

Influencia de la apnea central del niño prematuro en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Edgardo Suárez-Morán,* Gerardo Alfonso Morales-Fuentes,** Jesús Alejandro Inzunza-González,***
Ivonne Cedillo-Ley,* Moisés Gerardo-del Hoyo,& Horacio Silva-Ramírez&

Resumen

Introducción: El reflujo gastroesofágico ocurre frecuentemente entre recién nacidos. Se ha sospechado una relación con la apnea del prematuro; los intentos para probarlo no han sido exitosos. Este trabajo tiene como finalidad determinar dicha relación, partiendo de la inmadurez de estructuras, especialmente del músculo liso esofágico.

Material y métodos: Estudio longitudinal, analítico, comparativo y observacional de una serie de casos y controles, realizado en el Servicio de Terapia Intensiva Neonatal y en la Sección de Fisiología Gastrointestinal del Hospital Español de México, entre enero de 2002 y diciembre de 2004.

Resultados: Se recabaron 22 pacientes, 11 niñas y 11 varones, con edad promedio de 17.8 ± 8.4 días. Prematuros: 72.72% ($n = 16$). Edad gestacional: 33.1 ± 4.18 semanas. Todos los casos fueron sospechosos de apnea central, excepto tres con apnea mixta. Se realizó pHmetría esofágica de 24 horas y polisomnografía simultáneas. La polisomnografía fue positiva en 59% ($n = 13$) y la pHmetría en 50% ($n = 11$). La prematuridad tuvo una relación fuertemente positiva con apnea central (razón de momios = 15, $p = 0.0154$). La razón de momios para la asociación de apnea central y reflujo gastroesofágico fue de 3.2, $p = 0.2037$.

Conclusiones: Se demuestra que la apnea central del prematuro no es causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero los recién nacidos prematuros con apnea central están más propensos a la enfermedad en los primeros días de vida extrauterina. Ante cuadro clínico compatible con apnea central es recomendable evaluar la necesidad de excluir reflujo patológico.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, apnea central, recién nacido, polisomnografía.

Abstract

Background: Gastroesophageal reflux occurs frequently in newborns. A relationship has been suspected between reflux and apnea of prematurity. The objective of this study is to determine this relationship, owing to the fact that premature newborns have immaturity of structures, especially esophageal smooth muscle.

Methods: We conducted a longitudinal, analytical, comparative, and observational case/control study. The study was carried out at the Neonatal Intensive Care Unit and in the Gastrointestinal Physiology Department of the Hospital Español (Mexico City) between January 2002 and December 2004.

Results: We included 22 patients: 11 females and 11 males. Mean age was 17.8 ± 8.4 days. Premature newborns represented 72.72% ($n = 16$). Mean gestational age was 33.1 ± 4.18 weeks. All cases were suspicious for central apnea except for three patients with a mixed cause of apnea. All were submitted to a 24-h pHmetry and a simultaneous polysomnography. Polysomnography was positive in 59% ($n = 13$) and pHmetry was positive in 50% ($n = 11$). Prematurity had a strong positive relation with central apnea of the newborn (odds ratio: 15 ($p = 0.0154$)). Odds ratio for association of central apnea and gastroesophageal reflux was 3.2 ($p = 0.2037$).

Conclusions: We demonstrate that central apnea in the premature newborn is not a cause of gastroesophageal reflux. However, these patients are more likely to have gastroesophageal reflux in the first days of extrauterine life. It is recommended to exclude pathological gastroesophageal reflux when the newborn presents a clinical scenario compatible with central apnea.

Key words: Gastroesophageal reflux, central apnea, newborn, polysomnography.

* Sección de Fisiología Gastrointestinal, Hospital Español de México, México D. F.

** Residente de quinto año de Gastroenterología, Hospital Español de México, México D. F.

*** Servicio de Gastroenterología, Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastélum", Secretaría de Salud, Sinaloa, México.

& Servicio de Neonatología, Hospital Español de México, México D. F.

Correspondencia:

Edgardo Suárez-Morán.

Sección de Fisiología Gastrointestinal, Hospital Español de México,

Av. Ejército Nacional 613, Col. Granada, Del. Miguel Hidalgo, 11520 México, D. F.

Tel.: (55) 5255 9600, extensión 9113.

E-mail: gerar3d@yahoo.com

Recibido para publicación: 20-10-2010

Aceptado para publicación: 04-03-2011

Introducción

La apnea del recién nacido (RN) es el cese de la respiración por más de 20 segundos acompañado de bradicardia, desaturación de oxígeno, cianosis, palidez, hipotonía o acidosis metabólica. Es un hecho frecuente en el RN prematuro, ya que 80% de los menores de 1000 g y 50% de los menores de 1500 g presentarán algún episodio de este tipo durante su evolución.¹ La bradicardia observada durante la apnea se debe a la inhibición de la frecuencia cardíaca inducida por quimiorreceptores en ausencia de esfuerzo respiratorio,² y es significativa cuando enlentece al menos 30 latidos por minuto de la frecuencia cardíaca en reposo. Una desaturación de oxígeno menor de 85% durante al menos cinco segundos es considerada patológica. Todo esto ocurre raramente en el RN de término,³ ya que en ellos la apnea es un acontecimiento poco frecuente y asociado habitualmente con una enfermedad seria.

Existen diferentes tipos de apneas según su origen y etiología:

- *Apnea central*: se origina en el sistema nervioso central y se caracteriza por ausencia de flujo de aire y falta de esfuerzo respiratorio.
- *Apnea obstructiva o periférica*: hay esfuerzo respiratorio pero sin que se produzca flujo de aire.
- *Apnea mixta*: es una combinación de ambas; representa aproximadamente 50 a 75% de todos los casos de apnea del RN prematuro. Según la etiología puede ser primaria o idiopática del prematuro y apnea secundaria a otra patología.

En cuanto a la fisiopatología, existen diferentes teorías:

- *Inmadurez del control respiratorio*: como la apnea es más frecuente en el RN prematuro se piensa que hay algún tipo de inmadurez, probablemente secundaria a tráfico aferente disminuido de los receptores periféricos a la formación reticular.⁴ Al madurar el cerebro, las interconexiones dendríticas y otras sinápticas se multiplican y el control de la respiración mejora, por lo tanto, la apnea del RN prematuro tiende a resolverse. Esta resolución típicamente ocurre después de las 34 a 52 semanas de la concepción.⁵
- *Respuesta al sueño*: el sueño desempeña un papel importante en el desarrollo de las apneas, sobre todo en el RN prematuro, quien duerme 80% de su tiempo. Actúan reflejos inhibitorios sobre las motoneuronas respiratorias y sus aferentes; además, la caja torácica se hace inestable debido a la disminución del tono muscular.⁴
- *Debilidad muscular*: hay músculos que intervienen en la respiración y otros que mantienen la permeabilidad

de la vía aérea. El tono faríngeo está disminuido en los RN prematuros y durante la inspiración la presión negativa generada por el diafragma puede colapsar la musculatura faríngea.

- *Inmadurez del control respiratorio*: por fallas de impulsos nerviosos del centro respiratorio.⁶

La etiología se sospecha según la edad gestacional: si se trata de un RN de término la apnea nunca es fisiológica y debe buscarse una causa, y si se trata de un RN prematuro lo más probable es que se trate de apnea del prematuro.⁷

Los estados patológicos que pueden llegar a producir apneas son los siguientes: asfixia perinatal, hemorragia, meningitis, hidrocefalia y convulsiones (sistema nervioso central);⁸ hipoxia, obstrucción de la vía aérea, enfermedad pulmonar (sistema respiratorio);⁹ persistencia del conducto arterioso, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoplasia ventricular izquierda y transposición de grandes vasos (sistema cardiovascular); enterocolitis necrotizante y reflujo gastroesofágico (sistema gastrointestinal);¹⁰ anemia y policitemia (sistema hematológico); hipotermia, hipertermia y sepsis (otras afecciones); hiponatremia, hipernatremia, hipocalcemia e hipoglucemia (alteraciones metabólicas); algunas drogas como los sedantes y el uso de anestesia general también pueden producir apnea. El diagnóstico de la apnea del prematuro debe plantearse después de excluir las patologías anteriores,¹¹ por lo que todos los niños en riesgo deben ser monitorizados.

La polisomnografía es el estándar de oro para el diagnóstico de los trastornos respiratorios y a través de ella se monitorizan múltiples variables.¹² Para realizarla se necesita contar con electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma (barbilla y miembros inferiores); la evaluación de la ventilación se lleva a cabo con una banda torácica y abdominal para registrar los movimientos respiratorios correspondientes, un sensor de flujo aéreo de nariz y boca y un saturómetro de oxígeno; y, por último, para evaluar el ritmo cardíaco solo es necesario un electrocardiograma. Al analizarla se evalúa sueño, ventilación, movimiento y alteraciones del ritmo cardíaco. El informe polisomnográfico debe incluir la estructura del sueño, registrar el número e índice de apneas e hipopneas, tipos de las mismas, duración y repercusiones sobre la saturación del oxígeno, actividad del electroencefalograma, ritmo cardíaco y conducta del paciente, saturación de oxígeno en las diferentes fases del sueño, respuesta a los procedimientos realizados durante el registro (cambios posturales, oxígeno, presión continua positiva en la vía aérea) y una conclusión.

El manejo del RN con apnea consta básicamente del tratamiento específico de la causa que se logró identificar. Lo primordial es el adecuado suplemento de oxígeno, ya que al aumentar la concentración de oxígeno en el aire inspirado

(FiO_2) se disminuye la frecuencia de episodios apneicos, lo cual se puede lograr con estimulación táctil, y cuando no es suficiente se puede estimular con ambú. Otras medidas son la presión continua positiva en la vía aérea con cánula nasal (que en la apnea obstructiva ha tenido buenos resultados, no así en la apnea central),¹³ el uso de teofilina y cafeína y la ventilación mecánica en casos de hipoxia y bradicardia (deben utilizarse parámetros mínimos como presión inspiratoria máxima entre 12 a 18 cm de H_2O , frecuencia respiratoria de 5 a 12 por minuto y presión positiva al final de la espiración fisiológica).¹⁴

El pronóstico es bueno y no deja secuelas. En general, la apnea idiopática del RN prematuro desaparece cuando éste alcanza las 35 a 37 semanas de edad gestacional.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

El reflujo gastroesofágico se define como el paso del contenido gástrico hacia el esófago y la ERGE se define como los síntomas o complicaciones del reflujo gastroesofágico.¹⁵ El reflujo gastroesofágico ocurre de manera fisiológica entre los RN; en los lactantes menores y en los RN prematuros se presenta un riesgo particularmente alto de ocasionar alguna patología.^{16,17} Aproximadamente uno de cada cinco RN prematuros admitidos en las unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos recibe algún tratamiento para reducir el reflujo gastroesofágico.¹⁸

En los primeros nueve a 12 meses de la vida, el reflujo gastroesofágico debe considerarse como fisiológico, siempre y cuando no presenten datos clínicos sintomáticos.¹⁵ En los niños mayores de dos años las manifestaciones son similares a las de los pacientes adultos, tanto en el aparato respiratorio como en el digestivo.

El diagnóstico diferencial en los casos que presentan datos clínicos se hace con entidades de etiología diversa (metabólica, infecciosa, alérgica, etcétera). El principal objetivo de cualquiera de las clasificaciones es hacer el diagnóstico diferencial entre el reflujo gastroesofágico fisiológico y el patológico, ya que clínicamente esto es prácticamente imposible.¹⁹ Los cuestionarios validados para el diagnóstico de ERGE han demostrado su utilidad clínica, aunque su eficacia parece ser menor en países en desarrollo.²⁰

Los estudios de gabinete que se pueden emplear para el diagnóstico de la ERGE son:

- *Serie esofagogastroduodenal*: útil para identificar anomalías anatómicas, si bien su sensibilidad para identificar el reflujo gastroesofágico suele ser menor a 50%.¹⁵

- *pHmetría esofágica*: permite medir de una manera confiable el reflujo gastroesofágico ácido. Es útil para identificar la asociación temporal entre eventos de reflujo gastroesofágico y sus síntomas, y para evaluar la respuesta a tratamientos de supresión de la secreción ácida.
- *Impedancia intraluminal esofágica*: la experiencia en niños es limitada, pero ha permitido identificar reflujo gastroesofágico no ácido y asociarlo temporalmente con síntomas.²¹
- *Endoscopia y biopsia esofágica*: permite establecer la presencia y magnitud de la esofagitis, erosiva o no, para poder identificar complicaciones de la ERGE y excluir otras entidades como esofagitis eosinofílica o la enfermedad de Crohn del esófago.²²
- *Manometría esofágica*: su utilidad radica en establecer el diagnóstico diferencial con los trastornos de la motilidad esofágica.
- *Otros estudios*: ante neumopatía crónica por aspiración puede requerirse estudios especiales como el gammagrama con leche marcada con tecnecio 99 e investigación de lipófagos en exudado traqueal.

La pHmetría intraesofágica de 24 horas es una prueba con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico, sin embargo, en la mayoría de los RN con reflujo gastroesofágico no será necesario realizar una pHmetría para llegar al diagnóstico. Las indicaciones para la realización del registro pH métrico fueron establecidas por la *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (NASPGAN).²³ En general estará indicada cuando existen síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico y la evolución no es favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto, cuando quiera establecerse la relación entre reflujo gastroesofágico y síntomas extradiagnósticos y como control de la eficacia del tratamiento.

La monitorización del pH puede variar dependiendo de varias situaciones como la frecuencia de la alimentación, la acidez gástrica, las características y consistencia de los alimentos, la posición del paciente, la duración total de la monitorización, el tiempo dormido, la presencia de otra patología asociada, y la ausencia de ciertos alimentos o medicamentos. La duración del registro será al menos de 18 horas y debe incluir periodos diurno y nocturno. Se debe llevar un registro detallado de todos los eventos registrados en un estudio de adulto.

Para la determinación de los rangos de normalidad tenemos que autores como Vandeplass y Sacre,²⁴ Cucchiara y sus colaboradores,²⁵ Gil-Vernet y Boix Ochoa,²⁶ Boyle,²⁷ Euler y Byrne,²⁸ Lama²⁹ y el bien conocido índice de Johnson-De Meester, aportan datos numéricos, medias y desviaciones estándares, así como distintas puntuaciones, lo que de-

muestra la dificultad para definir un patrón de normalidad en el reflujo gastroesofágico. Los más utilizados en niños son los de Vandeplas³⁰ y de Boyle.²⁷ Según Vandeplas y sus colaboradores,³¹ las diferencias entre los distintos valores de las puntuaciones publicadas podrían justificarse por los variados modelos de aparatos de pHmetría existentes en el mercado. En determinadas situaciones es más importante la aparición coincidente de un evento clínico (dolor, tos, apnea) y su registro como episodio de reflujo gastroesofágico, que el estudio global.

El tratamiento consta de varias opciones, como el empleo de fórmulas más viscosas y la posición semifowler en decúbito dorsolateral izquierdo en niños mayores de nueve meses (la posición en decúbito ventral no se recomienda ya que incrementa el riesgo de muerte súbita en lactantes menores de 12 meses); los bloqueadores de receptores H₂ de histamina y los inhibidores de la bomba de protones han demostrado ser la herramienta de tratamiento farmacológico más eficaz de niños con ERGE. El uso de cisaprida se ha restringido por su potencial efecto inductor de arritmias cardíacas.

Aunque las series publicadas de niños con ERGE tratados con cirugía muestran una eficacia aceptable, no existen estudios que comparen a largo plazo el tratamiento médico y quirúrgico, riesgos y costo-beneficio, por lo que la decisión de manejo quirúrgico debe llevarse a cabo en forma individualizada entre el pediatra, el cirujano y los padres del paciente.

Material y métodos

Para describir la relación de la apnea central de pacientes prematuros con ERGE se utilizaron la pHmetría esofágica y la polisomnografía, y se compararon los resultados con un grupo control.

Se trató de un estudio longitudinal, analítico, comparativo y observacional de una serie de casos y controles. Los pacientes fueron atendidos en el Servicio de Terapia Intensiva Neonatal de la Unidad de Pediatría del Hospital Español de México. Se les realizó polisomnografía y pHmetría esofágica en la Sección de Fisiología Gastrointestinal del Hospital Español, entre el 7 de enero de 2002 y el 17 de diciembre de 2004.

La polisomnografía fue un estudio diurno de cuatro a seis horas, realizado con técnica estándar para infantes con un equipo digital tipo Alice 3[®] (Healthdyne Technologies Inc., Marietta, Georgia). Las variables registradas fueron seis canales de electroencefalograma, electromiografía (piernas), electrocardiograma, respiración oronasal por termistor, movimientos de tórax y abdomen, saturación de oxígeno y la posición corporal.

En todos los casos se excluyó apnea secundaria a patología asociada, excepto en tres niños en quienes se encontró neumonía, atelectasia y síndrome de distrés respiratorio. En otras palabras, el motivo de referencia para estudio fueron apnea en 14 casos, eventos potencialmente letales en cinco y síndrome de dificultad respiratoria en tres. Las apneas centrales se calificaron como tales si se presentaban de 10 a 14 segundos sin flujo nasal ni esfuerzo inspiratorio, con o sin disminución de la saturación de oxígeno o bradicardia.

El monitoreo de pH esofágico de 24 horas se realizó después del consentimiento informado usando Digitrapper[®] (Synectics Medical AB, Sweden), con un electrodo de antimonio insertado a través de la nariz y posicionado en el esófago inferior, como se determina con la fórmula de Strobel.³² El dispositivo de pH se calibró por personal experto utilizando dos soluciones buffer estandarizadas (pH 1.4 y pH 7.0). Cualquier medicamento antirreflujo se interrumpió 48 horas antes del estudio. Los datos de pH fueron analizados con el programa Polygram 98. La puntuación de Boix-Ochoa se utilizó para interpretar la pHmetría esofágica de cada RN, utilizando número de reflujos ácidos en 24 horas, número de episodios de reflujos ácidos largos, duración del episodio de reflujo ácido más largo y fracción de tiempo (en porcentaje) con pH < 4.0. De esta manera se clasificó a los pacientes con reflujo gastroesofágico o con ERGE.

Nuestras variables definidas fueron:

- *Prematurez*: RN con una edad gestacional menor de 37 semanas.
- *Recién nacido de término*: RN con una edad gestacional igual o mayor de 37 semanas.
- *Apnea central*: interrupción de la respiración por más de 10 segundos, estudio polisomnográfico demostrando apnea central, pausa respiratoria de más de 20 segundos, con uno o ambos de los siguientes criterios: desaturaciones de O₂ < 90% o bradicardia.
- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*: demostrada por pHmetría esofágica de 24 horas con una puntuación de Boix-Ochoa (y Boyle) > 12.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes RN a quienes se les realizó pHmetría esofágica y polisomnografía. Los criterios de exclusión fueron los RN en quienes se encontró otra causa de apnea central y RN que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Nuestro grupo problema fueron los RN a los que se les realizó pHmetría esofágica que evidenció ERGE y polisomnografía que demostró apnea de tipo central. El grupo control fueron los RN a quienes se les realizó pHmetría esofágica que demostró ERGE o apnea de tipo central por estudio de polisomnografía, pero no ambos.

El análisis de información fue con cuadros estadísticos, porcentajes, diagramas sectoriales, medidas de tendencia central y de dispersión, tablas de contingencia de 2 x 2, razón de momios (proporción).

Resultados

Se revisaron 31 expedientes clínicos correspondiente a 31 pacientes. Excluimos un caso por ser un lactante menor de siete meses; ocho fueron excluidos por carecer del estudio polisomnográfico. En total recabamos 22 expedientes de pacientes, 11 fueron niñas y 11 varones, que cumplieron los criterios de inclusión (cuadro I); se registró la edad de los pacientes, su sexo, las semanas de gestación a las que nacieron, el tipo de apnea que se diagnosticó y, finalmente, el resultado de los estudios practicados (polisomnografía y pHmetría). La edad promedio fue de 17.8 ± 8.4 días (rango 2 a 30 días) (figura 1). De los RN, 72.72% fue prematuro

(n = 16) (figura 2). La edad gestacional promedio fue de 33.1 ± 4.18 semanas. Todos los casos fueron clasificados con apnea tipo central, excepto tres en quienes se identificó una causa más de apnea obstructiva, por lo que se clasificaron con apnea mixta (neumonía, atelectasia o síndrome de distrés respiratorio del RN) (figura 3).

En todos los pacientes estudiados por sospecha clínica de apnea central se realizó polisomnografía, la cual fue positiva solamente en 59% (n = 13) (figura 4).

También a todos los pacientes se les hizo pHmetría esofágica de 24 horas, estándar de oro para determinar ERGE; resultó positiva en 50% (n = 11) (figura 5).

La razón de momios para ver la relación de la prematuridad con la apnea central fue de 15, con IC 95% = 9.94-21.06 y la χ^2 de Mantel-Haenszel fue de 5.863 (p = 0.0154), por lo que se interpretó que la prematuridad tiene una relación fuertemente positiva con la apnea central del RN al incrementar 15 veces el riesgo para la presentación de apnea central.

Cuadro I. Demografía de los pacientes estudiados

| RN (n) | Edad (días) | Sexo | Semanas de gestación | Prematurez | Apnea | Polisomnografía | pHmetría |
|--------|-------------|------|----------------------|------------|---------|-----------------|----------|
| 1 | 27 | M | 28 | Sí | Central | + | - |
| 2 | 4 | M | 38 | No | Central | + | + |
| 3 | 6 | F | 40 | No | Central | - | - |
| 4 | 24 | M | 32 | Sí | Central | + | + |
| 5 | 18 | F | 33 | Sí | Central | + | + |
| 6 | 20 | F | 31 | Sí | Central | + | + |
| 7 | 6 | M | 35 | Sí | Central | + | - |
| 8 | 30 | F | 39 | No | Central | - | - |
| 9 | 23 | F | 26 | Sí | Central | + | + |
| 10 | 18 | M | 28 | Sí | Central | - | - |
| 11 | 25 | M | 29 | Sí | Central | + | - |
| 12 | 20 | M | 38 | No | Central | - | + |
| 13 | 18 | F | 34 | Sí | Central | + | + |
| 14 | 2 | F | 38 | No | Central | - | + |
| 15 | 21 | F | 35 | Sí | Central | + | + |
| 16 | 8 | M | 37 | No | Central | - | - |
| 17 | 23 | F | 35 | Sí | Central | + | + |
| 18 | 8 | F | 34 | Sí | Central | - | + |
| 19 | 16 | M | 28 | Sí | Central | - | - |
| 20 | 25 | M | 29 | Sí | Mixta | + | - |
| 21 | 25 | F | 34 | Sí | Mixta | - | - |
| 22 | 26 | M | 29 | Sí | Mixta | + | - |

RN = recién nacido, M = masculino, F = femenino.

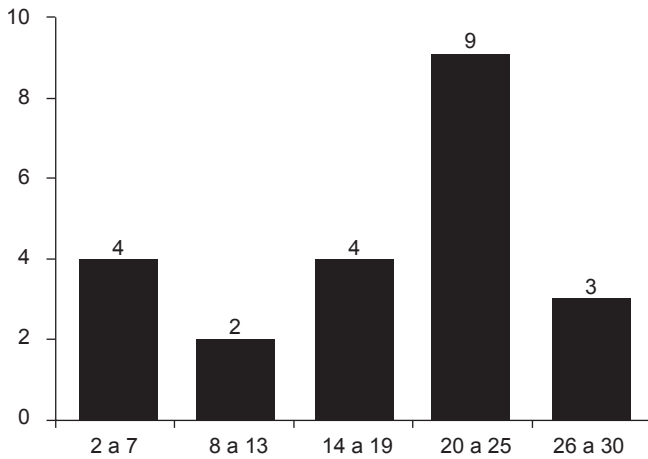


Figura 1. Distribución por grupos de edad en días.

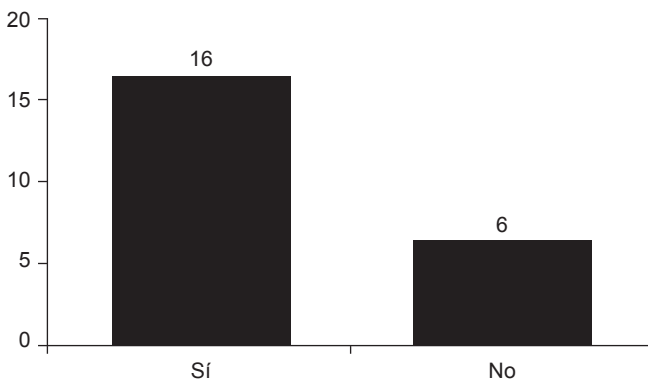


Figura 2. Prematurez de los recién nacidos.

Al calcular la razón de momios para ver la relación de la apnea central (causa) con la ERGE (efecto) se obtuvo 3.2, con IC 95% = 2.09-4.31; con la χ^2 de Mantel-Haenszel resultó 1.615 ($p = 0.2037$).

Discusión

Desde hace mucho tiempo se ha sospechado una relación temporal entre el reflujo gastroesofágico y la apnea del RN prematuro, pero han fracasado los esfuerzos para probar esta hipótesis.^{17,33-35} En los pocos estudios que observaron tal relación, todos los infantes habían sido específicamente seleccionados por una historia de periodos de apneas y regurgitaciones frecuentes. La mayoría de los periodos de apnea prolongada, sin embargo, no se asoció con la regurgitación.^{17-18,33-38}

Por otro lado, la fisiopatología de la apnea del RN prematuro todavía no se entiende a cabalidad. El reflujo gastroesofágico ha sido implicado debido a lo siguiente:

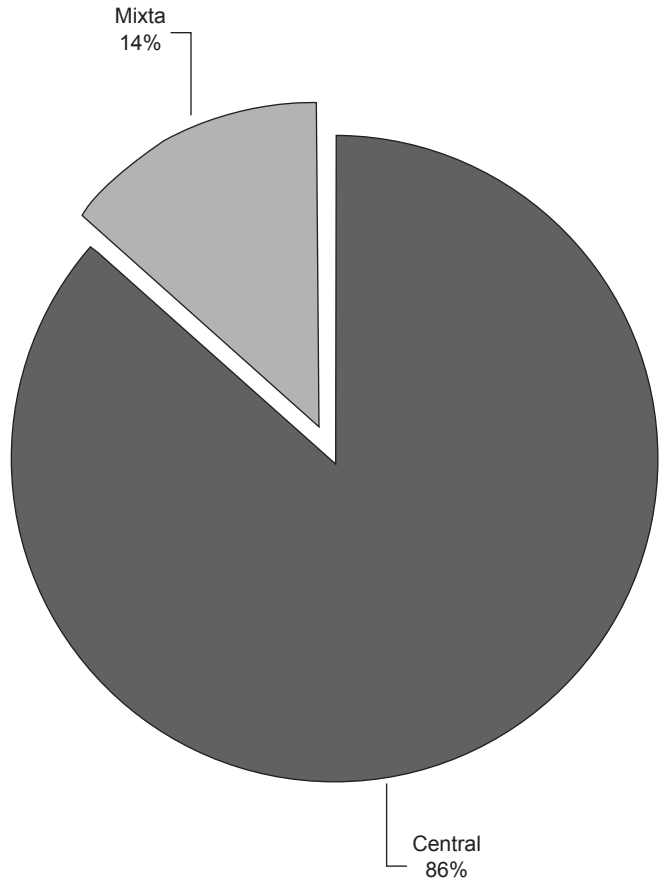


Figura 3. Tipos de apnea neonatal.

- La apnea del RN prematuro ocurre frecuentemente en el periodo posprandial inmediato, cuando el reflujo gastroesofágico es más frecuente.³⁹
- Datos de estudios en animales muestran que la apnea puede ser inducida por la instilación de pequeñas cantidades de líquido hacia la laringe, resultando en estimulación de los quimiorreceptores laríngeos.⁴⁰
- Es más probable que esas apneas ocurran después de episodios de regurgitación, observación documentada por monitoreo de pHmetría y manometría esofágica.³⁷

Puede ser que la hipotonicidad del esfínter esofágico inferior y las anomalías peristálticas esofágicas permitan que el contenido gástrico dañino alcance la laringe.⁴¹ Lo anterior produce un laringoespasmo, que es la contracción rápida y forzosa de la laringe en respuesta a un estímulo nocivo. El agente nocivo (por ejemplo, jugo gástrico o duodenal) dispara la tos y el cierre reflejo de la glotis produce un laringoespasmo sostenido que resulta en un episodio sincopal. El laringoespasmo puede ser una condición que atente

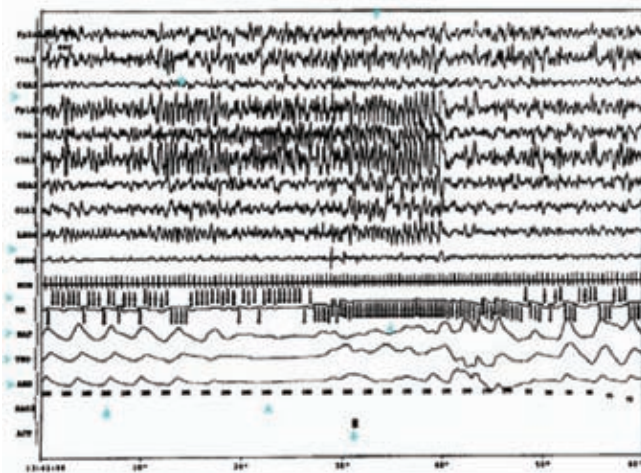


Figura 4. Registro de un paciente con apnea central (se acompañó de bradicardia con episodios de desaturación de oxígeno).

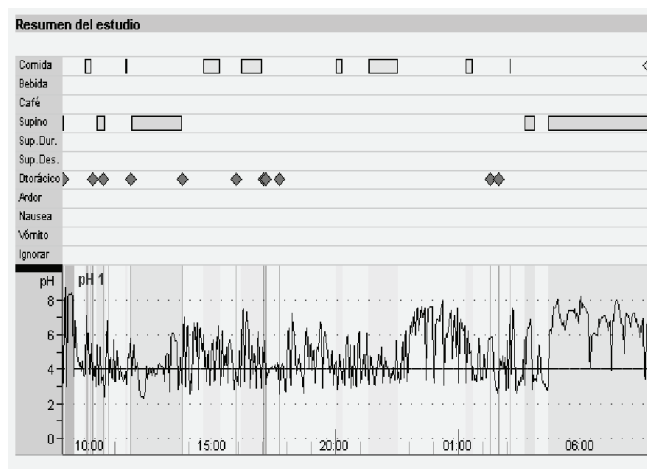


Figura 5. pHmetría esofágica que demuestra reflujo gastroesofágico patológico.

contra la vida y se cree que está asociado con síndrome de muerte infantil súbita.⁴²

A pesar de las investigaciones realizadas para demostrar que la ERGE causa apnea central del RN prematuro, esta asociación había sido controversial. Algunos estudios trataron de encontrar una relación entre la apnea del RN y el reflujo gastroesofágico, ya fuera apnea mixta u obstructiva o reflujo gastroesofágico.¹⁶⁻²⁰ Entonces surgió el término de apnea relacionada con el reflujo gastroesofágico, cuando la primera ocurre dentro del primer minuto después de una detección de pH esofágico por debajo de 4. La apnea del RN precedida por reflujo gastroesofágico no fue objetivo de este trabajo.

Si bien algunas investigaciones han demostrado que hasta 80% de los RN prematuros puede cursar con RGE,²⁰ no

mencionan qué tan propensos están en relación con los RN de término. Adicionalmente, cuando se estudia la relación del reflujo gastroesofágico precedida por apnea, ésta suele ser de tipo obstructiva en la mayoría de los casos, y en una tercera parte de tipo mixta. El porcentaje de estos pacientes es bajo y también son pocos los pacientes que después de un episodio de reflujo gastroesofágico presentan apnea.⁴³ Nosotros estudiamos la relación de los pacientes con reflujo gastroesofágico patológico con apnea central del RN prematuro, situación no reportada anteriormente. De los pacientes estudiados por sospecha clínica de apnea central, la polisomnografía solamente fue positiva en 59% (n = 13). También a todos nuestros pacientes se les hizo pHmetría esofágica de 24 horas, estándar de oro para la ERGE, que resultó positiva en 50% (n = 11) de los casos.

En la literatura se ha referido que la dificultad diagnóstica estriba en que en este grupo de pacientes también suele ocurrir reflujo no ácido, situación por demás difícil de demostrar en nuestra muestra debido a que nuestro trabajo se limitó al estudio del reflujo ácido. Es decir, la monitorización estándar del pH intraesofágico para la detección de reflujo puede ser de uso limitado en el RN prematuro, ya que en estos niños el pH puede ser alcalino por la leche o por el reflujo de sales biliares.

En nuestra investigación, la razón de momios (proporción) fue de 3.2 al realizar el análisis a través de tablas de 2 x 2, demostrando que la exposición (apnea central) está relacionada positivamente con la enfermedad (ERGE), aunque esta asociación es débil por el valor de p. Existe un reporte de investigación donde se establece que de forma separada ambos padecimientos pueden ser consecuencia de la prematuridad.

Será necesario comprobar estos resultados con trabajos de investigación con un mayor número de pacientes o diseño de metodología diferente.

Conclusiones

La relación del reflujo gastroesofágico con la apnea central permanece controversial, sin embargo, este trabajo apoyaría una asociación entre ambas entidades y hace suponer que inevitablemente ocurre un vínculo. Si bien se demuestra que la apnea central del prematuro no es causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico, hay que recordar que la p no tiene valor estadísticamente significativo. Aún así es necesario reconocer que los recién nacidos prematuros con apnea central están más propensos a la ERGE en los primeros días de vida extrauterina, por lo que se han propuestos diversos mecanismos que justifiquen la asociación entre estas variables, entre ellos mecanismos desconocidos de madurez biológica en condiciones de prematuridad.

En tanto que dicha relación no sea comprobada ampliamente y los mecanismos causales no sean descritos totalmente, en RN con cuadro clínico compatible con apnea central, principalmente en los prematuros, es recomendable evaluar la necesidad de excluir reflujo gastroesofágico patológico.

Referencias

- Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997;100(3 Pt 1):354-359.
- Henderson-Smart DJ, Butcher Puech MC, Edwards DA. Incidence and mechanism of bradycardia during apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1986;61:227-232.
- Miller MJ, Martin RJ. Pathophysiology of apnea of prematurity. En: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. pp. 1129-1143.
- Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity. II. Respiratory reflexes. *Pediatrics* 1984;74:63-66.
- Rigatto H. Maturation of breathing. *Clin Perinatol* 1992;19:739-756.
- Hanly PJ. Mechanisms and management of central sleep apnea. *Lung* 1992;170:1-17.
- Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985;76:333-338.
- Butcher Puech MC, Henderson-Smart DJ, Holley D. Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arch Dis Child* 1985;60:953-958.
- Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:220-223.
- Booth IW. Silent gastro-oesophageal reflux: how much do we miss? *Arch Dis Child* 1992;67:1325-1327.
- Brooks JG. Apparent life-threatening events and apnea of infancy. *Clin Perinatol* 1992;19:809-838.
- American Sleep Disorders Association Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997;20:406-422.
- Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986;90:165-171.
- Donn SM, Wiswell TE. Advances in mechanical ventilation and surfactant therapy. *Clin Perinatol* 2001;28:65-69.
- Boyle JT, Colletti BR, Gerson WT, Werlin SL. Pediatric gastroesophageal reflux: clinical practice guidelines. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001;32:S1-S31.
- Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW. Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F117-F121.
- Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastroesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:780-786.
- Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: a survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. *Pediatrics* 1999;103:469-472.
- Armas H, Peña L, Molina M, Eizaguirre I, Juste M. La pHmetría esofágica en la pediatría actual. *BSCP Can Ped* 2000;24:147-157.
- Aggarwal S, Mitral SK, Kalra KK, Rajeshwari K, Gondal R. Infant gastroesophageal reflux disease score: reproducibility and validity in a developing country. *Trop Gastroenterol* 2004;25:96-98.
- Rosen RL, Nurko S. Components of gastroesophageal reflux (GER) that contribute to respiratory symptoms: a study using multichannel intraluminal impedance with pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;99(suppl 1):S41-42.
- Larrosa-Haro A, Alamilla-López R, Rodríguez-Álvarez TH, Martínez-Puente EO, Vázquez-Camacho G. Valor de la endoscopia en la indicación de tratamiento quirúrgico en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60(suppl):90.
- Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:253-262.
- Vandeplas Y, Sacre L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants (from 0 to 15 months old). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-224.
- Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990;31:129-133.
- Gil-Vernet J, Boix-Ochoa J. Valor clínico de la pHmetría intraesofágica en pediatría. *An Esp Pediatr* 1984;21:125-131.
- Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:315-331.
- Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four hour oesophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology* 1981;80:957-961.
- Lama R. Protocolo. Reflujo gastroesofágico en la infancia. *Acta Pediatr Esp* 1990;48(suppl 3):32-34.
- Vandeplas Y. Oesophageal pH monitoring: patient-related factors. En: Vandeplas Y, ed. *Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children*. Chichester: J. Wiley & Sons; 1992. pp. 103-183.
- Vandeplas Y, Goyvaerts H, Helven R. Do esophageal pH monitoring data depend on recording equipment and probes? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:322-326.
- Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979;94:81-84.
- Walsh JK, Farrell MK, Keenan WJ, Lucas M, Kramer M. Gastroesophageal reflux in infants: relation to apnea. *J Pediatr* 1981;99:197-201.
- Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Blum D, Yasik EA. Sleep apneas and acid esophageal reflux in control infants and in infants with apparent life-threatening events. *Biol Neonate* 1990;57:144-149.
- Paton JY, Nanayakkara CS, Simpson H. Observations on gastro-oesophageal reflux, central apnoea and heart rate in infants. *Eur J Pediatr* 1990;149:608-612.
- Paton JY, Macfadyen U, Williams A, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and apnoeic pauses during sleep in infancy: no direct relation. *Eur J Pediatr* 1990;149:680-686.
- Menon AP, Schefft GL, Thach BT. Apnea associated with regurgitation in infants. *J Pediatr* 1985;106:625-629.
- De Ajuriaguerra M, Radvanyi-Bouvet M, Huon C, Moriette G. Gastroesophageal reflux and apnea in prematurely born infants during wakefulness and sleep. *Am J Dis Child* 1991;145:1132-1131.
- Poets CF, Langner M, Bohnhorst B. Effects of nipple feeding and 2 different methods of gavage feeding on oxygenation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1997;86:419-423.
- Davies AM, Koenig JS, Thach BT. Upper airway chemoreflex responses to saline and water in preterm infants. *J Appl Physiol* 1988;64:1412-1420.
- Bortolotti M. Laryngospasm and reflex central apnoea caused by aspiration of refluxed gastric content in adults. *Gut* 1989;30:233-238.

42. Duke SG, Postma GN, McGuirt WF Jr, Ririe D, Averill DB, Koufman JA. Laryngospasm and diaphragmatic arrest in immature dogs after laryngeal acid exposure: a possible model for sudden infant death syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:729-733.
43. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000;137:321-326.