusión y conclusiones: El SAS central también es una entidad que cabe tener en cuenta en la infancia, que aparece con mayor frecuencia en neonatos y lactantes menores de 3 meses. Su pronóstico suele ser bueno, y tiende a desaparecer espontáneamente, excepto en casos con una patología grave asociada. El diagnóstico se confirma mediante polisomnografía y habitualmente no precisa tratamiento, pero si este es necesario (severidad o repercusión oximétrica), puede administrarse cafeína, acetazolamida u oxigenoterapia convencional (reservando la ventilación no invasiva para casos refractarios).

Palabras clave

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño central, lactante, cafeína, polisomnografía

Abstract

Title: Central sleep apnea syndrome in not premature infant. How should it be treated?

Introduction: Child sleep disorders, including sleep apnea syndrome (SAS), have gained in importance over recent years. Most publications concern obstructive SAS, with central SAS receiving comparatively less attention, as it is most commonly seen in preterm babies in neonatal units. It is assumed that central SAS presenting in full-term, healthy babies is due to immaturity, though there is currently no consensus on the normal apneas index at this age.

Clinical case: A one-month-old infant presented to our department with sleep apnea since birth and no other significant past history. Physical examination was normal. A polysomnography was carried out, confirming the diagnosis of severe central SAS. Predisposing pathologies were ruled out following an ultrasound scan of the brain, an echocardiogram, blood testing, and metabolic studies. Treatment with caffeine was initiated, well-tolerated by the patient, causing the symptoms to disappear. A second polysomnography evidenced improvement. Subsequently, caffeine dose levels were reduced until complete discontinuation. A third sleep study was performed, with no evidence of SAS. The patient has been asymptomatic since then.

Discussion and conclusions: Central SAS must be considered as a possibility in children, especially among newborns and infants younger than 3 months of age. Prognosis is usually favorable, as it tends to resolve spontaneously, except when associated with severe pathology. Diagnosis is reached using a polysomnogram, and most patients require no treatment unless they have a severe form of SAS or clinical repercussions. It may be treated with caffeine, acetazolamide or oxygen, with noninvasive ventilation reserved for refractory cases.

Keywords

Central sleep apnea syndrome, baby, caffeine, polysomnography

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAS) infantil es una patología de interés creciente y alta prevalencia (un 2-4% en los niños de 2-6 años de edad)¹. Se define como la obstrucción parcial prolongada de la vía respiratoria superior que interrumpe la ventilación normal durante el sueño, así como sus patrones normales.

Pueden distinguirse 2 tipos de SAS: obstructivo y central. El SAS obstructivo se caracteriza por la presencia de apneas obstructivas (descenso de flujo aéreo $\geq 90\%$ con persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio)¹. Este tipo es el más frecuente y al que se refieren la mayoría de publicaciones, aunque se presenta sobre todo en niños preescolares y escolares. A diferencia de los adultos, en los niños es atribuible, en la mayoría de casos, a una hipertrofia adenoamigdal y, en menor medida, secundario a obesidad o malformaciones craneofaciales.

El SAS central, en cambio, más propio de neonatos y lactantes pequeños, se caracteriza por la aparición de apneas de origen central, en las que, además del cese del flujo respiratorio, no hay esfuerzo toracoabdominal. Para ser consideradas significativas han de cumplir, por lo menos, uno de los siguientes criterios: duración de, al menos, 2 ciclos respiratorios y acompañarse de un alertaamiento, despertar o desaturación $\geq 3\%$, o una duración mínima de 20 segundos¹.

En neonatos sanos se estima una prevalencia de SAS central de 1 de cada 1.000², y en lactantes y niños sanos del 1-6% según las series consultadas³. En ambos casos se define una correlación negativa entre la presencia de SAS central y la edad de los pacientes^{2,3}.

Este tipo de SAS está más definido en las unidades neonatales, ya que todo recién nacido pretérmino menor de 29 semanas de edad gestacional tiene apneas de la prematuridad³. Quizá la poca bibliografía disponible al respecto en neonatos y lactantes sanos se deba, por una parte, a la creencia de que las apneas centrales son fisiológicas en estas edades y, por otra parte, a las mayores dificultades técnicas a la hora de realizar estudios del sueño a pacientes de tan corta edad, así como al elevado coste de estos estudios.

En general, las apneas centrales están relacionadas con la inmadurez del centro de control respiratorio y no representan una patología a no ser que se hallen causas predisponentes, como alteraciones anatómicas en el sistema nervioso central (SNC) (malformación de Arnold-Chiari, estenosis del foramen magno), anomalías de la vía respiratoria superior (laringomalacia), síndromes (Prader-Willi, hipoventilación central congénita), alteraciones hormonales (hipotiroidismo), otras patologías neurológicas (enfermedades neuromusculares, parálisis cerebral infantil), obesidad y reflujo gastroesofágico³.

Cuando no hay causas secundarias, las apneas centrales suelen ir disminuyendo con la edad, aunque no se ha determinado una edad a partir de la cual se pueda garantizar que no van a aparecer⁴. Normalmente, decrecen de forma significativa entre el segundo y tercer mes de vida, y pueden seguir reduciéndose en número hasta alcanzar los 2 años de edad³.

El mecanismo fisiopatogénico es multifactorial: por un lado, debido a la disminución del tono muscular durante el sueño con colapso de la vía respiratoria en la inspiración⁵ y, por otro, debido a la inmadurez del centro respiratorio, que en los niños es más sensible a la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2), lo cual, junto con su menor capacidad residual funcional, hace que no sea necesario que la apnea central se prolongue muchos segundos para acompañarse de una desaturación⁶, con hiperventilación compensatoria, que a su vez disminuiría la pCO_2 por debajo de límites normales, lo que puede provocar una nueva pausa respiratoria compensatoria para normalizar la pCO_2 , con recurrencia del episodio.

Brockmann et al.⁷ trataron de definir, mediante la realización de estudios de sueño de forma sistemática a lactantes sanos de 1-3 meses de edad, los valores de normalidad en los índices de apneas a estas edades, obteniendo unos datos medios de apneas centrales de 5,5 (rango: 0,9-44,3) y 4,1 (rango: 1,2-27,3) al mes y a los 3 meses de vida, respectivamente. Sin embargo, sigue sin haberse establecido aún un consenso claro sobre los límites patológicos, ya que unas fuentes bibliográficas reflejan un índice de apnea central (IAC) $>1/h$ como diagnóstico de SAS central, y otras fijan el límite en un IAC de hasta 6-8/h en niños sin factores de riesgo^{3,8,9}.

Consideramos que el caso clínico reseñado a continuación es relevante, dado que el SAS central se presenta en un neonato a término, sin antecedentes de patología respiratoria ni prematuridad, y en el que se descartaron otras patologías predisponentes, por lo que pudo atribuirse a la inmadurez. Puede servir como guía del cribado de enfermedades en neonatos/lactantes sanos con SAS central, así como del manejo terapéutico.

Caso clínico

Se presenta el caso de una lactante de 1 mes de vida, con apneas durante el sueño desde el nacimiento, referidas por los padres. No tenía antecedente de prematuridad ni otros antecedentes significativos. Tampoco presentaba clínica de reflujo gastroesofágico y la exploración física era normal, con un desarrollo psicomotor acorde a su edad.

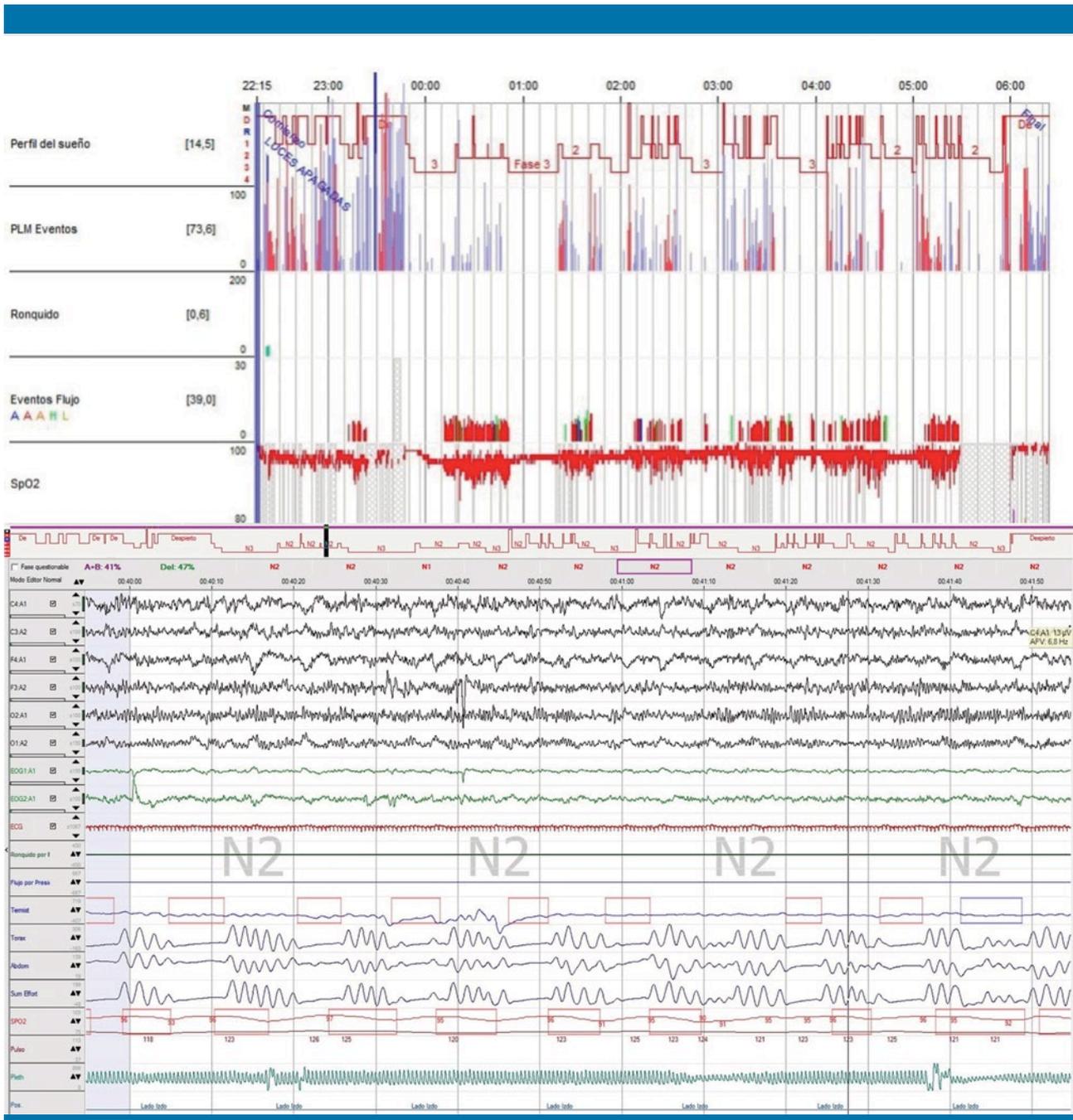


Figura 1. Primera polisomnografía, con hipnograma de toda la noche (parte superior) y corte de etapa de 3 minutos (parte inferior) que muestra un SAS central severo. En el hipnograma se aprecian durante todo el sueño abundantes desaturaciones de oxígeno y eventos de flujo; igualmente, en la etapa de 3 minutos, se aprecian con más detalle las abundantes caídas de flujo que no se asocian a un esfuerzo toracoabdominal (apneas centrales) y las desaturaciones posteriores a las mismas

Así, a los 2 meses de vida, tras sospechar un SAS central, se realizó un estudio polisomnográfico (figura 1), que confirmó un SAS central grave (IAC 46,4/h), además de alguna apnea obstructiva (2,8/h) y desaturaciones de oxígeno frecuentes (61,6/h) aunque leves (tiempo de $\text{satO}_2 < 90\%$ del 0,1%).

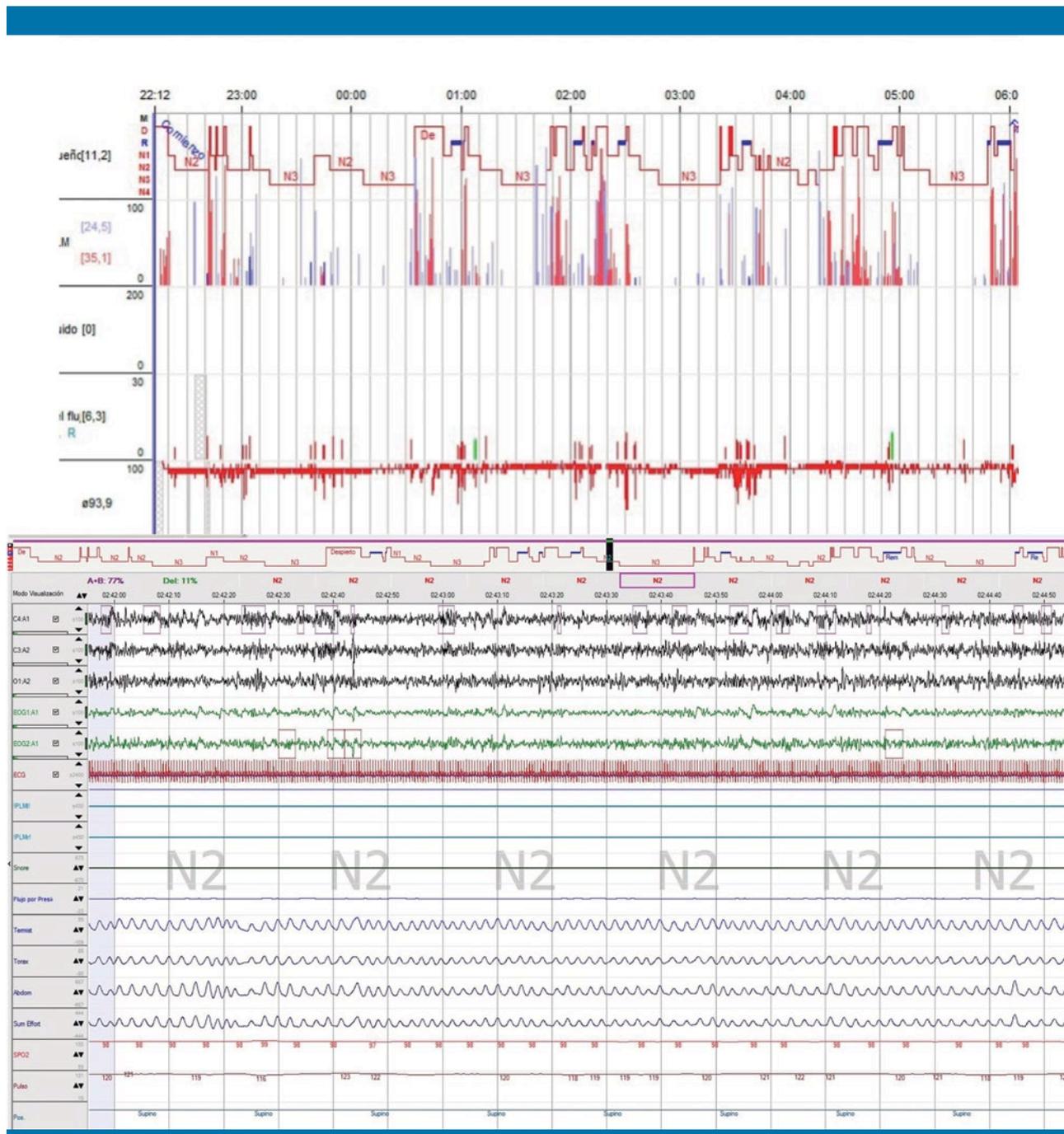


Figura 2. Segunda polisomnografía, hipnograma (parte superior) y etapa de 3 minutos (parte inferior). En ambas se aprecia mejoría, con un menor número de eventos de flujo, y también una reducción de las desaturaciones en el hipnograma. En detalle, en el corte de 3 minutos no se aprecian desaturaciones ni apneas

Se colocó un monitor de apneas domiciliario y se amplió el estudio para descartar otras patologías predisponentes, mediante una ecografía transfontanelar (para descartar malformaciones o lesiones en el SNC), una analítica sanguínea con estudio metabólico (que excluyó infecciones, anemia, alteraciones hormonales y metabopatías) y un ecocardiograma (para comprobar la normalidad anató-

mica del corazón). Asimismo, se interrogó a los padres sobre la presencia de síntomas compatibles con un reflujo gastroesofágico, pero dado que en la anamnesis no referían una clínica compatible, no se realizaron pruebas terapéuticas con anti-H₂ ni inhibidores de la bomba de protones.

Dada la normalidad de los estudios previos, se atribuyó el SAS central a la inmadurez, y se inició tratamiento con cafeína oral (dosis de carga inicial a 10 mg/kg y posteriormente 5 mg/kg/día), con buena tolerancia por parte de la paciente y una mejoría paulatina referida por los padres, como la reducción del número y la duración de las pausas respiratorias, hasta su desaparición completa en unos 2 meses desde el inicio del tratamiento.

Para confirmar esta mejoría clínica, se realizó una segunda polisomnografía de control a los 5 meses de vida, con resultados favorables, con un IAC de 7,9/h, sin ninguna apnea obstructiva, y una pCO₂ normal (figura 2). En ese momento se inició el descenso de la medicación hasta la suspensión completa del tratamiento con cafeína a los 7 meses de vida, y 1 mes más tarde se realizó un tercer estudio de sueño, que fue normal. La paciente ha permanecido asintomática desde entonces.

Discusión

El SAS central en neonatos y lactantes suele iniciarse en los primeros días o semanas de vida, y su principal manifestación son las apneas o alteraciones respiratorias referidas por los padres. La prueba diagnóstica de referencia es la polisomnografía, si bien algunos centros han empezado recientemente a emplear la poligrafía respiratoria como alternativa, al ser técnicamente más sencilla, con resultados iniciales prometedores (hasta un 93% fueron válidas¹⁰), aunque se requieren más estudios a este respecto, ya que esta prueba tiene el inconveniente de que no realiza una monitorización del electroencefalograma del paciente.

Se han realizado varios estudios en población pediátrica sana con el objetivo de establecer un límite claro entre un IAC normal y patológico. Ya en 1992, Marcus et al.¹¹ definieron como normal en lactantes de 1 mes una media de 8,8 apneas centrales/h (bajando el límite a 5 apneas/h a los 2 meses de vida), y posteriormente, en 2013, el grupo de trabajo de Brockmann et al.⁷ publicó unos resultados similares, refiriendo como normales cifras de 5,5 apneas/h al mes de vida y 4,1/h a los 3 meses de vida⁷. Asimismo, otros estudios realizados en niños de mayor edad apoyan la hipótesis de que con el crecimiento disminuye el número de apneas centrales. Así, Montgomery-Downs et al.¹² evaluaron a niños sanos con una media de edad de 4,9 años y un IAC de 0,03/h; igualmente, Traeger et al.¹³ obtienen unas cifras de apneas centrales de 0,01/h en niños con una media de edad de 6,6 años, y Scholle et al.¹⁴ incluyen en su estudio a pacientes de 1-18 años y muestran como normal una media de 0,4 apneas/h¹⁴.

Por otra parte, en cuanto a los pacientes con patología, Kirk et al.¹⁵ analizaron en el año 2000 un total de 73 niños con malformación de Arnold-Chiari y edades comprendidas entre 1 y 18 años, con un IAC medio de 16,6/h¹⁵; Cohen et al.¹⁶, en 2014, realizaron estudios similares en niños afectados de síndrome de Prader-Willi, y obtuvieron unas cifras de IAC de 10,6/h¹⁶; más recientemente, en 2016, Khayat et al.¹⁷ estudiaron otra cohorte con síndrome de Prader-Willi y 0,9 años de media de edad, con un IAC de 6,6/h¹⁷.

Estos datos parecen apoyar las hipótesis de que en neonatos y lactantes sanos, sin factores de riesgo y descartando causas predisponentes, la presencia de un SAS central se puede atribuir a la inmadurez del SNC. Además, las cifras de apneas centrales por hora son mayores los primeros meses de vida y van descendiendo de forma paulatina, por lo que el hasta ahora considerado umbral de apneas centrales de 5-6/h debería matizarse más. Quizá se deberían establecer rangos etarios más estrechos, puesto que en un par de meses, la diferencia en el número de apneas por hora se reduce en 2 o 3 puntos; si bien harían falta estudios multicéntricos y con un gran tamaño muestral que avalen este cambio.

Por otra parte, los niños con patología siguen teniendo un IAC más elevado pasados los primeros meses de vida, por lo que creemos que si los estudios iniciales son negativos, pero el paciente no responde de forma adecuada a los tratamientos para el SAS central, convendría reconsiderar los diagnósticos y valorar la repetición de algunos estudios, para evitar infradiagnosticar patologías predisponentes. En el presente caso no se llegó a hacer una resonancia magnética craneal porque los síntomas se resolvieron tras el tratamiento con cafeína, además de que la ecografía transfontanelar no había mostrado alteraciones en el enfoque diagnóstico inicial.

No hay acuerdo sobre qué tratamiento emplear, por lo que se recomienda individualizarlo. Puede adoptarse una conducta expectante, especialmente si son casos con SAS central leve sin factores de riesgo, mientras que en casos graves o con afectación gasométrica, se recomienda iniciar tratamiento con cafeína, acetazolamida, oxigenoterapia convencional o ventilación no invasiva.

Dentro del grupo de las metilxantinas, hay mucha evidencia sobre el beneficio de la cafeína para tratar las apneas en recién nacidos prematuros, utilizada a este respecto desde la década de los setenta. Su mecanismo de actuación es parcialmente conocido: parece que estimula todo el SNC y aumenta la respuesta en los quimiorreceptores de CO₂, así como el tono de la musculatura respiratoria^{2,17}. Suele tolerarse bien y se ha empleado con éxito en otros tipos de apneas (postoperatorias, o en contexto de bronquiolitis¹⁸).

Como alternativa, también por vía oral, se dispone de acetazolamida, un fármaco que parece actuar generando una acidosis metabólica leve, disminuyendo así la sensibilidad del centro respiratorio ante la hipercapnia¹⁹. Se ha empleado de forma eficaz en neonatos sanos, diagnosticados de SAS central leve, y la mejoría lograda se ha documentado mediante polisomnografías seriadas²⁰.

Como opción no farmacológica se puede utilizar la oxigenoterapia en gafas nasales, que puede ampliar la reserva de oxígeno y estabilizar el centro respiratorio^{5,6}. Al parecer, produce un aumento en la presión arterial de oxígeno que reduce la hiperventilación compensatoria tras las pausas, impidiendo así los descensos excesivos de pCO₂ y, por tanto, que la apnea central se perpetúe¹⁹, reduciendo las apneas y restaurando un patrón respiratorio normal²¹.

En casos resistentes a las medidas anteriores, puede recurrirse a la ventilación mecánica no invasiva nocturna, en la que, además del beneficio del oxígeno, se dispone de una presión en la vía respiratoria que dificulta su colapso.

En resumen, aunque sea más desconocido que el SAS obstructivo, el SAS central también es una entidad que cabe considerar, especialmente en neonatos y lactantes menores de 3 meses. Hay pocos estudios al respecto y sigue sin haber un acuerdo claro sobre qué índice o cifras de apneas-hipopneas son fisiológicas, asumiéndose que un IAC <5-6/h podría ser normal y tender a la resolución espontánea, sin requerir tratamiento. No obstante, en los casos con IAC elevados o en los que se demuestre la presencia de causas predisponentes o complicaciones asociadas, debe establecerse tratamiento y realizar controles estrechos para comprobar la normalización tanto clínica como en los estudios del sueño de los pacientes. ■

Bibliografía

1. Alonso-Álvarez ML, Merino-Andreu M, coords. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en niños. Arch Bronconeumol. 2011; 47 Supl 5: 2-18.
2. Levin JC, Jang J, Rhein LM. Apnea in the otherwise healthy, term newborn: national prevalence and utilization during the birth hospitalization. J Pediatr. 2017; 181: 67-73.e1.
3. McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. Pediatr Respir Rev. 2019; 30: 49-57.
4. Fairchild K, Mohr M, Paget-Brown A, Tabacaru C, Lake D, Delos J, et al. Clinical associations of immature breathing in preterm infants: part 1-central apnea. Pediatr Res. 2016; 80(1): 21-27.
5. Deschamp A, Daftary A. A newborn infant with oxygen desaturation during sleep. Chest. 2017; 151(1): e17-e20.
6. Urquhart DS, Hui-Leng T. Sleep disordered breathing at the extremes of age: infancy. Breathe. 2016; 12: e1-e11.
7. Brockmann PE, Poets A, Poets CF. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3 months. Sleep Med. 2013; 14: 1.323-1.327.
8. Kritzinger FE, Al-Saleh S, Narang I. Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single centre. Pediatr Pulmonol. 2011; 46: 1.023-1.030.
9. Gaultier C. Sleep apnea in infants. Sleep Med Rev. 1999; 3(4): 303-312.
10. Zenteno D, Rodríguez-Núñez I, Molina I, Peña R, Rivas C, Tapia J, et al. Poligrafía en menores de 3 meses hospitalizados. Rev Chil Pediatr. 2017; 88(2): 230-235.
11. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal ABM, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis. 1992; 146(5 Pt 1): 1.235-1.239.
12. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. Pediatrics. 2006; 117: 741-753.
13. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. Pediatr Pulmonol. 2005; 40: 22-30.
14. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. Sleep Med. 2011; 12: 988-996.
15. Kirk VG, Morielli A, Gozal D, Marcus CL, Waters KA, D'Andrea LA, et al. Treatment of sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. Pediatr Pulmonol. 2000; 30: 445-452.
16. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi syndrome. PLoS One. 2014; 9(6): e101012.
17. Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, Amin R, Al-Saleh S. Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child. 2017; 102: 638-642.
18. McNamara DG, Nixon GM, Anderson BJ. Methylxantines for the treatment of apnea associated with bronchiolitis and anesthesia. Pediatric Anesthesia. 2004; 14: 541-550.
19. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV. Central sleep apnea improvement with acetazolamide therapy. Arch Intern Med. 1982; 142: 1.816-1.819.
20. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea. J Child Neurol. 2001; 16(8): 600-603.
21. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. Chest. 1997; 111: 163-169.