



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.  
EDUARDO LICEAGA”**

**USO DE CAFEÍNA EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS: EXPERIENCIA EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

---

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. YONATHAN JESUS REYES BASTIDA**

**TUTOR DE TESIS  
DR. MARIO PINEDA OCHOA**

**MÉXICO D.F. AGOSTO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

<b>Portada.....</b>	<b>1</b>
<b>Contenido.....</b>	<b>2</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>5</b>
<b>Material y método.....</b>	<b>5</b>
<b>Aspectos éticos y de seguridad.....</b>	<b>5</b>
<b>Relevancia y expectativas.....</b>	<b>5</b>
<b>Financiamiento.....</b>	<b>5</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>7</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>9</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>10</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>11</b>

# REYES BASTIDA YONATHAN JESUS

## Uso de cafeína en recién nacidos prematuros: Experiencia en el Hospital General de México

Dr. Mario Pineda Ochoa.

### Resumen

**Introducción:** La apnea del prematuro es uno de los trastornos respiratorios más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos neonatales; es la manifestación de un ritmo de respiración inestable que refleja la falta de madurez del control del sistema respiratorio. Es un importante problema desde el punto de vista asistencial y económico. La terapéutica con agentes del tipo metilxantinas han reducido la frecuencia de apneas y necesidad de apoyo ventilatorio. Específicamente el citrato de cafeína ha mostrado mejores resultados en la literatura mundial.

**Material y método:** Estudio de tipo observacional, prospectivo y descriptivo, realizado en un periodo de cuatro meses en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México del 1 de marzo del 2014 al 30 de Junio del 2014. Se aplicó cuestionario "Uso de xantinas en el recién nacido pretérmino, experiencia del Hospital General de México", se sumaron y analizaron variables, además de revisar estadísticas mensuales y anuales para obtención de datos específicos.

**Resultados:** El total de los prematuros que recibieron citrato de cafeína y que conformaron el presente estudio fue el 28.4% (n=58) del total de prematuros nacidos durante cuatro meses. El 79.3% (n=46) ameritó ventilación mecánica, reintubación por apneas el 6.9% (n=4) de estos pacientes. CPAP nasal fue colocado al 20.7% (n=12) de los prematuros tras su ingreso, presentando eventos de apnea tras su retiro el 3.45% (n=2) de estos.

**Conclusiones:** Mediante ésta revisión se reconoció la efectividad de la cafeína utilizada para el tratamiento de apnea del prematuro.

## Introducción

Las metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina) son alcaloides obtenidos de plantas de distribución geográfica muy amplia; son xantinas metiladas que guardan relación con el ácido úrico estructuralmente por ser dioxipurinas<sup>1</sup>. La cafeína 1,3,7 trimetilxantina se une a los receptores A1 y A2a de adenosina, actuando como antagonista competitivo produciendo inhibición de la fosfodiesterasa, dando lugar a aumento de concentraciones de AMPc y GMPc, una activación de canales de K<sup>+</sup> e inhibición de canales de calcio tipo N.<sup>2</sup>

La absorción puede llevarse a cabo vía oral o vía parenteral, absorbiéndose con mayor rapidez que otras xantinas logrando concentraciones máximas en plasma después de 1 hora; la biotransformación de la cafeína ocurre en el hígado vía microsomal por medio del citocromo P 450 mono-oxigenasas, subfamilia 1<sup>a</sup>, gen 2 (CYP1A2) metaboliza por desmetilación la mayoría de la cafeína (95%) transformándola en paraxantina (85%), teobromina (10%) y teofilina (5%) y por medio de la vía de xantina oxidasa finalizara como monoxantinas<sup>2</sup>. El proceso predominante de la cafeína sobre el metabolismo en el prematuro es la N7-desmetilación, que madura hacia los 4 meses de edad. La N3 y N7-desmetilación incrementa exponencialmente con la edad posgestacional.<sup>3,4</sup>. En experimentos animales se produce incremento en la actividad hepática de CYP1A1 y CyP1A2 con respecto de las dosis sobre regímenes de 50-150 mg/kg por día por 3 días.<sup>5</sup>

Estudios de farmacocinética en neonatos pretérmino han establecido que la vida media de la cafeína es prolongada 102.9 +/- 17.9 hrs y se mantiene prolongada hasta las 38 semanas gestacionales, lo cual refleja déficit en la maduración de biotransformación hepática.<sup>2</sup> Es eliminada primeramente por excreción renal expulsándose sin modificaciones menos del 5% de cafeína administrada<sup>1</sup>, la vida media puede prolongarse mucho más en infantes con ictericia colestásica o en aquellos alimentados exclusivamente al seno materno.<sup>6</sup> Neonatos con prematurez que reciben nutrición parenteral pueden necesitar monitorización estrecha de las concentraciones de cafeína.<sup>7</sup>

Debido a que el citocromo P450 1A2 es la mayor enzima envuelta en el metabolismo, la cafeína tiene el potencial de interactuar con medicamentos que tienen como sustrato CYP1A2. Cimetidina y ketoconazol pueden inhibir el metabolismo de la cafeína, necesitándose menores dosis. Fenitoína y Fenobarbital pueden incrementar la eliminación de cafeína posiblemente requiriendo mayores dosis de cafeína.<sup>8</sup>

En el cerebro los receptores de adenosina inhiben la liberación de numerosos neurotransmisores (GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato, noradrenalina y serotonina), la cafeína producirá el efecto contrario. Los receptores A2a se coexpresan con receptores de encefalina y dopamina D2 en las neuronas del estriado; Se ha planteado que posiblemente producen un aumento del nivel de

respuesta de los quimiorreceptores (originado por la disminución de la respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>), el aumento del desempeño de los músculo respiratorios y la excitación generalizada del sistema nervioso central2; **Error! Marcador no definido.**, por lo que se utiliza ampliamente en el tratamiento de la apnea del prematuro.<sup>9</sup>

La apnea del prematuro es una manifestación de ritmo respiratorio inestable, que refleja falta de madurez del sistema de control respiratorio anatómicamente se manifiesta como disminución de las conexiones sinápticas, disminución de arborización dendrítica y pobre mielinización. Y se define como el cese de la respiración por 20 segundos o menos si se encuentra acompañada de bradicardia o desaturación en paciente menor de 37 semanas de edad gestacional.<sup>10</sup> La incidencia de apnea está directamente relacionada con la edad gestacional, ocurriendo en aproximadamente 80% de neonatos con peso al nacer menor de 1000 gr<sup>11</sup> o de 30 semanas de gestación.<sup>12</sup>

La respiración es habitualmente irregular durante el sueño activo, mientras que puede ser regular o irregular durante el sueño tranquilo; esta respiración irregular puede suceder en pérdida de la actividad física y tónica de los músculos faríngeos, tales como el geniogloso, hace que la vía aérea superior sea especialmente vulnerable al colapso en los recién nacidos prematuros. Por otra parte se reduce la actividad del sistema respiratorio durante el sueño, reflejado en la disminución de la pendiente de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>.

En el tratamiento de la apnea, en ausencia o formas leves de enfermedad pulmonar crónica parece recomendable el uso de cafeína a dosis inicial de 10 mg/kg (20mg/kg de citrato de cafeína) y mantenimiento de 2.5 mg/kg/24 hr (5 mg/Kg de citrato de cafeína), por su mayor facilidad de administración, mejor tolerancia y niveles más estables.<sup>13</sup> Resultados de un pequeño ensayo sugieren que los prematuros de peso extremadamente bajo al nacimiento se pueden beneficiar de mayores dosis de las utilizadas habitualmente.<sup>14</sup>

La cafeína incrementa el consumo de oxígeno, con el potencial de afectar el crecimiento infantil adversamente con lesiones cerebrales como retraso cognitivo; así mismo puede afectar comportamiento<sup>12</sup>. Entre los efectos adversos observados más comunes se encuentran taquicardia, intolerancia a la vía oral, ansiedad y disminución en la ganancia ponderal.<sup>15</sup>

Estudios comparativos entre teofilina y cafeína en recién nacidos pretérmino no han demostrado diferencias significativas en la efectividad.<sup>16</sup> Por otra parte se ha asociado menor daño pulmonar y mejoría en discapacidades del neurodesarrollo.<sup>17</sup>

## **Objetivo**

Observar la respuesta de los neonatos prematuros al tratamiento con citrato de cafeína de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México y determinar la frecuencia de eventos de apnea que ameritan asistencia ventilatoria de algún tipo.

## **Material y método**

Estudio de tipo observacional, prospectivo y descriptivo, realizado en un periodo de cuatro meses en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México del 1 de marzo del 2014 al 30 de Junio del 2014. Se estudiaron 58 prematuros menores de 36 semanas ingresados al servicio los cuales recibieron cafeína, a los cuales se aplicó cuestionario "Uso de xantinas en el recién nacido pretérmino, experiencia del Hospital General de México", se sumaron y analizaron variables, además de revisar estadísticas mensuales y anuales para obtención de datos específicos.

## **Aspectos éticos y de seguridad:**

No aplica. Ya que se trata de un estudio observacional.

## **Relevancia y expectativas:**

El presente trabajo es relevante ya que en nuestro hospital no se tenía experiencia en el uso del citrato de cafeína y no se conocía la respuesta al tratamiento con dicho medicamento. Esta investigación representa un trabajo de titulación y generará nuevos conocimientos acerca del tema.

## **Financiamiento:**

Se utilizaron recursos propios de la institución, sin patrocinio alguno.

## Resultados

El total de nacimientos vivos en el periodo de un año en el Hospital General de México se encuentra actualmente reportado en (n=4289) 100%, de los cuales un 19% (n=816) lo conforman recién nacidos de pretérmino. Los pacientes que conformaron el presente estudio fueron un 28.4% (n=58) del total de prematuros menores de 36 semanas de gestación nacidos durante un periodo de cuatro meses (n=204).

En nuestro estudio se incluyeron 58 pacientes menores de 36 semanas de gestación ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, en el periodo del 1 de Marzo al 30 de Junio del 2014, que recibieron impregnación con citrato de cafeína aquellos con soporte ventilatorio con CPAP (“Continuous positive airway pressure” Presión Positiva Continua en la vía Aérea) nasal o pacientes en programados para extubación en las siguientes 24 a 48 hrs con parámetros bajos, con PMVA (presión media de la vía aérea) menor de 6 cmH<sub>2</sub>O y FIO<sub>2</sub> (Fracción Inspirada de Oxígeno) menor de 40% a dosis de 20 mg/kg/dosis y posteriormente mantenimiento con 5 mcg/kg/dosis cada 24 hrs inicialmente de manera intravenosa y continuándola de manera enteral en aquellos sin complicaciones gastrointestinales con tolerancia de la vía enteral mayor de 140 ml/kg/día.

Se dividieron dos grandes grupos en el primer grupo se cuantificaron pacientes que ingresan bajo fase III de ventilación mecánica (n=46) 79.3% y en el segundo grupo pacientes que ingresan con fase II de la ventilación CPAP 20.7% (n=12). Se cuantificaron eventos de apnea bajo la impregnación de cafeína, tras el retiro de la intubación y CPAP nasal o durante el apoyo del mismo en base a la desaturación por oximetría de pulso, disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 100 latidos por minuto asociada al cese de la respiración diferenciándose aquellos relacionados a causas obstructivas y/o procesos neumónicos activos ameritando reintubación 24% (n=14), de los cuales se asoció a neumonía en 71.4% (n=10) y a apneas en 4 pacientes (28.6%); El uso de CPAP nasal fue colocado a 20.7% (n=12) de los prematuros a su ingreso, conjuntamente con el inicio del tratamiento con cafeína presentando eventos de apnea tras su retiro el 41.6 % (n=5) con FIO<sub>2</sub> menor de 40% y PEEP (Presión Positiva al Final de la Espiración) menor de 3 cmH<sub>2</sub>O el 58.3% (n=7) sin presencia de problemas reportados para el destete del mismo previa impregnación de citrato de cafeína. Se intubaron 4 pacientes que contaban previamente con CPAP nasal, 50% por apneas (n=2) y 50% asociados a neumonía (n=2). Y se recolocó CPAP nasal en 1 paciente por presencia de apneas. Durante el estudio se presentó mortalidad del 3.45% de la muestra (n=2) asociados a proceso infeccioso sepsis sin germen aislado bajo fase III de ventilación. Se egresaron del servicio 37 pacientes vivos a terapia intermedia en donde continuaron vigilancia y estudio.



Dentro de los criterios para establecer asociación a neumonía se consideraron datos de respuesta inflamatoria sistémica, aunados a signos radiológicos de infiltrados uni o bilaterales con broncograma aéreo y aspirados positivos para secreción purulenta por vía endotraqueal. Se observó el uso de antimicrobianos en el 100% de los pacientes considerando los múltiples factores de riesgo ameritando por lo menos un cambio de antimicrobiano aquellos considerados con extubación fallida soportada con deterioro laboratorial y/o clínico sugestivo de neumonía.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, se observó que el 51.72% (n=30) fueron prematuros menores de 36 semanas de gestación y mayores de 33 SDG, 43.1% (n=25) entre 32.6 y 30 semanas y solo el 5.17% (n=3) menores de 29.6 SDG; siendo el 100% (n=3) de éstos últimos quienes ameritaron reintubación 66.66% (n=2) y 33.33% (n=1) recolocación de CPAP nasal y el 4% (n=1) de los pacientes entre 32.6 y 30 semanas de gestación el segundo paciente que ameritó recolocación de éste.

Estadísticamente el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales es de 28.3 días/paciente, de los cuales en nuestra muestra se requirieron en promedio 9.5 días de cafeína correspondiendo su utilización inversamente proporcional a las semanas de gestación con suspensión de la misma entre la semanas 35 y 36 corregidas, realizándose cambio por aminofilina en aquellos pacientes con intolerancia de la vía enteral y con teofilina en aquellos que se encuentran alimentándose con más de 140 cc/kg de líquidos (leche humana o fórmula) por vía enteral.

Dentro de los efectos adversos observados se encuentran 5 pacientes (8.62%) que mostraron taquicardia por arriba de 180 por minuto persistente por más de 1 hora, de los cuales no se relacionaban datos de respuesta inflamatoria sistémica, presentando en 1 casos (1.72 %) irritabilidad e insomnio, exhibiendo mayor beneficio su utilización por lo que no fue suspendido ningún tratamiento bajo concepto de efectos adversos.

## Discusión

Corroboramos en el presente estudio que el tratamiento con citrato de cafeína resulta efectivo como parte del manejo de apnea del prematuro, ya que exhibe un porcentaje bajo en reintubaciones por apnea, los pacientes que presentaron periodos de apnea posterior a la impregnación fueron 8.7% (n=4) del total de pacientes sometidos a ventilación mecánica, tal como el estudio de P Steer et al.<sup>18</sup> en donde se señaló que la dosis de impregnación a 20mg/kg/dosis y de seguimiento a 5mg/kg/dosis facilitan la extubación, disminuye la duración de ventilación mecánica y los riesgos de apnea asociados después de la extubación. De los prematuros que ameritaron recolocación de CPAP fue solo el 8.3% (n=1) del grupo que utilizó fase II de ventilación. Coincidiendo con la revisión de OP Mathew<sup>19</sup> quien señaló la efectividad del CPAP nasal mediante la reducción de las apneas en prematuros por varios mecanismos que resultan en mayor oxigenación, e incluyen mejora en la capacidad funcional residual, apertura de la vía aérea evitando el colapso alveolar, aunado a la utilización de cafeína reduce la frecuencia de eventos de apnea, de igual forma en nuestro estudio observamos que el manejo con CPAP nasal en conjunto con impregnación de cafeína resulta en una mayor efectividad. Se observó que el 100% de los pacientes reintubados, fueron prematuros con edad gestacional menor de 29.6 SDG, lo que coincide con la literatura reportándose una incidencia hasta del 80% en neonatos con peso al nacer menor de 1,000 gramos o menores de 30 semanas de gestación en los estudios de Francart SJ et al. y Gray PH et al.<sup>11,12</sup> expuesta del mismo modo en la base de datos de Henderson y Steer<sup>13</sup> y en la investigación de Kumral et al.<sup>20</sup>, refiriéndose que los episodios recurrentes de apnea son muy comunes en neonatos pretérmino, y se revalida que la incidencia y severidad incrementan mientras menor sea la edad gestacional. De acuerdo al análisis de resultados no hubo ningún paciente que ameritara la suspensión de cafeína por presencia de efectos adversos, tal como se ha publicado desde los primeros informes realizados en donde se compara el citrato de cafeína con otras xantinas: teofilina y aminofilina; Bauer et al.<sup>21</sup> exponiendo ambas metilxantinas disponibles, sin ostentar diferencia en la efectividad, no obstante se prefiere el uso de cafeína por beneficiarse de ciertas ventajas sobre la aminofilina, justificándose menor toxicidad, vida media más prolongada, absorción enteral más fiable, así como por no necesitar niveles en sangre de control rutinarios cuando se utiliza a dosis convencionalmente establecidas, en conjunto un mejor potencial terapéutico.

## **Conclusiones**

El uso de citrato de cafeína a dosis de impregnación 20 mg/kg y 5 mg/kg de mantenimiento es útil y efectivo en la población de prematuros por debajo de las 36 semanas que ingresan en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México en el manejo y prevención de la apnea del prematuro, con mínimos efectos adversos sin ameritar retiro del fármaco, representando una estrategia eficiente del manejo integral del prematuro por mejorar clínicamente el destete de fases invasivas de ventilación así como disminuir tiempos de estancia en la unidad de cuidados intensivos, representando menores tasas de infección, mayor sobrevida y ahorro de recursos tanto humanos como insumos materiales.

La efectividad del citrato de cafeína es incierta en aquellos pacientes que presentan cuadros infecciosos de predominio neumónico como factor perjudicial y poco valorable en la respuesta esperada.

Los prematuros de muy bajo peso al nacer y prematuros extremos son cada vez más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales por lo que el uso de cafeína con buenos corolarios y pocos efectos adversos genera expectativas alentadoras en su utilización sistemática, así mismo impulsa a continuar generando revisiones en el tema por la gran cantidad de variables a estudiar no solo en el terreno clínico sino en el ámbito administrativo por su relación costo/beneficio.

## Referencias

---

- <sup>1</sup> Hardman, J.G.; Limbird, L.E. Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill Interamericana. 2 volúmenes. 10ª Edición. 2003.
- <sup>2</sup> Pardo Lozano R, Alvarez García Y, Barral Tafalla D, Farré Albaladejo M. Cafeína: un nutriente, un fármaco o una droga de abuso. Adicciones, 2007. 19,3: 225-238.
- <sup>3</sup> Aranda JV, Cook CE, Gorman W, et al. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. J Pediatr. 1979;94: 663-668.
- <sup>4</sup> Aranda JV, Collinge JM, Zinman R, Watter G. Maturation of caffeine elimination in infancy. Arch Dis Child. 1979; 54: 946-949.
- <sup>5</sup> Goasduff T, Dreano Y, Guillois B, Menez F, Berthou F. Induction of liver and kidney CYP1a1/1A2 by caffeine in rat. Bioche Pharmacol. 1996; 52:1915-1919.
- <sup>6</sup> Le Guennec JC, Billon B, Paare C. Maturation changes of caffeine concentrations and disposition in infancy during maintenance therapy for apnea of prematurity: influence of gestacional age, hepatic disease and breast feeding. Pediatrics. 1985;76: 834-840.
- <sup>7</sup> Falcao AC, Fernandez de Gatta MM, Iribenegaray DMF, et al. Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates. Eur J Clin Pharmacol. 1997;52: 211-217.
- <sup>8</sup> Caffeine citrate. In: Micromedex Drugdex Evaluation. DRUGDEX System. Greenwood Village, Colo: Micormedex Inc; 2007.
- <sup>9</sup> Roberts RJ. Methylxanthine therapy: caffeine and theophylline. In: Drug Theray in Infants. Pharmacological Principles and Clinical Experience. Philadelphia. Pa: WB Saunders; 1984:119-137.
- <sup>10</sup> Arora P (2012) Pathogenesis and management of apnea of prematurity: A brief Overview. J Neonatal Bio 1:e104. Doi: 10.4172/jnb.1000e104.
- <sup>11</sup> Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J, Apnea of prematurity: Caffeine Dose Optimizarion. J Pediatr Pharmacol Ther 2013;18 (1):45-52
- <sup>12</sup> Gray PH, Flenady VJ. Caffeina citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behavior. Journal of Paediatrics and child health 47 (2011) 167-172.
- <sup>13</sup> Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus teophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000273.
- <sup>14</sup> Scanlon JE, Chin KC, Morgan ME, Durbin GM, Hale KA, Brown SS. Caffeine or theophylline for neonatal apnea? Arch. Dis. Child 1992;67 (4 Spc. No) 425-8.

- 
- <sup>15</sup> Steer PA, Fienady VJ, Shearman A. Periextubation caffeine in preterm neonates: A randomized dose trial response trial. *J Paediatr. Child Health* (2003) 39, 511-515.
- <sup>16</sup> Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus teophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2:CD000139.
- <sup>17</sup> Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357:1893-902.
- <sup>18</sup> Steer P, Flenady V, Shearman, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 89: F499-F503 doi: 10.1136/adc.2002.023432.
- <sup>19</sup> Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *Journal of Perinatology* (2011) 31, 302-310.
- <sup>20</sup> Kumral et al. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms/ *Acta paediatrica* 2012 101, pp e299-e303.
- <sup>21</sup> Bauer, et al. Effect of Caffeine on Oxygen Consumption and Metabolic Rate in Very Low Birth Weight Infants With Idiopathic Apnea. *Pediatrics* 2001; 107:4 660-663.