

La estimulación olfativa previene la apnea en los recién nacidos prematuros

Luc Marlier, PhD^a, Christophe Gaugler MD^b, y Jean Messer, MD^b

OBJETIVO: El tratamiento actual de la apnea de la prematuridad consiste en metilxantinas y doxapram, pero no es totalmente eficaz y suele presentar efectos secundarios indeseables. El presente estudio examina si la exposición a un olor que se sabe que modula la frecuencia respiratoria del recién nacido puede reducir la frecuencia de los episodios apneicos.

MÉTODO: Catorce neonatos pretérmino, de 24-28 semanas de edad gestacional al nacer y con apnea recurrente pese al tratamiento con cafeína y doxapram, fueron expuestos a un olor agradable, difundido durante 24 h en la incubadora. La eficacia del tratamiento olfativo se evaluó comparando la frecuencia y la gravedad de las apneas observadas durante el día de la administración del olor con las del día anterior (inicial) y las del día posterior (control tras el tratamiento). La definición de apnea fue el cese completo de movimientos respiratorios > 20 s o de menor duración asociado con hipoxia o bradicardia.

RESULTADOS: Se observó una disminución del 36% en las apneas de cualquier tipo, encontrada en 12/14 recién nacidos. Las apneas sin bradicardia disminuyeron (44%) durante el día de administración de olor, y esta disminución afectó a todos los recién nacidos. La frecuencia de la apnea con bradicardia moderada (frecuencia cardíaca, entre 70 y 90 lat/min) se mantuvo, mientras que la frecuencia de la apnea asociada con bradicardia intensa (frecuencia cardíaca < 70 lat/min) disminuyó claramente (45%), y afectó a todos los recién nacidos. No se observaron efectos secundarios.

CONCLUSIÓN: La introducción de un olor agradable en la incubadora tiene valor terapéutico en el tratamiento de las apneas que no responden a cafeína y doxapram.

La apnea recurrente es habitual en los recién nacidos prematuros, especialmente los de menor edad gestacional. Afecta a cerca del 80% de los neonatos con menos de 30 semanas de gestación¹. Los factores causales son la inmadurez de los sistemas neurológico y respiratorio,

la menor respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia y las dificultades del control respiratorio central². Estos ceses de la respiración pueden desembocar en hipoxemia y bradicardia^{3,4}, por lo que aumentan el riesgo de lesión cerebral, como atestiguan varios estudios que muestran notorias disminuciones de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y de la oxigenación cerebral durante los episodios apneicos⁵⁻⁹.

Desde los años setenta, el tratamiento de elección de la apnea de la inmadurez ha sido la terapéutica farmacológica con metilxantinas (teofilina y cafeína), cuya eficiencia en la prevención de las apneas ha sido demostrada¹⁰⁻¹². Más recientemente se utiliza doxapram, un agente analéptico y potente estimulante respiratorio, en el control de las apneas que no responden a las metilxantinas aisladas¹³⁻¹⁵. Sin embargo, ninguna de estas sustancias parece ser totalmente eficaz, tanto en la administración aislada como conjunta. Algunos neonatos tratados siguen presentando frecuentes episodios de apnea y pueden necesitar de técnicas ventilatorias más vigorosas como la presión positiva continua nasal en las vías respiratorias o la ventilación mecánica¹³. Además, los recién nacidos tratados han presentado varios efectos secundarios desagradables como hiperactividad, irritabilidad, alteración de la organización del sueño, taquicardia y alteraciones metabólicas, gastrointestinales y urinarias^{13,15-17}. También se sospecha que la cafeína reduce el flujo sanguíneo cerebral¹⁸ y doxapram aumenta la tensión arterial, lo que eleva el riesgo de hemorragia cerebral^{14,19}. Por tanto, es clara la necesidad de realizar nuevos estudios en busca de un tratamiento más eficaz con menos efectos secundarios.

Durante una investigación de la capacidad de los recién nacidos prematuros para detectar y distinguir los olores, observamos la modulación de la frecuencia respiratoria (FR) del neonato según el valor hedonístico de los olores. Los olores agradables provocaban respuestas de aumento, mientras que los olores desagradables producían respuestas de disminución²⁰. Además, la capacidad de los olores para modificar la FR parecía especialmente eficaz durante el sueño activo²¹, un estado del sueño durante el que las apneas tienen más probabilidades de producirse^{22,23}. Por ello, nos interesó verificar si el efecto estimulante de un olor agradable podría contrarrestar (al menos en parte) la disminución respiratoria observada durante los episodios apneicos. Por razones éticas éramos reacios a sustituir el tratamiento farmacológico

^aCentre National de la Recherche Scientifique, UMR 5170, Estrasburgo, Francia. ^bCentre Hospitalier Régional Universitaire de Huteupierre, Pédiatrie 2, Estrasburgo, Francia.

lógico aplicado a los recién nacidos prematuros afectos de apneas por un tratamiento olfativo cuya eficacia aún no había sido demostrada. Por ello, decidimos examinar, en primer lugar, el efecto de la exposición al olor sobre las apneas que no respondieron a las sustancias farmacológicas tradicionales, evitando así una intervención sobre el tratamiento actual. Más exactamente, estudiamos si la introducción de un olor agradable suave en la incubadora fue beneficioso para los recién nacidos que seguían sufriendo episodios apnéicos pese a recibir tratamiento con cafeína y doxapram.

MÉTODOS

Recién nacidos

Las mediciones se realizaron sobre 14 neonatos prematuros (7 niñas) en la unidad de cuidados intensivos neonatales del University Hospital de Estrasburgo (Alsacia, Francia). Todos los recién nacidos mostraban apneas centrales recurrentes que no respondieron al tratamiento con cafeína y doxapram. La cafeína se administró por vía enteral (5 mg/kg/día; $n = 14$) y doxapram por vía enteral (30 mg/kg/día; $n = 10$) o mediante infusión intravenosa continua (12-30 mg/kg/día; $n = 4$). Este tratamiento farmacológico se mantuvo en todos los sujetos durante el estudio. Sólo se diagnosticó apnea central tras descartar causas distintas de la inmadurez (p. ej., infecciones, anemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipertermia o hipotermia). La ausencia de alteraciones respiratorias se confirmó radiológicamente; la de conducto arterial persistente, mediante ecocardiografía, y la de hemorragia intraventricular superior al grado 1 y de leucomalacia periventricular, por la ecografía cerebral. Los recién nacidos tampoco tuvieron complicaciones mayores (p. ej., anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, y alteraciones cardiovasculares o cerebrales); no estaban sometidos a presión positiva continua en las vías respiratorias, y su estado clínico era estable (durante al menos 48 h antes de la inclusión). Su edad gestacional osciló entre 24 y 28 semanas (media = 26,5 semanas); su peso al nacimiento, entre 815 y 1.680 g (media = 1.169 g), y su edad posnatal, entre 11 y 33 días (media = 22,4 días). Según las normas éticas, se informó a los padres, que tuvieron que otorgar su consentimiento por escrito.

Procedimiento

Dadas la gran variabilidad de la incidencia y la gravedad de los episodios apnéicos entre los pacientes, utilizamos un protocolo en el que cada recién nacido fue considerado su propio control. El estudio fue realizado durante 3 períodos consecutivos de 24 h. El día 1 sirvió para obtener los valores iniciales. La aromatización de la incubadora se aplicó durante el día 2. Finalmente, para garantizar que los eventuales cambios de respuesta no fueran debidos a procesos de maduración rápida, se realizó una observación con intervención experimental durante el tercer día. Durante los 3 días de la revisión, los recién nacidos permanecieron en decúbito supino en la incubadora (8000 SC, Dräger Technology) con monitorización continua. La frecuencia cardíaca (FC) y la FR fueron registradas con un monitor Viridia (V24C, Agilent Technology). La saturación de oxígeno (SatO_2) se midió con un oxímetro de pulso. Los cuidadores no recibieron pautas específicas sobre el tratamiento de la apnea. Según la norma habitual, los cuidadores debían ofrecer una suave estimulación táctil al recién nacido si la apnea no se resolvía de forma espontánea. Si el número de estas intervenciones superaba 3 por hora, se ofrecía ayuda ventilatoria mecánica (CPAP). Los hábitos de enfermería, el método y el ritmo de alimentación se mantuvieron constantes durante toda la duración del estudio. La temperatura (media \pm desviación estándar [DE], $30,4 \pm 0,4$ °C), la ventilación ($7,3 \pm 0,7$ l/min) y la higrometría ($78,7 \pm 6,5\%$) del ambiente interno de la incubadora pudieron variar ligeramente de un recién nacido a otro, pero se procuró mantenerlas constantes en cada sujeto durante el estudio. Seis recién nacidos se beneficiaron del contacto piel con piel de la madre (duración, 1 a 1,5 h diarias). En

estos casos se pidió a la madre que realizara su contacto diario a la misma hora y con la misma duración.

Tras un día de observación sin intervención experimental (período inicial), se introdujo el estímulo olfativo en la incubadora. Mediante una pipeta se aplicaron 15 gotas de solución saturada de vainilla (Aldrich, Fallavier, Francia) a la periferia de la sábana del recién nacido (40×60 cm, algodón 100%). Se optó por el olor de la vainilla porque estudios anteriores informaron de respuestas fisiológicas y faciales fidedignas en los neonatos prematuros^{20,24} y porque este aroma fue apreciado como hedonísticamente agradable por recién nacidos prematuros de la misma edad gestacional²⁵. Dado que el aire de la incubadora se renueva continuamente, realizamos pruebas piloto para encontrar el mejor procedimiento para mantener la intensidad de la estimulación lo más constante posible durante el período de 24 h. Finalmente observamos que 15 gotas al inicio de la sesión y una segunda dosis de 15 gotas a las 12 h conseguían el mejor resultado. Durante el período de estimulación, la nariz adulta pudo percibir un ligero y persistente olor a vainilla. Dada la probabilidad de que el personal de enfermería detectase la presencia del estímulo se ofreció información sobre la introducción de un olor en la incubadora, aunque se tuvo mucho cuidado en no informar al personal del objetivo del estudio, específicamente en la atención sobre la apnea. Al finalizar el tratamiento olfativo se retiró la sábana aromatizada, se lavó y se ventiloó toda la incubadora, y se colocó una sábana limpia. Durante el tercer día de observación no hubo intervención experimental. El comité de ética local aprobó el presente protocolo (Alsace n.º 1, acuerdo n.º 02/120).

Clasificación de la apnea y análisis de los datos

De acuerdo con lo habitual^{2,9}, la definición de apnea central fue el cese completo de los movimientos respiratorios > 20 s, o de menor duración asociado con hipoxia (SatO_2 en la sangre $< 88\%$) o bradicardia (FC < 90 lat/min). Los episodios apnéicos asociados con bradicardia se clasificaron en 2 grupos. La definición de apnea con bradicardia moderada fue el cese de la respiración seguido de una disminución de la FC entre 70 y 90 lat/min. La apnea asociada con bradicardia intensa mostró una disminución de FC a menos de 70 lat/min. Durante el estudio se registró la FC, la FR y la SatO_2 . Cuando la FC < 90 lat/min, la FR < 20 por minuto o $\text{SatO}_2 < 88\%$, se registraron en papel estas 3 señales (y sonó una alarma). La frecuencia, la duración y la gravedad de los episodios apnéicos se tomaron de los registros impresos. Para que 2 episodios apnéicos fueran considerados independientes y codificados como distintos, se fijó un intervalo mínimo de 2 min. Dos codificadores (C.G., J.M.), expertos en lectura de datos respiratorios y cegados durante la codificación, calificaron por separado todos los registros. La fiabilidad intercalificador de las mediciones se calculó según el porcentaje de concordancia entre los 2 calificadores respecto a cada categoría de apnea. Todas las correlaciones fueron $> 0,92$. En caso de discordancia se volvió a examinar cada caso y se tomó una decisión conjunta.

Análisis estadístico

Para verificar si se produjo un cambio significativo de la frecuencia de apnea durante los 3 días del estudio, se calculó el análisis de la varianza de mediciones de repeticiones, en el que el factor intrasujeto fue el día de observación. De advertirse un cambio, estudiamos específicamente la hipótesis de una reducción del número de apneas sólo durante el tratamiento olfativo (día 2 comparado con los días 1 y 3) mediante el método de contrastes²⁶. De confirmarse nuestra hipótesis, estudiamos su potencia por el porcentaje de la varianza total que pudo explicarse por el efecto previsto. Un porcentaje elevado se consideró señal de un fuerte impacto del tratamiento olfativo sobre la frecuencia de la apnea. Finalmente, para examinar las respuestas individuales a la exposición al olor, se comparó (mediante el test de la χ^2) el número de recién nacidos que mostraron una reducción del número de apneas con el de neonatos que mantuvieron o aumentaron el número de apneas (día 2 comparado con día 1). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los tratamientos estadísticos se realizaron con el programa SAS/STAT 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, Estados Unidos).

TABLA 1. Número de episodios apneicos durante el día anterior, el de tratamiento olfativo y el día posterior, según el tipo de apnea, en los 14 neonatos prematuros

N.º de los sujetos	N.º total de episodios			Apnea sin bradicardia			Apnea con bradicardia moderada			Apnea con bradicardia intensa		
	Antes	Durante	Después	Antes	Durante	Después	Antes	Durante	Después	Antes	Durante	Después
1	24	17	23	6	3	5	8	12	13	10	2	5
2	54	22	29	21	2	9	17	14	12	16	6	8
3	16	16	18	8	5	8	1	7	7	7	4	3
4	22	14	18	6	2	4	3	0	3	13	12	11
5	24	12	17	14	9	13	10	3	4	0	0	0
6	73	61	91	22	18	28	32	27	42	19	16	21
7	10	11	34	4	3	31	3	7	3	3	1	0
8	14	7	24	6	2	14	7	5	7	1	0	3
9	22	9	10	15	3	6	4	5	3	3	1	1
10	6	1	5	1	0	4	2	1	1	3	0	0
11	48	39	52	13	8	8	8	13	8	27	18	36
12	85	64	81	68	56	68	15	8	11	2	0	2
13	26	16	24	12	7	15	5	6	8	9	3	1
14	62	22	39	54	22	36	6	0	1	2	0	2
Media	34,7	22,2± 18,5	33,2	17,9	10	17,8	8,6	7,9	8,8	8,2	4,5	6,6
± DE	± 24,1		± 24,4	± 18,8	± 14,7	± 17,8	± 7,9	± 7,0	± 10,0	± 7,7	± 6,0	± 9,8

DE: desviación estándar.

RESULTADOS

Los 14 recién nacidos incluidos completaron el estudio, y ninguno de ellos necesitó ayuda ventilatoria mecánica. La eficiencia del tratamiento olfativo se juzgó por la frecuencia y la gravedad de las apneas observadas.

Frecuencia de apnea sin distinción de tipo

Al considerar la totalidad de apneas se observó una disminución de la frecuencia durante la exposición al olor. La cifra media de episodios (véanse las desviaciones estándar en la tabla 1) disminuyó desde 34,7 (día anterior a la aplicación del olor) a 22,2 (día de la aplicación del olor), lo que significa una disminución del 36% (fig. 1). Tras finalizar la aplicación del olor, la frecuencia media de la apnea regresó al valor inicial (33,2). La diferencia entre los 3 días de estudio fue muy significativa ($F[2, 26] = 10,06$; $p < 0,001$). Lo que es más interesante, el método de contrastes confirmó el efecto previsto de una reducción de episodios apneicos sólo durante el día de aplicación del olor ($F[1, 26] = 19,87$; $p < 0,001$). Además, el efecto previsto pudo explicar el 98,9% de la varianza. Al considerar los datos individuales, 12 de los 14 recién nacidos mostraron una reducción del número de episodios apneicos (tabla 1), proporción significativamente distinta a la proporción prevista por el azar ($\chi = 7,14$; $p < 0,01$). En conjunto, estos resultados indican que la presencia de vainilla en la incubadora reduce significativamente la frecuencia de episodios apneicos.

Frecuencia de apneas sin bradicardia

La exposición al olor modificó particularmente el número de apneas > 20 s, o de menor duración asociada con hipoxia pero sin bradicardia. Se observó una disminución del 44% (fig. 1). Desde una media de 17,9 episodios apneicos registrados el día anterior a la aplicación de olor, el número disminuyó bruscamente a 10 en el día de aplicación de olor, para recuperar el valor inicial (17,8) tras la retirada de la estimulación. Esta variación

fue significativa ($F[2, 26] = 7,26$; $p < 0,01$) y siguió la curva prevista caracterizada por una disminución significativa sólo durante la exposición al olor ($F[1, 26] = 14,51$; $p < 0,001$). El efecto previsto explicó el 99,9% de la varianza. Todos los recién nacidos se beneficiaron de una reducción del número de episodios apneicos durante la exposición al olor (tabla 1).

Frecuencia de apneas con bradicardia moderada

No se observó una diferencia significativa de la frecuencia de apneas seguidas de una disminución de la frecuencia cardíaca comprendida entre 70 y 90 lat/min entre los días anterior, de aplicación de olor y posterior (8,6, 7,9 y 8,8 durante los días 1, 2 y 3, respectivamente; fig. 1). Al considerar los datos individuales, también se observaron unos resultados mitigados. Sólo 8 de los 14 recién nacidos parecieron beneficiarse de la estimulación olfativa (tabla 1), proporción que no fue significativamente distinta de la proporción obtenida por azar.

Frecuencia de apneas con bradicardia intensa

La media inicial de apneas asociadas con bradicardia intensa (frecuencia cardíaca < 70 lat/min) en todo el grupo fue 8,2. El día en que se aromatizó la incubadora, la frecuencia de apneas disminuyó a 4,5, lo que significa una reducción intensa, del 45% (fig. 1). El día siguiente a la aplicación del olor la media registrada fue de 6,6. Esta variación del número de episodios apneicos durante los 3 días fue significativa ($F[2, 26] = 5,39$; $p = 0,01$). Se confirmó la hipótesis de una significativa disminución del número de apneas sólo durante el día aromatizado, comparado con los días 1 y 3 ($F[1, 26] = 8,87$; $p < 0,01$), y el efecto previsto explicó en gran medida el porcentaje de la varianza (82,2%). Este efecto alcanzó a todos los recién nacidos menos uno, que no mostró bradicardia intensa durante los 3 días de la revisión (tabla 1; $\chi = 10,29$; $p = 0,001$). Así, la aromatización de la incubadora reduce significativamente el número de apneas asociadas con bradicardia intensa.

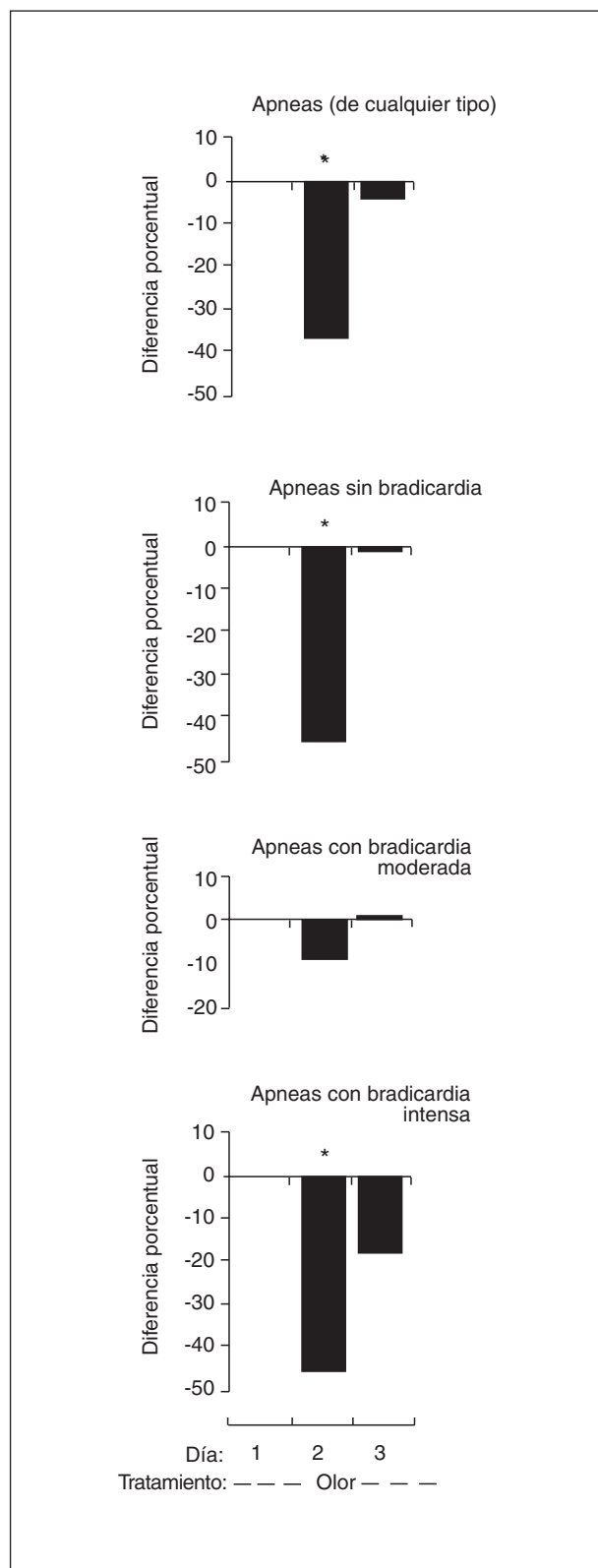


Fig. 1. Diferencia porcentual media en el número de episodios apneicos durante (día 2) y después (día 3) del tratamiento olfativo, comparado con la situación inicial (día 1), según el tipo de apnea en 14 neonatos prematuros. * $p < 0,05$, indica diferencia significativa con el día 1 (inicial).

Efectos secundarios

No se observaron efectos secundarios en ninguno de los pacientes. La ganancia ponderal diaria se mantuvo durante el estudio. Las frecuencias respiratoria y cardíaca diarias parecieron estables, con la incubadora aromatizada o no (media \pm DE de la frecuencia respiratoria diaria: $44,4 \pm 4,4$; $43,3 \pm 3,3$; $43,3 \pm 4$ por minuto; de la frecuencia cardíaca diaria: $148,2 \pm 11,9$; $146,9 \pm 12$; $147,3 \pm 12,1$ lat/min; en los días 1, 2 y 3, respectivamente). La exposición al olor no pareció modificar la tolerancia gastrointestinal, ya que no se observaron retenciones gástricas ni regurgitaciones. Finalmente, el personal de enfermería no observó alteraciones del comportamiento de los recién nacidos durante el estudio, como excitabilidad o aumento de actividad.

DISCUSIÓN

El presente estudio abordó si la exposición a un olor agradable en la incubadora puede reducir la frecuencia de las apneas del neonato prematuro que no responden a la cafeína y el doxapram. Nuestros resultados indican que la exposición al olor desemboca en una clara disminución de la incidencia de apneas. Esta reducción alcanzó el 44% de las apneas sin bradicardia y el 45% de las apneas con bradicardia intensa. La inspección de los datos individuales reveló que esta disminución fue muy constante en los sujetos. Aparentemente, la exposición al olor no modificó las apneas asociadas con bradicardia moderada. Sin embargo, una sustancial proporción de sujetos (8/14, 57%) mostró una reducción del número de apneas con bradicardia moderada (en este subgrupo, la reducción llegó al 37%), lo que sugiere que la exposición al olor también pudo modificar esta categoría de apnea. Además, no se excluye que el tratamiento olfativo también modifique la *intensidad* de la bradicardia, de forma que la disminución de la bradicardia intensa podría aumentar la cantidad de bradicardia moderada o, en nuestro caso, mantener estable la frecuencia a causa de una posible reducción simultánea del número de bradicardias moderadas. Que 6 recién nacidos que no disminuyeron la frecuencia de bradicardia moderada expresaran una potente reducción (51%) del número de bradicardias intensas apoya esta posibilidad. Así, pese a las apneas con bradicardia moderada, los resultados de nuestro estudio demuestran que la introducción de un olor agradable en la incubadora es de valor terapéutico en el tratamiento de las apneas que no responden a la cafeína y el doxapram.

En los años recientes, un número cada vez mayor de estudios ha subrayado los efectos de los olores ambientales sobre el estado psicológico²⁷⁻²⁹ y fisiológico³⁰⁻³² en los adultos. Varios estudios han informado también de variaciones fisiológicas durante la inhalación de olores, tanto en recién nacidos a término^{24,33,34} como, más recientemente, en prematuros^{20,24,35,36}. Pero la relevancia específica del olfato en la modificación positiva de la salud ha sido poco demostrada³⁷. En un caso de epilepsia del lóbulo temporal se informó de la inhibición de las convulsiones por la exposición a olores desagradables³⁸. De forma similar, se observó que

un potente estímulo olfativo o la aplicación de amoníaco pudieron detener, en ocasiones, las crisis epilépticas³⁹. Sin embargo, los efectos observados en estos estudios son, muy probablemente, consecuencia de la estimulación del trigémino, y no exclusivamente olfatoria, y es probable que los pacientes respondan más a la irritación producida por el olor que a la sensación olfatoria. Así pues, es dudoso que un estímulo olfatorio exclusivo pueda desempeñar un papel en la curación o en la prevención de las enfermedades fisiológicas. La reducción del número de apneas durante la exposición a vainilla, estímulo que carece de componente de estimulación del trigémino, en especial a una concentración baja como la utilizada en nuestro estudio, podría suponer la primera prueba de la potencia de que un estímulo olfativo ejerce un efecto beneficioso significativo sobre la salud.

Hasta ahora no podemos explicar por completo la eficacia de la exposición a vainilla en estos casos de fracaso relativo de cafeína y doxapram. Proponemos 2 hipótesis, que no son mutuamente excluyentes. En primer lugar, es posible que la vainilla posea propiedades farmacológicas y, por ello, efectos directos o indirectos sobre los centros respiratorios. La capacidad de absorción de la mucosa nasal es conocida desde hace décadas⁴⁰; los compuestos químicos pueden atravesar la mucosa nasal, penetrar en la corriente sanguínea a través de canales micropapilares y, finalmente, alcanzar las estructuras cerebrales⁴¹. Más recientemente se ha demostrado que las células neurorreceptoras olfatorias también pueden captar partículas o virus y transportarlos a lo largo de los axones a los bulbos olfativos y, de allí, a estructuras más centrales⁴². Hasta ahora no se han identificado los posibles mecanismos de acción de la vainilla, pero podría ser una de estas rutas, o ambas. Es interesante observar que dosis menores de sustancias farmacológicas suelen ser suficientes cuando se administran por la vía olfativa, en comparación con la vía intravenosa o la enteral⁴¹. Esto indica que la vía olfativa puede ser un camino más directo hacia los centros cerebrales que las vías más tradicionales utilizadas por los médicos y que se debe explorar más detenidamente en el futuro.

La segunda explicación es que la mera presencia de un olor agradable en el ambiente puede ayudar al sujeto a regular sus estados psicológicos y fisiológicos. Varias observaciones apoyan esta posibilidad. Por ejemplo, la exposición del recién nacido a término a olores maternos o familiares puede conseguir una reducción de la duración del llanto⁴³⁻⁴⁵. A la inversa, los recién nacidos a término con un grado de activación demasiado escaso antes de una toma aumentan sus movimientos corporales, cefálicos y de búsqueda al presentarles olores lácteos⁴⁶⁻⁴⁸. Del mismo modo, se sugirió que los recién nacidos pretérmino que recibieron estimulación táctil oral con una torunda con sabor a limón tendieron a restaurar una frecuencia respiratoria adecuada tras una pausa respiratoria⁴⁹. En conjunto, estos datos indican que la presentación de olores agradables o familiares (solos o asociados con otras estimulaciones) puede ser de utilidad clínica en los sujetos que presentan dificultades de adaptación al ayudarles a restablecer un estado adecuado de activación. En este contexto, la aromatización de la incubadora puede representar un interés particular para los recién nacidos prematuros. En primer lugar, como los

estudios han demostrado que los neonatos prematuros puntúan poco en las mediciones de la autorregulación y de la regulación autónoma, e incluso peor que los recién nacidos a término^{50,51}. En segundo lugar, como los recién nacidos prematuros pasan las primeras semanas o meses de su vida en un ambiente que es, por naturaleza, de mayor estrés (por la estimulación excesiva, la frecuente manipulación, los procedimientos dolorosos y la separación de la madre) que el medio intrauterino⁵². Así, los olores ambientales agradables y familiares pueden representar un medio interesante para facilitar la adaptación fisiológica del neonato prematuro a su ambiente inicial.

Como las apneas de la prematuridad se producen principalmente durante el sueño activo, no se puede excluir que el olor ambiental tenga una eficacia especial sobre la calidad del sueño de los recién nacidos. No obstante, por la ausencia de indicadores claros de los estados de sueño/vigilia durante este estudio preliminar, no podemos ofrecer más detalles sobre este posible efecto. Para ello necesitamos más exploraciones que examinen el impacto de un ambiente aromatizado sobre la organización del sueño, especialmente para verificar que el beneficio observado no se debe a una relativa privación del sueño activo.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, como nuestros pacientes fueron escogidos selectivamente por un fracaso relativo de cafeína y doxapram, no podemos comentar la eficacia global de vainilla en la apnea de la prematuridad. En la actualidad se realiza un estudio para verificar si el tratamiento con vainilla podría ser beneficioso en una mayor muestra de sujetos. En segundo lugar, como la vainilla no fue el único estímulo utilizado en nuestro estudio, no pudimos establecer la contribución relativa específica de la vainilla y la imputable únicamente a la presencia de un olor agradable en la incubadora. A este respecto, queda por analizar el efecto de aromas cualitativamente distintos sobre la incidencia de apnea. Finalmente, el efecto del olor ambiental sobre la incidencia de episodios apneicos sólo se investigó durante un período de 24 h. Queda por examinar el impacto de una duración menor o mayor.

La aparente ausencia de efectos secundarios indeseables indica que el tratamiento olfativo posee un buen margen de seguridad. No obstante, se deben volver a examinar los posibles efectos secundarios, especialmente si se consideran períodos más prolongados de exposición al olor.

CONCLUSIONES

Creemos que la práctica de aromatizar las incubadoras con olores agradables (para los recién nacidos) no debe descartarse *a priori*. Además, puede ser una ayuda útil para los recién nacidos prematuros que siguen padeciendo episodios apneicos pese al tratamiento con cafeína y doxapram. Los nuevos experimentos con seguimiento a largo plazo de los sujetos son de importancia crucial para especificar la utilidad y los efectos secundarios de la exposición a los olores ambientales. Según nuestros resultados, creemos que se debe explorar este nuevo abordaje.

AGRADECIMIENTO

Estamos especialmente agradecidos a los padres que aceptaron participar en el estudio, al personal médico del hospital por su paciencia, a los Dres. Tao Jiang por su ayuda material, Dominique Valentin por su apoyo estadístico, André Holley y Benoist Schaal por sus útiles comentarios sobre este estudio, y a B. Bradford y S.A. Parke por sus útiles ideas y comentarios sobre un borrador anterior. Esta investigación fue financiada por el Ministerio de Salud francés (programa PHRC).

BIBLIOGRAFÍA

- Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J*. 1981;17:273-6.
- Miller MJ, Martin RJ. Apnea of prematurity. *Clin Perinatol*. 1992;19:798-808.
- Henderson-Smart DJ, Butcher-Puech MC, Edwards DA. Incidence and mechanism of bradycardia during apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1986;61:227-32.
- Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: does it matter? *J Pediatr*. 1998;132:758-9.
- Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics*. 1985;76:333-8.
- Livera LN, Spencer SA, Thorniley MS, Wickramasinghe YA, Rolfe P. Effects of hypoxaemia and bradycardia on neonatal cerebral haemodynamics. *Arch Dis Child*. 1991;66:376-80.
- Ramanathan R, Corwin M, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *J Am Med Assoc*. 2001;285:2199-207.
- Payer C, Urlesberger B, Pauer M, Müller W. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev*. 2003;25:25-31.
- Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol*. 2004;9:205-11.
- Lucey JF. The xanthine treatment of apnea of prematurity. *Pediatrics*. 1975;55:584-6.
- Bairam A, Boutroy M-J, Badonnel Y, Vert P. Theophylline versus caffeine: comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. *J Pediatr*. 1987;110:636-9.
- Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy*. 2000;20:644-52.
- Alpan G, Eyal F, Sagi E, Springer C, Patz D, Goder K. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. *J Pediatr*. 1984;104:634-7.
- Sagi E, Eyal F, Alpan G, Patz D, Arad I. Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline. *Arch Dis Child*. 1984;59:281-3.
- Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, Barton J. Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr*. 1986;108:125-9.
- Gerhardt T, McCarthy J, Bancalari E. Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea. *Pediatrics*. 1979;63:537-42.
- Tay-Uyboco J, Kwiatowski K, Cates DB, Hasan SU, Rigatto H. Clinical and physiological responses to prolonged nasogastric administration of doxapram for apnea of prematurity. *Biol Neonate*. 1991;59:190-200.
- Hoecker C, Nell M, Poeschl J, Beedgen B, Linderkamp O. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;105:784-7.
- Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both G, Jamali F, Coutts RT. Dose-response relationship of doxapram in the therapy for refractory idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics*. 1987;80:22-7.
- Marlier L, Schaal B, Gaugler C, Messer J. Olfaction in premature human newborns: detection and discrimination abilities two months before gestational term. *Chem Signals*. 2001;9:205-9.
- Marlier L, Gaugler C, Soussignan R, Schaal B, Messer J. Premature newborns differentiate the affective value of odours during sleep. *Journal Matern-Foetal Neonat Med*. 2002;11 Supl 1:64.
- Gariel M, Albani M, Schulte FJ. Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics*. 1976;57:142-7.
- Lehtonen L, Martin RJ. Ontogeny of sleep and awake states in relation to breathing in preterm infants. *Semin Neonatol*. 2004;9:229-38.
- Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, Alléman E, Bullinger A, Lequien P. Olfactory familiarization and discrimination in preterm and full-term newborns. *Infancy*. 2002;3:53-75.
- Marlier L, Gaugler C, Soussignan R, Schaal B, Messer J. Early discrimination of odour hedonics in preterm newborns. *Chem Senses*. 2003;28:74.
- Keppel G. Design and analysis, a researcher's handbook. Prentice-Hall, NJ; 1973.
- Ludvigson HW, Rottman TR. Effects of ambient odors of lavender and cloves on cognition, memory, affect and mood. *Chem Senses*. 1989;14:525-36.
- Knasko SC, Gilbert AN, Sabini J. Emotional state, physical well-being, and performance in the presence of feigned ambient odor. *J Appl Soc Psychol*. 1990;20:1345-57.
- Knasko SC. Ambient odor's effect on creativity, mood, and perceived health. *Chem Senses*. 1992;17:27-35.
- Brauchli P, Rüegg PB, Etzweiler F, Zeier H. Electrocutaneous and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor. *Chem Senses*. 1995;20:505-15.
- Alaoui-Ismaïli O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem Senses*. 1997;22:237-248.
- Bensafi M, Rouby C, Fragnet V, Bertrand B, Vigoroux M, Holley A. Influence of affective and cognitive judgments on autonomic parameters during inhalation of pleasant and unpleasant odors in humans. *Neurosci Lett*. 2002;319:162-6.
- Soussignan R, Schaal B, Marlier L, Jiang T. Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors. *Physiol Behav*. 1997;62:745-58.
- Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist LL, Serra G, Lagercrantz H. Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res*. 2000;48:18-23.
- VanReempts PJ, Wouters A, DeCock W, VanAcker KJ. Stress responses to tilting and odor stimulus in preterm neonates after intrauterine conditions associated with chronic stress. *Physiol Behav*. 1997;61:419-24.
- Bartocci M, Winberg J, Papendieck G, Mustica T, Serra G, Lagercrantz H. Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res*. 2001;50:324-30.
- Martin GN. Olfactory remediation: current evidence and possible applications. *Soc Sci Med*. 1996;43:63-73.
- Ionasescu V. The relationship between olfactory and vestibular sensory impulse and temporal epilepsy. *Acta Psych Neurol*. 1961;36:415-20.
- Efron R. The effect of olfactory stimuli in arresting uncinate fits. *Brain*. 1956;79:267-81.
- Fox AW. Pharmaceuticals. In: Fletcher AJ, Edwards LD, Fox AW, Stonier P, eds. Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine. London: Wiley; 2003.
- Pagliari AM. Administering drugs to infants, children, and adolescents. En: Pagliaro LA, Pagliaro AM, editors. Problems in pediatric drug therapy. Washington: American Pharmacist Association; 2002. p. 1-86.
- Astic L, Saucier D, Coulon P, Lafay F, Flamand A. The CVS strain of rabies virus as transneuronal tracer in the olfactory system of mice. *Brain Res*. 1993;619:146-56.

43. Mellier D, Bezard S, Caston J. Etudes exploratoires des relations intersensorielles olfaction-douleur. *Enfance*. 1997; 1/1997:98-111.
44. Sullivan RM, Toubas P. Clinical usefulness of maternal odor in newborns: soothing and feeding preparatory responses. *Biol Neonate*. 1998;74:402-8.
45. Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, Bullinger A, Lequien P. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol*. 2003;42:171-80.
46. Soussignan R, Schaal B, Marlier L. Olfactory alliesthesia in human neonates: prandial state and stimulus familiarity modulate facial and autonomic responses to milk odors. *Dev Psychobiol*. 1999;35:3-14.
47. Varendi H, Porter RH. Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatr*. 2001;90:372-5.
48. Marlier L, Schaal B. Human newborns prefer human milk: conspecific milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Devel*. 2004; submitted.
49. García AP, White-Traut R. Preterm infant's responses to taste/smell and tactile stimulation during an apneic episode. *J Pediatr Nurs*. 1993;8:245-52.
50. Als H, Duffy F, McAnulty G. Behavioral differences between preterm and full-term newborns as measured with the APiB system scores. *Infant Behav Dev*. 1988;11:305-18.
51. Lester B, Boukydis C, La Gasse L. Cardiorespiratory reactivity during Brazelton Scale in term and preterm infants. *J Pediatr Psychol*. 1996;21:771-83.
52. Graven SN, Bowen FW, Brooten D, et al. The high-risk infant environment. 1. The role of the neonatal intensive care unit in the outcome of high-risk infants. *J Perinatol*. 1992;XII:164-72.