

COMUNICACIONES BREVES

Paro cardíaco súbito en un lactante prematuro intubado con lesión cerebelosa y del tronco cerebral: ¿hay relación?

R. Victoria Chen, MD, y Jeffrey Perlman, MB, ChB

Con frecuencia, los lactantes prematuros ventilados presentan episodios de desaturación no provocada acompañados de bradicardia. En la mayor parte de los casos, estos episodios son de breve duración, y el restablecimiento es espontáneo o con una intervención mínima. Sin embargo, en algunos lactantes estos episodios pueden ser más profundos y requieren intervenciones sustanciales para restaurar el estado cardiorrespiratorio. Presentamos el caso de un lactante prematuro ventilado que experimentó episodios diarios múltiples y prolongados de desaturación, acompañados de bradicardia, que requirieron intervenciones significativas. Después de la práctica de una traqueotomía y a pesar de unas vías respiratorias permeables, en el postoperatorio el lactante desarrolló bradicardia aguda que progresó rápidamente hasta una muerte súbita. En la autopsia, se observó una lesión cerebelosa y del tronco cerebral significativa. Formulamos la hipótesis de que esta lesión específica del cerebelo y del tronco cerebral podría haber contribuido a la disfunción autonómica y a la muerte súbita.

PRESENTACIÓN DEL CASO

B.H. era un lactante prematuro, nacido a las 36 semanas, con un peso de 1.586 g, apropiado para la edad gestacional, dado a luz por una mujer de 28 años de edad, grávida 2 para 0, después de un embarazo complicado por un trabajo de parto prematuro. El lactante nació por vía vaginal y las puntuaciones de Apgar fueron de 9 y 9 a 1 y 5 minutos. El curso clínico inicial se caracterizó por un síndrome del distrés respiratorio para el que el lactante recibió surfactante, y una actividad de tipo convulsivo en el primer día de vida que se trató con fenobarbital. La ecografía craneal efectuada el segundo día de vida reveló una hemorragia intraventricular de grado 2. El curso ulterior se caracterizó por la necesidad continuada de ventilador. Debido a la incapacidad para la

desconexión del ventilador, se trasladó al lactante a nuestra institución en el día 75. En el momento del ingreso, se examinaron las vías respiratorias superiores mediante laringoscopia directa, observándose una notable inflamación de las cuerdas vocales que afectaba así mismo al área subglótica. El edema se atribuyó a un posible reflujo gastroesofágico y a la intubación prolongada. Se inició tratamiento antirreflujo y una alimentación transpilórica. El curso respiratorio se caracterizó por frecuentes episodios de desaturación, en general, agudos y no provocados y a menudo acompañados de bradicardia. Muchos de estos episodios requirieron intervenciones sustanciales para restaurar el estado cardiorrespiratorio, por ejemplo ventilación con bolsa/mascarilla, inserción de un tubo endotraqueal y tratamiento con nebulizadores. El lactante se sometió a dos ecografías craneales adicionales; la primera se interpretó como normal, y la segunda reveló pequeñas áreas de un aumento de la ecogenicidad en los ganglios basales al igual que una ventriculomegalia leve. El electroencefalograma efectuado en el día 84 se interpretó como normal. El examen oftalmológico reveló atrofia óptica bilateral. Durante este período el examen neurológico evidenció una hipertonía y una hiperreflexia periférica difusa. En el día 98, se trasladó al paciente al quirófano para una evaluación de las vías respiratorias mediante laringoscopia directa y broncoscopia. Los hallazgos fueron edema laríngeo que afectaba a los pliegues vocales, epiglotis, aritenoides, al igual que granulación bilateral de las cuerdas vocales pero una motilidad normal. No se observó una estenosis subglótica o laringomalacia y la tráquea era permeable. Se efectuó una traqueotomía y se insertó un tubo de traqueostomía de calibre 3. Alrededor de 12 horas más tarde, mientras el paciente estaba conectado al ventilador y en estado de reposo, e inmediatamente después de un procedimiento de aspiración, el lactante desarrolló un episodio de desaturación aguda y bradicardia con una disminución de la frecuencia cardíaca hasta 80 latidos por minuto que no respondió a la ventilación con presión positiva. Un otorrinolaringólogo evaluó con carácter de urgencia la traqueotomía y observó que su posición era apropiada y era permeable. En la auscultación cardíaca inmediatamente después del examen con fibra óptica se observó que el lactante presentaba una actividad eléctrica sin pulso. Se le administró reanimación cardiopulmonar junto con 2 dosis de adrenalina pero no respondió y falleció.

Department of Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Jeffrey Perlman, MB, Department of Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University, 525 East 68 Street, Nueva York, Nueva York 10021, Estados Unidos.

En la autopsia el tubo endotraqueal se encontraba dentro de la tráquea y era permeable. El parénquima pulmonar mostró algunas áreas firmes de consolidación pero el árbol bronquial, pulmonar y los lóbulos pulmonares aparecían normales *in situ*. Se observó una lesión cerebral isquémica crónica, incluido un infarto organizado que afectaba predominantemente a la distribución de la circulación posterior, es decir, el tronco cerebral, tálamo, cerebelo y lóbulo occipital. El cerebro mostraba una atrofia destacada del hemisferio lateral derecho que era aproximadamente la mitad del tamaño del izquierdo. Se observaron infartos organizados en las áreas del bulbo raquídeo, tálamo y lóbulo occipital derecho, compatibles con una lesión isquémica crónica. Las áreas particularmente afectadas incluyeron la oliva inferior derecha y la pirámide. En la oliva inferior contralateral también se observó una gliosis subtotal y una pérdida neuronal.

DISCUSIÓN

El caso del presente informe describe una bradiarritmia mortal aguda en un lactante prematuro ventilado, en ausencia de obstrucción de las vías respiratorias y en el que en la autopsia se demostró una lesión significativa del cerebelo y el tronco cerebral. Postulamos que la lesión cerebelosa y del tronco cerebral podría haber contribuido a la muerte súbita a través de un mecanismo de disfunción autonómica. Se ha documentado que los lactantes prematuros corren un mayor riesgo de muerte súbita comparado con aquellos a término, tanto de forma aislada como en asociación con estados patológicos subyacentes, en particular la displasia broncopulmonar¹. El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) más allá del período neonatal es la causa más frecuente de muerte en los primeros meses de vida aunque su mecanismo sigue siendo en buena parte desconocido. Se han identificado claramente factores de riesgo epidemiológicos, como es dormir en decúbito prono, con colchones blandos y la exposición pre y posnatal al humo de los cigarrillos^{2,3}. Asociaciones menos bien documentadas incluyen temperaturas centrales o medioambientales altas y la sudación profusa^{4,5}. Pese a la extensa investigación, siguen por dilucidar los mecanismos exactos que relacionan estos factores de riesgo con las respuestas fisiológicas adversas que aumentan el riesgo de muerte súbita. Una vía sugerida incluye el desarrollo de apnea del sueño, oclusión de las vías respiratorias y fracaso de las respuestas activadoras⁶. En el caso del presente informe, el lactante era sometido a ventilación mecánica y antes o después de la muerte no se observaron pruebas de obstrucción de las vías respiratorias. Por consiguiente, probablemente la bradicardia mortal aguda con progresión hasta una actividad eléctrica sin pulso sea secundaria a otro mecanismo. Estudios experimentales y clínicos recientes han implicado una alteración del control autonómico como un nuevo mecanismo potencial de muerte súbita. Este concepto de disfunción autonómica procede de los datos de Ledwidge et al obtenidos durante un estudio sobre el sueño en un lactante de 5 meses de edad con antecedentes de acontecimientos agudos recurrentes que suponían una amenaza para la vida⁷. Durante el estudio, el lactante nunca desarrolló apnea, lo que hace que la disfunción de las vías respira-

torias sea una causa improbable de dichos acontecimientos. Más bien, se produjo un fracaso de los mecanismos compensadores del lactante para mantener la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los valores basales cuando durante el sueño profundo su cuerpo cambió desde una posición horizontal hasta otra erguida. Por lo tanto, el lactante desarrolló hipotensión y bradicardia profundas con el cambio de posición, que, en último término, demostró ser mortal. Los registros domiciliarios de otros cinco lactantes que fallecieron súbitamente de SMSL también demostraron una bradicardia súbita más que apnea como acontecimiento final predominante⁸. En adultos con frecuencia se ha descrito disfunción autonómica que se ha atribuido a una respuesta vasomotora periférica inapropiada al cambio de postura. Por lo tanto, en presencia de una disminución del retorno venoso central, la presión arterial continúa disminuyendo sin una taquicardia compensadora, debido a la falta de control vasomotor periférico⁹. Este estado se denomina síncope neurocardiogénico o vasovagal.

En el SMSL una importante área de interés ha sido determinar qué estructuras cerebrales específicas se reclutan para restaurar la respiración o ayudar al organismo a restablecerse de una hipotensión aguda. La activación es el principal mecanismo de la recuperación restableciéndose de inmediato estas funciones, a través de las vías prosencefálicas compensadoras. Para asistir tanto la función respiratoria como la cardíaca, y, en particular, cuando no tiene lugar una activación, otras áreas neurales, en especial en el tronco cerebral y en el cerebelo, parecen asumir este papel. Las pruebas de esta secuencia proceden de los estudios sobre resonancia magnética funcional en individuos sanos y en niños afectados por un síndrome de hipoventilación central congénita, al igual que de registros electrofisiológicos experimentales. De hecho, los datos experimentales sugieren que los mecanismos cerebelosos se reclutan particularmente durante las provocaciones extremas más que durante los procesos reguladores habituales¹⁰⁻¹². Además, los estudios con resonancia magnética funcional han puesto de relieve que las provocaciones ventilatorias y presoras desencadenan cambios significativos en la intensidad de señal regional en áreas de la corteza, hipotálamo, cerebelo y protuberancia¹². Dentro del cerebelo, diversas áreas son más importantes en la regulación y la modulación de la respuesta tanto a los cambios de la presión arterial como de la tensión de oxígeno. En particular, parece ser esencial el núcleo fastigial. Por lo tanto, las lesiones bilaterales en esta región dan lugar a una descompensación mortal tras la reducción de la presión arterial o la apnea en modelos animales¹³. También se ha puesto de relieve que las lesiones en esta área se traducen en una profunda reducción de las respuestas respiratorias, caso de una disminución de la ventilación minuto, volumen corriente, frecuencia respiratoria y actividad máxima diafragmática integrada como respuesta a la hipoxia¹³. Se postula que el núcleo fastigial facilita o desinhibe la respuesta respiratoria a la hipoxia a través de interacciones con las aferencias de los quimiorreceptores periféricos como las del cuerpo carotídeo. Probablemente la respuesta compensadora a los cambios de la presión arterial está mediada a través de la actividad aferente del núcleo olivar inferior. Las aferencias proceden de las células de Purkinje hasta el núcleo fastigial

del cerebelo que, acto seguido, manda impulsos eferentes a las vías simpáticas vestibulares y a las regiones somatomotoras del cerebro¹³⁻¹⁵. La influencia del cerebelo es de particular importancia durante algunos estados vulnerables como el sueño REM, cuando se producen pérdidas de las influencias prosencefálicas descendentes en los mecanismos cardiovasculares y respiratorios del tronco cerebral¹⁶. Kleitman¹⁷ ha demostrado la importancia de la posición corporal y del control del sistema nervioso autónomo para mantener la homeostasia durante el sueño.

El caso descrito en el presente informe demuestra anomalías destacadas en las áreas que se han implicado como decisivas para la modulación cerebelosa del control cardiovascular. Las áreas afectadas clave incluyeron tanto la oliva izquierda como derecha mostrando un lado un infarto organizativo y el área contralateral una gliosis subtotal y una pérdida neuronal. La oliva inferior suministra importantes aferencias al cerebelo. En algunos lactantes que han fallecido de SMSL los informes de la autopsia también han demostrado una gliosis significativa en particular en la oliva inferior¹⁸. Además, los casos de disfunción respiratoria profunda o apnea congénita se han relacionado con una hipoplasia de la oliva inferior¹⁹. Por último, los estudios clínicos y neuropatológicos efectuados en cinco lactantes han sugerido una relación entre los infartos del tronco cerebral y cerebelosos y las anomalías del control respiratorio durante los primeros meses de vida que dieron lugar a muerte súbita²⁰. Es posible que en el caso descrito en el presente informe un acontecimiento simple como el cambio de posición del paciente para la aspiración hubiera desencadenado un acontecimiento cardiovascular con bradicardia que el lactante no pudo compensar debido a la profunda lesión cerebelosa/del tronco cerebral.

La importancia potencial de estas observaciones por lo que respecta a lactantes de muy bajo peso al nacer procede del reconocimiento reciente de la vulnerabilidad del cerebelo a la hipoxia y la isquemia. Por lo tanto, la resonancia magnética efectuada a término antes del alta en un lactante de muy bajo peso al nacer demuestra un menor volumen cerebeloso, comparado con lactantes de control a término, al igual que infarto y hemorragia a distancia en algunos lactantes²¹. Resulta tentador postular que la lesión cerebelosa en evolución podría contribuir a los episodios de desaturación repetidos, agudos y, con frecuencia, no provocados, al igual que a la bradicardia observada en un sustancial número de lactantes prematuros ventilados, como en el caso descrito en el presente informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW Jr. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1982;69:301-4.
2. Ponsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang YG. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with the prone position. *N Engl J Med*. 1993;329:377-82.
3. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993 – 5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential enquiry into stillbirths and deaths regional coordinators and researchers. *BMJ*. 1996;313:195-8.
4. Fleming PJ, Levine MR, Azaz Y, Wigfield R, Stewart AJ. The interactions between thermoregulation and the control of respiration in infants: possible relationship to sudden infant death. *Acta Paediatr Suppl*. 1993;82(suppl 389):57-9.
5. Kahn A, Groswasser J, Rebuffat E, et al. Sleep and cardiorespiratory characteristics of infant victims of sudden death: a prospective case-control study. *Sleep*. 1992;15:287-92.
6. Harper R, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic mechanisms: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol*. 2000;119:123-32.
7. Ledwidge M, Fox G, Mathews T. Neurocardiogenic syncope: a model for SIDS. *Arch Dis Child*. 1998;78:481-543.
8. Meny RG, Carroll JL, Carbone MT, Kelly DH. Cardiorespiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home. *Pediatrics*. 1994;93:43-9.
9. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986;1(8494):1352-5.
10. Harper R. Sudden infant death syndrome: a failure of compensatory cerebellar mechanisms? *Pediatr Res*. 2000;48:140-2.
11. Harper RM, Gozal D, Bandler R, Spriggs D, Lee J, Alger J. Regional brain activation in humans during respiratory and blood pressure challenges. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25:483-6.
12. Harper RM, Bandler R, Spriggs D, Alger JR. Lateralized and widespread brain activation during transient blood pressure regulation revealed by magnetic resonance imaging. *J Comp Neurol*. 2000;417:195-204.
13. Xu F, Owen J, Frasier DT. Hypoxic respiratory responses attenuated by ablation of the cerebellum or fastigial nuclei. *J Appl Physiol*. 1995;79:1181-9.
14. Yates BJ. Vestibular influences on the autonomic nervous system: new directions in vestibular research. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;781:458-73.
15. Chong A, Murphy N, Mathews T. Effect of prone sleeping on circulatory control in infants. *Arch Dis Child*. 2000;82:253-6.
16. Sahni R, Schulze KF, Kashyap S, Ohira-Kist K, Myers MM, Fifer WP. Body position, sleep states, and cardiorespiratory activity in developing low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 1999;54:197-206.
17. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1987. p. 1-552.
18. Harper RM, Woo MA, Alger JR. Visualization of sleep influences on cerebellar and brainstem cardiac and respiratory control mechanisms. *Brain Res Bull*. 2000;53:125-31.
19. Cortez SC, Kinney HC. Brainstem tegmental necrosis and olivary hypoplasia: a lethal entity associated with congenital apnea. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:841-9.
20. Takashima S, Becker LE. Relationship between abnormal respiratory control and perinatal brainstem and cerebellar infarctions. *Pediatr Neurol*. 1989;5:211-5.
21. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*. 2005;115:688-95.