

# Apneas e infecciones en lactantes

Dr. Daniel Zenteno<sup>1</sup>, Rubén Peña<sup>2</sup>, María Alejandra Cerda<sup>2</sup>, Dra. Claudia Fuentes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra Neumólogo. Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Hospital Guillermo Grant Benavente.*

<sup>2</sup> *Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.*

## APNEA AND INFECTIONS IN INFANTS

Infections are a frequent cause of apnea in infants, involving both respiratory and extrarrespiratory systems. In the first group we find upper respiratory infections and lower respiratory infections caused by virus or bacteria such as Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza and *Bordetella pertussis*; in the second group urinary tract infections and severe infections such as meningitis and sepsis are of importance. In this article we analyze different causes of infections attributed to apnea, taking into account existing literature at the time.

**Key words:** Apnea, apparent life threatening event, infections.

## RESUMEN

Las infecciones son una frecuente causa de apneas en lactantes, pudiendo involucrar tanto el sistema respiratorio como extrarrespiratorio. En el primero encontramos las infecciones respiratorias altas y/o bajas producidas tanto por virus como bacterias, donde destacan Virus Respiratorio Sincicial, Parainfluenza y *Bordetella Pertussis*; en el segundo grupo son de importancia la infección urinaria e infecciones graves como meningitis y sepsis. En este artículo se analizan estas distintas causas infecciosas atribuidas a eventos de apneas en lactantes, en consideración a la literatura actualmente existente.

**Palabras clave:** Apneas, eventos aparentemente letales, infecciones, niños.

## INTRODUCCIÓN

En adultos, se define apnea como la ausencia de respiración por más de 20 segundos y pausa respiratoria como ausencia de respiración de más de 10 segundos; sin embargo, esta terminología no es aplicable a toda edad, puesto que el patrón respiratorio en un niño no es el mismo que un adulto<sup>(1,2)</sup>.

Apnea, definido por conceptos de estudios de sueño, implica la ausencia de flujo respiratorio por más de 2 ciclos respiratorios; distinguiéndose entre eventos centrales y obstructivos<sup>(2,3)</sup> (Tabla 1).

Los padres de lactantes consultan por ausencia de respiración durante tiempos muy variables, en ocasiones incongruentes con el estado del menor en el momento de la evaluación por el clínico; por lo que, la apnea según el dato anamnéstico, debiera ser un concepto que incluya signos y síntomas adicionales. Frente a esto, se puede aplicar el concepto de los eventos aparentemente letales (EAL), que describe en forma más completa el suceso, permitiendo incluso una orientación diagnóstica<sup>(2)</sup>.

Los EAL se definen como "episodios que atemorizan al observador y que se caracterizan por presentar apnea, asociado a cambio de color (cianosis, palidez o rubicundez)

y alteraciones en el tono muscular (hipo o hipertonia), atonamiento o sofocación". Se trata de lactantes menores de un año que presentan un súbito e inesperado deterioro clínico, que causa en los observadores, habitualmente los padres, una sensación de muerte real o inminente<sup>(4)</sup>.

El concepto de EAL no constituye un diagnóstico en sí mismo, sino un conjunto de síntomas específicos que son el resultado de una multiplicidad de causas; dentro de las cuales se encuentran diversas etiologías infecciosas que en ocasiones no son fáciles de detectar en un enfrentamiento clínico inicial. En este artículo nos referiremos en detalle, a las causas infecciosas de estos acontecimientos, de acuerdo a referencias recientes nacionales e internacionales.

## INFECCIONES BACTERIANAS

Khushi y cols, en un metaanálisis que incluyó 1.442 lactantes que consultaban por EAL a un Servicio de Urgencia, encontraron que cerca de 3% de los pacientes presentó una infección de origen bacteriano que gatilló del evento, destacando la infección por *Bordetella pertussis* (1,2%) e infección urinaria (1,4%), después sepsis (0,5%) y meningitis (0,1%)<sup>(5)</sup>. Altman y cols, estudiaron a 95 lactantes hospitalizados por EAL con causas atribuidas a infecciones; un tercio de ellos a infecciones bacterianas. Los autores resaltan que sólo 5 pacientes presentaban causas difíciles de detectar por hallazgos clínicos, de las cuales 4 correspondieron a infección urinaria y 1 a neumonía; por lo tanto, sugieren incorporar rutinariamente en el estudio de estos pacientes, sin causa evidente, un examen de orina más urocultivo y radiografía de tórax<sup>(6)</sup>.

Correspondencia: Dr. Daniel Zenteno A.

Pediatra Broncopulmonar. Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Hospital Guillermo Grant Benavente. Galvarino 365, Dpto 702, Concepción. Teléfono 56(9) 8180678.

E-mail: danielzenteno@gmail.com

ISSN 0718-3321 Derechos reservados.

**Tabla 1. Definición pediátrica de apnea según estudios de sueño<sup>1</sup>**

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción de flujo naso – bucal >90%, en más de 2 ciclos respiratorios, con mantención o signos de esfuerzo inspiratorio (ej: Respiración paradójal)
Apnea central	Apnea central. Se deben cumplir al menos 1 de las siguientes: a. Ausencia de flujo naso-bucal, de > 20 segundos de duración, sin esfuerzo inspiratorio b. Ausencia de flujo naso-bucal, en más de 2 más ciclos respiratorios, sin esfuerzo inspiratorio; asociado a despertar, micro-despertar o desaturación > 3% del basal
Apnea mixta	Ausencia o reducción de flujo naso-bucal > 90%, en más de 2 ciclos respiratorios, sin esfuerzo inspiratorio en porción inicial del evento, seguido de recuperación de este esfuerzo antes del final del evento

Una infección grave y/o sepsis puede debutar como EAL; dentro de este contexto se pueden encontrar neumonías bacterianas, sin existir la descripción de algún agente específico asociado en la literatura. La relación entre EAL e infección urinaria, si bien se encuentra constatada en varios estudios, no se ha profundizado en su análisis<sup>(5-7)</sup>. Algunas hipótesis que relacionen su causalidad podrían ser atribuidas a: Convulsión febril, bacteriemia, gérmenes neurotóxicos o algún trastorno electrolítico o ácido-base.

Clásicamente se sabe que la infección respiratoria por *Bordetella pertussis* puede debutar y/o presentar evolutivamente apneas en lactante menores, especialmente en los que no han sido vacunados. Sin embargo, no encontramos estudios confiables que se centren en esto, situación que probablemente sea mucho más accesible de evaluar en nuestro país dado la situación endémica presentada en estos dos últimos años.

## INFECCIONES RESPIRATORIAS (Tabla 2)

Recientemente se presentó un estudio de 258 lactantes hospitalizados por EAL, donde se empleaba un protocolo prospectivo de evaluación en un período de 7 años; los autores atribuyeron los eventos respiratorios a un 39% de los pacientes. El 76% evolucionó con signología respiratoria baja y el resto sólo se constataron signos de infección respiratoria baja; dentro de la etiología específica destacaba Virus Respiratorio Sincicial (VRS) en 65%, Parainfluenza 8%, bacterias 6% y *Bordetella pertussis* sólo en 2%. Este último resultado probablemente sea distinto en los últimos años en nuestro país considerándose la situación endémica del agente. En el seguimiento de los pacientes se constataron 11 reingresos (4,3%), de los cuales 6 fueron atribuidos a causas respiratorias, correspondiendo a 2 síndrome bronquial obstructivo, 2 neumonías, 1 síndrome coqueluchoídeo y 1 fibrosis quística<sup>(7,8)</sup>.

### Infecciones por Virus Sincicial Respiratorio

VRS ha sido asociado apneas en diversos estudios, teniendo como factor común la edad menor de 3 meses. Rayyan y cols, estudia un reducido número de lactantes menores de 3 meses que tenían contacto reciente con VRS, en ausencia de síntomas respiratorios, asumiendo un período de "incubación" y los compara con controles sanos; el primer grupo de pacientes evidencio en polisomnografías, presencia de apneas centrales que probablemente se asociaban a VRS. El

estudio sugiere una relación entre apneas centrales en etapas precoces de la infección por VRS<sup>(9)</sup>.

Existen distintas hipótesis por la cuales VRS podría producir apneas centrales en lactantes pequeños, una de ellas plantea orígenes a nivel de neurotransmisores y disfunción autonómica. Stock y cols, estudiaron la relación entre VRS y el sistema nervioso autónomo (SNA) mediante estudios electrofisiológicos, objetivando el gasto cardiaco, índices simpáticos, parasimpáticos y de barorreceptores. Independiente de la edad gestacional y edad postnatal, los pacientes con contacto de VRS presentaban una depresión central autonómica que se podría relacionar con una función cardiovascular y eventualmente con un evento de apnea<sup>(10)</sup>.

Schiller y cols, evaluaron retrospectivamente una cohorte de 1.007 lactantes hospitalizados por una infección por VRS; focalizando su análisis en los 43 pacientes (4,3%) que presentaron apneas en distintos momentos de su evolución. Encontraron que los pacientes con apnea tenían menor edad, menor edad gestacional y menor peso al momento de su hospitalización; siendo este último el factor que más influyó<sup>(11)</sup>.

Ralston y cols, publicaron un interesante metaanálisis de 5.575 pacientes, donde se aprecia la variabilidad de incidencia de apnea en pacientes con VRS positivo, de 1,2% a 23,8%. Los estudios incluidos muestran claramente que los niños menores de 3 meses presentaban apnea más frecuentemente, desde 60% hasta 100% del total; siendo también de relevancia en aquellos con antecedentes de prematuridad<sup>(12)</sup>.

Arms y cols, estudiaron las características cronológicas y clínicas de lactantes hospitalizados por infección por VRS; el grupo de casos era de 42 pacientes que presentaron apneas

**Tabla 2. Infecciones asociadas a apneas y/o eventos aparentemente letales del lactante**

Infecciones respiratorias (altas o bajas)	Virales	Virus sincicial respiratorio Parainfluenza Metaneumovirus Adenovirus Coronavirus
	Bacterianas	<i>Bordetella pertussis</i> Neumonías bacterianas
Infecciones no respiratorias	Infección urinaria Sepsis Meningitis	

versus 198 controles sin apneas. Los autores determinan que los factores clínicos asociados son la menor edad al momento del episodio y los antecedentes de prematuridad, apnea y reflujo gastroesofágico. Más de 70% de los pacientes con VRS que presentaban apnea eran menores de 3 meses; en el 30% restante de los pacientes que presentaron apnea, existía algún tipo de comorbilidad como reflujo gastroesofágico, convulsiones, enfermedades neuromusculares y cardiopatías. Se destaca el tiempo de constatación de la apnea, detectándose desde el período prodrómico, concentrándose principalmente entre el día 2 al 4 y siendo excepcional luego del 5° día; por lo tanto, se puede deducir que es de gran relevancia para el clínico preguntar el tiempo de evolución de los síntomas, asumiéndose que después del día 5, es poco usual que se presenten apneas en la evolución de un cuadro clínico respiratorio causado por VRS y considerar la edad de los pacientes, ya que antes de los 3 meses se concentra la mayor cantidad de estos eventos<sup>(13)</sup>.

### Infecciones por otros virus

Si bien VRS es el microorganismo más estudiado en relación a apneas, como se mencionó previamente, también existen varios virus que se han reportado en relación a apneas y/o EAL, en especial en lactantes menores de 3 meses. Esto apoya más aun la connotación funcional respiratoria predisponente como un proceso de alveolización insuficiente y una capacidad residual funcional baja.

Estrada y cols, analizaron infecciones graves por Metapneumovirus en niños hospitalizados. De un total de 11 pacientes, 5 fueron manejados en una unidad de cuidados intensivos y 3 de ellos (27%) presentaron el diagnóstico de EAL a su ingreso<sup>(14)</sup>. En la literatura nacional existen reportes de casos que atribuyen a Metapneumovirus como causa de EAL<sup>(15)</sup>. Si bien no existe evidencia consistente, probablemente el Metapneumovirus se comporte muy similar a los que hace el VRS, dada la similitud de otros síntomas relacionados a enfermedades respiratorias agudas en población pediátrica<sup>(16)</sup>. Existe una publicación que relaciona episodios de EAL con infección por coronavirus humano HCoV-229E, en un lactante de 4 meses sin síntomas respiratorios previos<sup>(17)</sup>. En nuestra experiencia, virus Parainfluenza humano y Adenovirus también fueron agente relacionados con estos cuadros<sup>(7,8)</sup>.

### CONCLUSIONES

Al enfrentar un lactante con apneas se puede considerar la terminología de EAL para su enfoque diagnóstico, destacando dentro de las causas atribuidas de mayor incidencia las infecciones. Las infecciones respiratorias son consideradas causas frecuentes de apneas en lactantes, principalmente por virus en distintas etapas de la evolución natural del cuadro clínico y afectando en especial menores de 3 meses, prematuros y de bajo peso. Si bien VRS es el agente más estudiado al respecto, diversos virus han sido relacionados con apneas en lactantes y probablemente exista una alta asociación a *Bordetella pertussis* que debe ser demostrada en consideración a la epidemiología reciente de nuestro país. Frente a un lactante que debute con apnea o EAL, el clínico debe tener siempre presente que pudiera tratarse de una infección bacteriana compleja, por lo que, en su enfrentamiento diagnóstico se

debe buscar en forma activa, realizando exámenes habituales y otros más específicos, para descartar causas de difícil orientación o frente a un foco desconocido.

### REFERENCIAS

- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Zenteno D. Eventos de aparente amenaza a la vida (ALTE): Conceptos, etiología y manejo. Neumol Pediatr 2006; 1: 133-8.
- Zenteno D, Salinas, Vera R, Brockmann P, Prado F. Enfoque Pediátrico para el Estudio de los Trastornos Respiratorios del Sueño. Rev Chil Pediatr 2010; 81: 445-55.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring, 1986. Consensus statement. Pediatrics 1987; 79: 292-9.
- Khushi N, Côté A. Apparent life-threatening events: Assessment, Risks, Reality. Paediatric Respir Rev 2011; 12: 124-32.
- Altman R, Li K, Brand D. Infections and Apparent Life-Threatening Events. Clin Pediatr 2008; 47: 372-8.
- Zenteno D, Quiroz G, Celis M, Tapia J. Causas atribuidas a eventos de aparente amenaza a la vida del lactante. Rev Chil Pediatr 2008; 79: 163-71.
- Pavez N, Peña R, Farías P, Espinosa K, Fuentes C, Tapia J, Zenteno D. Causas Respiratorias atribuidas a Lactantes Hospitalizados por Eventos Aparentemente Letales. Libro Resumen 51° Congreso Chileno de Pediatría 2011; 82: 21.
- Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A, Devlieger H. Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. Acta Paediatr 2004; 93: 847-9.
- Stock C, Teysier G, Pichot V, Goffaux P, Barthelemy JC, Patural H. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. Auton Neurosci 2010; 156: 90-5.
- Schiller O, Levy I, Pollak U, Kadmon G, Schonfeld T. Central apnoeas in infants with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit. Acta Paediatr 2011; 100: 216-9.
- Ralston S, Hill V. Incidence of Apnea in Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. J Pediatr 2009; 155: 728-33.
- Arms JL, Ortega H, Reid Samuel. Chronological and Clinical Characteristics of Apnea Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection: A Retrospective Case Series. Clin Pediatr 2008; 47: 953-8.
- Estrada B, Carter M, Barik S, Vidal R, Herbert D, Ramsey KM. Severe Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children. Clin Pediatr 2007; 46: 258-62.
- Jofré L, Luchsinger V, Zepeda G, Rojas A, Muñoz A. Apnea como forma de presentación de una infección por metapneumovirus humano. Rev Chil Infect 2007; 24: 313-8.
- Williams J, Harris P, Tollefson S, Halburnt-Rush L, Pingsterhaus J, Edwards K, Wright P, Crowe J Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med 2004; 350: 443-50.
- Simon A, Völz S, Höfling K, Kehl A, Tillman R, Müller A, Kupfer B, Eis-Hübinger AM, Lentze MJ, Bode U, Schildgen O. Acute Life Threatening Event (ALTE) in an Infant With Human Coronavirus HCoV-229E Infection. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 393-6.