

ENFERMEDADES DEL SUEÑO EN EL RECIEN NACIDO

ISRAEL ALFONSO, RICARDO LUZONDO, OSCAR PAPAIZIAN

Departamento de Neurología, Miami Children's Hospital, Miami, USA

Resumen Las enfermedades del sueño se clasifican en disomnias, parasomnias, enfermedades del sueño asociadas con enfermedades médicas y psiquiátricas, y las propuestas enfermedades del sueño. Solo las parasomnias han sido estudiadas como tales en el recién nacido. Las parasomnias que ocurren en el recién nacido son el síndrome de apnea infantil del sueño, el síndrome de hipoventilación congénita central, el síndrome de muerte infantil súbita, y el mioclono neonatal benigno del sueño. Bajo el término de síndrome de apnea infantil del sueño se agrupan tres entidades: (1) el síndrome de apnea del prematuro, (2) el síndrome de evento que pone en peligro la vida del niño asociado con apnea, y (3) la apnea obstructiva del sueño. El síndrome de hipoventilación central congénito puede estar asociado a otras enfermedades del sistema autónomo tales como la enfermedad de Hirschsprung (síndrome de Haddad) y la dismotilidad esofágica, y a tumores del sistema nervioso simpático, especialmente al neuroblastoma. La implementación de la posición supina para dormir y el no fumar en los hogares ha disminuido la frecuencia del síndrome de muerte súbita infantil a 0.85 por 1 000 nacimientos. El mioclono neonatal benigno del sueño debe considerarse en todo recién nacido con un examen normal entre los episodios de mioclonía cuyos episodios sólo ocurren durante el sueño. Esta entidad puede confundirse con *status epilepticus*, porque los eventos pueden asociarse a aumentos de la frecuencia cardíaca. El uso de las benzodiazepinas puede prolongar la duración de los eventos mioclónicos.

Palabras clave: neonatos, apnea, muerte súbita, mioclonías

Abstract *Sleep disorders in the newborn.* Sleep disorders are classified in dyssomnias, parasomnias, sleep disorder associated with medical and psychiatric disorders and proposed sleep disorders. Only the parasomnias have been studied as such in the newborn period. The parasomnias that occur in this age group are infant sleep apnea, congenital central hypoventilation syndrome, sudden infant death syndrome, and benign neonatal sleep myoclonus. Infant sleep apnea includes three entities: (1) apnea of prematurity, (2), apparent life threatening episodes with apnea and (3) obstructive sleep apnea. Congenital central hypoventilation syndrome can be associated with other autonomic system illness, such as Hirschsprung disease (Haddad syndrome) and neuroblastoma. The implementation of the supine sleep position and smoking free homes has diminished the frequency of sudden infant death syndrome. Benign neonatal sleep myoclonus should be considered in all newborns with a normal exam between the episodes when they always occur during sleep. This entity may be mistaken for status epilepticus, because it is associated with increases in heart rate. Benzodiazepines prolongs the duration of the episodes.

Key words: newborn, apnea, sudden death, myoclonus

Las enfermedades del sueño en el período del recién nacido han sido estudiadas extensamente pero no de forma unitaria. El propósito de este artículo es intentar encuadrar las enfermedades del sueño dentro de la clasificación internacional de las enfermedades del sueño¹.

nentes fueron leídos. De estos se seleccionaron para ser leídos en su totalidad 58 artículos. De estos artículos, 26 fueron usados como referencias. Además, seis libros fueron consultados de los cuales tres fueron usados como referencias.

Material y método

Los términos de recién nacidos fueron apareados con otros términos en Pubmed buscando el número de citas (Tabla 1). Los títulos de estas citas fueron leídos. Los resúmenes de aquellas consideradas perti-

Discusión

La clasificación internacional de las enfermedades del sueño cataloga estas dolencias en disomnias, parasomnias, enfermedades del sueño asociadas a enfermedades médicas y psiquiátricas, y establece un grupo denominado: propuestas enfermedades del sueño. Esta clasificación se basa, para codificar las enfermedades del sueño, en la numeración introducida por la novena versión de la clasificación internacional de las enfermeda-

Dirección postal: Israel Alfonso, 3200 SW 60 CT, Miami, Florida 33155, USA
Fax: 305-660 5869 e-mail: ialfonso@pediatricneuro.com

TABLA 1.— Resultado de búsqueda en Pubmed

Términos # de artículos	
Enfermedades del sueño	908
Apnea 2692	
Síndrome hipoventilación central congénita	60
SIDS	2724
BNSM	29
ALTE	78
Apneas obstructivas	270
Central apnea	118
Disomnias	568
Parasomnias	25

SIDS: síndrome de muerte infantil súbita, BNSM: mioclono benigno del sueño; ALTE: apnea infantil del sueño.

des (ICD-9-CM del inglés International Classification of Diseases 9th version coding manual) creada por la Organización Mundial de la Salud¹.

Disomnias

Las disomnias son desórdenes que producen dificultad en el comienzo o en el mantenimiento del sueño, o hipersomnias¹. Las disomnias se clasifican en intrínsecas, extrínsecas, y los desórdenes del ritmo circadiano. A pesar del alto número de referencias obtenidas usando los términos de disomnias y neonatos, en Pubmed no se encontró ningún estudio publicado al respecto. Por lo tanto concluimos que las disomnias, como tales, no han sido estudiadas en el recién nacido. Suponemos que la razón es que para su diagnóstico es necesario usar los términos de insomnias o hipersomnias y que estos términos no son usados en la literatura del recién nacido. No obstante, sospechamos que algunas de las disomnias extrínsecas tales como la disomnias ambientales relacionadas con la permanencia en las unidades de cuidados intensivos; las disomnias producidas por drogas tales como los estimulantes; y los desórdenes del ritmo circadiano tienen importancia en el período recién nacido. En un estudio realizado con monitores de actividad en la guardería de recién nacidos normales se demostró que estos duermen dos veces más durante la noche que durante el día². No se sabe si esta variación circadiana también ocurre en los recién nacidos enfermos internados en las unidades de cuidado intensivos.

Parasomnias

Las parasomnias son desórdenes que interrumpen el proceso del sueño pero que no son enfermedades primarias del sueño. Las parasomnias que ocurren en el recién nacidos son el síndrome de apnea infantil del sue-

ño (770.80), el síndrome de hipoventilación central congénito (770.81), el síndrome de muerte infantil súbita (798.0), y el mioclono benigno del sueño (780.59-5). Síndrome de apnea infantil del sueño. El manual de codificación creado por la sociedad internacional de sueño divide el síndrome de apnea infantil del sueño en tres entidades: 1) síndrome de apnea del prematuro, 2) la apnea obstructiva del sueño, y 3) el síndrome de evento que pone en peligro la vida del niño asociado con apnea¹.

Síndrome de apnea del prematuro

De acuerdo con el manual de codificación de la organización internacional del sueño, el diagnóstico de síndrome de apnea del prematuro se reserva para recién nacidos con apneas (pausas respiratorias de más de 20 segundos o aquellas de menor duración pero asociadas a hipotonía, palidez o cianosis) que comienzan antes de la edad gestacional de 37 semanas y para las cuales no se identifica una causa definible. Las mayorías de estas apneas ocurren durante el sueño. Las apneas pueden ser centrales, obstructivas o mixtas¹.

La causa putativa del síndrome de apnea del prematuro es la inmadurez de los centros respiratorios del sistema nervioso central³. Se ha llegado a esta conclusión porque estas apneas desaparecen alrededor de las 40 semanas de edad gestacional y porque existe una relación inversa entre la edad gestacional y la frecuencia de las apneas del prematuro. La frecuencia de apneas del prematuro aumenta con posiciones en las cuales el cuello está doblado, con intervenciones que producen dolor y con el uso de anestesia general u otras medicaciones que deprimen el sistema nervioso central¹. Como lo establece su definición, el diagnóstico del síndrome de apneas del prematuro es de exclusión. Por lo tanto, otras causas de apneas en los prematuros tales como septicemia, anormalidades metabólicas, problemas cardíacos, incoordinación faríngea, hipoxia, anemia, convulsiones, deben ser descartadas antes de hacer el diagnóstico del síndrome de apnea del prematuro. Las apneas en el prematuro producen disminución en la perfusión cerebral⁴. El tratamiento de las apneas cuando estas ocurren en el contexto del síndrome de apnea depende del tipo de apnea que predomina. En los casos en que la mayoría de las apneas son centrales la droga de elección es la cafeína; mientras que cuando la mayoría de las apneas son obstructivas el tratamiento de elección es la aplicación de presión positiva continua⁵.

Apnea obstructiva del sueño

El diagnóstico de apnea obstructiva del sueño se realiza en recién nacidos con apnea cuando todas los episodios ocurren durante el sueño y las apneas se asocian a movimientos respiratorios torácicos y abdominales y no existe

entrada de aire por la nariz y la boca. Estos pacientes usualmente tienen deformidades que producen aumento de la resistencia al paso del aire por las vías respiratorias altas (estenosis de las coanas, hipoplasia facial de la línea media, mandíbula pequeña, síndrome de Down o paciente con paladar abierto¹. El tratamiento depende de la causa.

Evento asociado con apnea que pone en peligro la vida del niño

El diagnóstico de evento que pone en peligro la vida asociado (ALTE del inglés apparent life-threatening events) con apnea cursa con palidez, cianosis o plétora; posturas tónicas o hipotónicas; y la necesidad de estimulación agresiva para que se recuperen del episodio. El diagnóstico de ALTE con apnea no debe realizarse en pacientes con apnea del prematuro ni en pacientes con apneas obstructivas del sueño. En los pacientes con el diagnóstico de ALTE con apnea es necesario buscar de forma sistemática la causa del evento. El tratamiento depende de la causa.

Síndrome de muerte infantil súbita

El diagnóstico de muerte infantil súbita (SIDS del inglés: sudden infant death syndrome) tiene como característica esencial la muerte de un niño de forma inesperada e inexplicable, sin causa aparente tras la autopsia realizada por un experto. En la mayoría de los casos se sospecha que la muerte ocurrió durante el sueño. El manual de codificación de las enfermedades del sueño estima que la frecuencia de muerte súbita en la población general es de 0.85/1000 nacimientos, y considera que de acuerdo con estudios epidemiológicos los niños de mayor riesgo de muerte súbita sin explicación son:¹

1. Niños nacidos con peso menor de 1500 gramos (11/1 000 nacimientos mueren de SIDS).
2. Gemelos o triples (2-4/1 000 nacimientos mueren).
3. Niños con un hermano que ha fallecido de muerte infantil súbita (2-8/ 1000 nacimientos mueren de SIDS).
4. Hijos de madres adictas a las drogas, especialmente opio o cocaína (riesgo de SID es 10 veces mayor que en la población general).
5. Niños cuyos padres han contactado al médico por un episodio de apnea o un episodio de ALTE. Del 2 al 6% de estos niños mueren de SIDS.
6. Niños de familias de bajos recursos, especialmente si son de la raza negra o esquimales.
7. Niños prematuros con menos de 37 semanas de gestación con apneas prolongadas después de la primera semana de vida.

El número de niños que mueren de SIDS ha disminuido desde que se adoptó la posición supina o de lado para acostar a los niños. Estudios polisomnográficos en

prematuros han demostrado que la posición prona se asocia con un aumento del sueño tranquilo de un 79% y una disminución del tiempo de la vigilia de un 71%. El aumento del sueño tranquilo solo ocurre al principio y al final del período de lactancia mientras que la disminución del tiempo despierto ocurre durante todo el periodo de la lactancia⁶. En prematuros la frecuencia cardíaca es mayor y la variabilidad del tiempo entre latidos es menor en la posición prona⁷. Este último hallazgo, la disminución en la variabilidad del intervalo RR se ha encontrado en niños que después han muerto de SIDS⁸. Otro factor importante que contribuye al SIDS es fumar.

El exponer a los niños al humo de cigarrillo durante el periodo neonatal y que la madre fume durante el embarazo aumenta el número de casos de SIDS. Los recién nacidos prematuros expuesto a nicotina durante el embarazo tienen un aumento del índice de apnea (especialmente durante el sueño activo) y posiblemente tienen aumentado el umbral de despertar⁹.

La causa de la muerte en los pacientes con SIDS, por definición no puede ser reconocida durante la autopsia, pero estudios usando tinciones inmuno-histoquímicas (triptofano hidrolasa) revelaron una disminución en la densidad de las neuronas en el núcleo dorsal del rafe mesencefálico, sugiriendo una relación entre el número de neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral y SIDS¹⁰.

En un estudio en Nueva Zelanda se encontró que algunos de los factores de riesgo en los niños con SIDS hallados acostado boca abajo fueron diferentes a los hallados en niños en otras posiciones. Este hallazgo sugiere que existen diferentes mecanismos de muerte en los dos grupos y por lo tanto confirma que la muerte en niños con SIDS ocurre a través de diferentes mecanismos¹¹. En un estudio en el cual se comparó el monitoreo electrónico durante el parto se encontró que no existía diferencias en variabilidad de los latidos cardíacos y en los ciclos de sueño-vigilia¹².

Mioclono neonatal benigno del sueño

El mioclono neonatal benigno del sueño se caracteriza por la presencia de sacudidas repetidas, rítmicas o arrítmicas de las extremidades, que ocurren durante el sueño. Las sacudidas pueden ser focales, multifocales, o migratorias.

Los músculos de la cara no están comprometidos. Los episodios pueden ser provocados al mecer al recién nacido y cesan al despertar. El mioclono neonatal benigno del sueño ocurre en neonatos a término cuyo examen neurológico es normal. Estos eventos tienden a desaparecer en la mayoría de los casos alrededor de los 8 meses de edad y no requieren tratamiento. El desarrollo neurológico es normal¹³⁻¹⁶. En un estudio reciente se encontró que las sacudidas se detectan por primera vez entre el primer y el veintitrés día de vida y que en el 71% de los casos estudiados (15 de 21 pacientes) tuvieron

mioclonias generalizadas, pero que en la mayoría los movimientos en las extremidades superiores fueron más marcados. La duración de los episodios fue de 10 a 20 segundos aunque en un paciente duró 30 minutos¹⁷. Un aumento en la frecuencia de los latidos cardíacos hasta un 10% se ha reportado durante los episodios¹⁵. La falta de reconocimiento de estos dos últimos hallazgos, la larga duración de los eventos y los cambios en latidos cardíacos, contribuyeron al diagnóstico equivocado de estado epiléptico en recién nacidos con mioclono neonatal benigno del sueño¹⁸. El número de eventos y la duración puede aumentar con el uso de benzodiazepinas¹⁹.

Síndrome de hipoventilación central congénita

La hipoventilación central congénita es un síndrome poco frecuente de herencia autosómica dominante. Este síndrome afecta al sistema nervioso autonómico y se caracteriza por una respuesta respiratoria anormal a la presencia de hipercapnia y de hipoxemia. El diagnóstico de esta entidad se realiza en recién nacidos con hipoventilación o apneas durante la vigilia, el sueño o durante ambos, en los cuales no se encuentra una patología cardíaca, respiratoria, neuromuscular o en el centro respiratorio. Además, para establecer este diagnóstico debe excluirse el diagnóstico de apnea del prematuro^{20, 21}.

En recién nacidos con el diagnóstico de hipoventilación central congénita deben considerarse otras enfermedades del sistema nervioso autonómico. Entre ellas están la dismotilidad esofágica, dificultad en la defecación en ausencia de enfermedad de Hirschsprung, problemas de regulación de la temperatura basal, anormalidades en la sudoración, disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, disminución en el aumento de la frecuencia cardíaca por los ejercicios, fluctuaciones anormales de la presión sanguínea y anormalidades en las respuestas pupilares a la luz y al dolor. También es importante reconocer que la hipoventilación central congénita puede asociarse a la enfermedad de Hirschsprung y tumores del sistema nervioso simpático. La asociación de la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de hipoventilación central congénita se denomina síndrome de Haddad. Los tumores del sistema simpático que con mayor frecuencia se encuentran en pacientes con hipoventilación central congénita son el neuroblastoma, el ganglio neuroblastoma, y el ganglioneuroma.

La frecuencia de la asociación de neuroblastoma y hipoventilación central congénita ha sido reportada en un 20%²²⁻²⁶.

En la mayoría de los pacientes con el síndrome de hipoventilación central congénita se encuentra una mutación en el gen PHOX2B. Este gen es un activador en la diferenciación neuronal del sistema nervioso autonómico, y del desarrollo del sistema noradrenérgico. PHOX2B se encuentra en el cromosoma 4 en la región p12²⁶⁻²⁸. El

tratamiento inicial de los recién nacidos con el síndrome de hipoventilación central congénita consiste en ventilación mediante ventilador presurométrico con interfase nasal en modalidad espontánea y controlada. La traqueotomía para ventilación mecánica es a veces necesaria. Los estimuladores del nervio frénico no se utilizan en el período neonatal^{29, 30}.

Enfermedades del sueño asociadas a enfermedades médicas y psiquiátricas

Los estudios de las enfermedades del sueño asociadas a enfermedades médicas han sido basados en estudios polisomnográficos: los pacientes con el síndrome de Down se asocian a una disminución del sueño activo, un aumento del sueño quieto, un patrón de trazado alternante poco definido; las convulsiones se asocian con desorganización circadiana durante los siguientes dos o tres días después de la convulsión; la ictericia se asocia con una disminución de la vigilia y aumento del sueño activo y quieto; los niños nacidos de madres diabéticas se caracterizan por un aumento del sueño activo y disminución del sueño quieto; el uso de antiepilépticos se asocia a un aumento del sueño quieto y una disminución del sueño activo; el stress se asocia a un aumento del sueño activo y comienzo del sueño en el estado de sueño quieto, en vez de activo como sucede en la mayoría de los recién nacidos; la enfermedad de la membrana (respiratoria) hialina produce un aumento del sueño tranquilo (quieto) con disminución del sueño activo³¹.

Propuestas enfermedades del sueño

Las enfermedades clasificadas como propuestas enfermedades del sueño no han sido estudiadas en el recién nacido.

Conflicto de interés: ninguno

Bibliografía

1. Internacional classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. *American Academy of Sleep Medicine* 2001.
2. Sadeh A, Darl I, Vohr BR. Newborns' sleep-wake patterns: the role of maternal, delivery and infant factor in early human development 1996; 44: 113-26.
3. Martin RJ, Millar MJ, Waldemar AC. Patogénesis of apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1986; 109: 733-41.
4. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact in cerebral circulation. *Pediatrics* 1985; 76: 333-8.
5. Sheldon SH, Spire JP, Levy HB. Sleep-disordered respiration in childhood (136-150). En: *Pediatric Sleep Medicine*. 1992 W.B. Saunders Company. Mexico
6. Myers MM, Fifer WP, Schaeffer L, Sahni R, Ohira-Kist K, Stark RI, Schulze KF. Effects of sleeping position and time after feeding on the organization of sleep/wake

- states in prematurely born infants. *Sleep* 1998 Jun 15; 21: 343-9.
7. Fifer WP, Myers MM, Sahni R, Ohira-et al. Interactions between sleeping position and feeding on cardiorespiratory activity in preterm infants. *Dev Psychobiol* 2005; 47: 288-96.
 8. Schechtman VL, Raetz SL, Harper RK, et al. Dynamic analysis of cardiac R-R intervals in normal infants and in infants who subsequently succumbed to the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1992; 31: 606-12.
 9. Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 733-8.
 10. Sawaguchi T, Patricia F, Kadhim H, et al. The correlation between serotonergic neurons in the brainstem and sleep apnea in SIDS victims. *Early Hum Dev* 2003; 75 Suppl: S31-40.
 11. Thompson JM, Thach BT, Becroft DM, Mitchell EA; New Zealand Cot Death Study Group. Sudden infant death syndrome: risk factors for infants found face down differ from other SIDS cases. *J Pediatr* 2006; 149: 630-3.
 12. Menihan CA, Phipps M, Weitzen S.F et al heart rate patterns and sudden infant death syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006; 35: 116-22.
 13. Alfonso I, Papazian O, Martinez RD, Duenas DA, Cullen RF. Selection of neonates with clinical paroxysmal events, or "seizures" not requiring antiepileptic drugs. *Annals of Neurology*. 1991; 30: 462-3.
 14. Alfonso I, Papazian, Aicardi J, Jeffries H. A Simple Maneuver to Provoke Benign Neonatal Sleep Myoclonus. *Pediatrics* 1995; 96: 1161-3.
 15. Daoust-Roy J, Seshia SS. Benign Neonatal sleep myoclonus: a differential diagnosis of neonatal seizures. *AJDC*. 1992; 146; 1236-41.
 16. Di Capua, M, Fusco L, Ricci S, Vigevano F: Benign neonatal sleep myoclonus: Clinical features and video-polygraphic recordings. *Movement Disorders* 1993; 8; 191-4.
 17. Caraballo R, Yopez I, Cersósimo R, Fejerman N. Benign neonatal sleep myoclonus. *Rev Neurol* 1998; 26: 540-4
 18. Turanlı G, Senbil N, Altunbasak S, Topcu M. Benign neonatal sleep myoclonus mimicking status epilepticus. *J Child Neurol* 2004; 19: 62-3
 19. Reggin JD, Johnson MI. Exacerbation of benign neonatal sleep myoclonus by benzodiazepines. *Ann Neurol* 1985; 26: 445.
 20. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 273-82.
 21. Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, et al. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 421-6.
 22. Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-61.
 23. Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-6.
 24. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 267-78.
 25. Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 373-80.
 26. Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. The homeobox gene Phox2B is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature* 1999; 399; 366-70.
 27. Benailly HK, Lapierre JM, Laudier B, et al. PMX2B, a new candidate gene for Hirschsprungs disease. *Clin Genet* 2003; 64: 204-209.
 28. Todd ES, Scott NM, Weese-Mayer DE, et al. Characterization of dermatoglyphics in PHOX2B-confirmed congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics*. 2006; 118: e408-14.
 29. Costa Orvay JA, Pons Odena M, Jordan Garcia I, et al. Non-invasive ventilation in neonates with Ondine syndrome: a real indication? *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 441-3.
 30. Tibballs J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 544-8.
 31. Stockard-Pope JE, Werner SS, Bickford RG. The abnormal neonatal electroencephalogram. Chapter 5. In *Atlas of neonatal electroencephalography*. Second edition. New York: Raven Press 1992.

I recommend you take care of the minutes, for the hours will take care of themselves.

Le recomiendo que tenga cuidado de los minutos, pues las horas ya cuidarán de sí mismas.

Lord Chesterfield (1694-1773)

Letters