

3.7 Apnea neonatal y su implicación en el síndrome de muerte súbita del lactante

Javier Fernández Sarabia, Victoria Eugenia García Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La hipótesis de que la apnea neonatal fuera el precursor fisiopatológico del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) fue propuesta por primera vez por Steinscheider en 1972⁽¹⁾, quien publicó la relación entre apneas documentadas por monitorización cardiorrespiratoria en varios lactantes de una familia y su muerte tras el alta hospitalaria. Veinte años después se descubrió el infanticidio de esos niños⁽²⁾. La teoría de la apnea neonatal como precursora del SMSL no pudo ser demostrada en estudios posteriores⁽³⁻⁶⁾. Y en 1985, la Asociación Americana de Pediatría concluyó que no se podía establecer una relación causal entre la apnea prolongada y el SMSL⁽⁷⁾.

En este capítulo se hará un breve repaso de la apnea neonatal y se expondrá la relación existente con la muerte súbita del lactante según la evidencia actual.

1. DEFINICIONES

- **Apnea patológica:** “episodio de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, o episodios de ausencia de flujo en la vía aérea de menor duración que se acompañan de repercusión cardiocirculatoria (bradicardia y/o hipoxemia)”⁽⁸⁾.

- **ALTE** (*apparent life threatening event*) o EAL (episodio aparentemente letal): “episodio aterrador para el observador, caracterizado por la combinación de apnea (central u obstructiva), cambio en el color (cianótica o pálida y, ocasionalmente, eritematosa o pletórica), marcado cambio en el tono muscular (hipotonía), asfixia o náuseas; y suscita un temor considerable de que el lactante haya fallecido”⁽⁸⁾.
- **Síndrome de muerte súbita del lactante** (SMSL): “muerte súbita e inesperada de un niño menor de un año de edad, sin una causa que la explique después de una investigación minuciosa del caso, incluyendo la realización de una autopsia completa, el examen de la escena del fallecimiento y la revisión de la historia clínica”⁽⁹⁾.

2. APNEA NEONATAL

El término apnea neonatal patológica se refiere al cese del flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, o episodios de menor duración acompañados de bradicardia y/o cianosis en neonatos con una edad gestacional de 37 semanas o más en el primer momento que aparece⁽⁸⁾. Y apnea de la prematuridad cuando ocurre en neonatos de menos de 37 semanas de edad gestacional⁽¹⁰⁾. Hay que tener en cuenta que los recién nacidos, más aún si son prematuros, presentan una respiración periódica con pausas

del flujo respiratorio durante unos segundos sin que se considere patológico⁽¹¹⁾, siendo ésta uno de los principales diagnósticos diferenciales de la apnea. La respiración periódica, al igual que la apnea de la prematuridad, tiene una relación inversa con el peso al nacimiento, siendo casi del 100% en los menores de 1.000 g⁽⁸⁾. Raramente se ve los primeros días de vida, es más frecuente cerca del mes de vida.

La apnea de la prematuridad se considera una alteración del desarrollo normal de los recién nacidos prematuros más que una patología en sí misma, se cree que es consecuencia directa de la inmadurez del control del centro respiratorio⁽¹²⁾. Sin embargo, la apnea que aparece por primera vez más allá de las 37 semanas de edad gestacional, casi siempre es patológica y debemos buscar una causa que justifique su aparición⁽¹³⁾.

2.1. Clasificación

Según el origen de producción de la apnea, se distinguen tres tipos⁽¹⁴⁾:

- **Central** (10-25%): ausencia de flujo en la vía aérea y de movimientos respiratorios.
- **Obstructiva** (10-25%): ausencia de flujo en vía aérea por un bloqueo u obstrucción de la misma con contracción de los músculos respiratorios (que intentan vencer dicha obstrucción).
- **Mixta** (50-75%): comienza siendo obstructiva y termina siendo central. Aunque, por otro lado, parece que existe evidencia de que una apnea central puede también convertirse en una apnea obstructiva⁽¹⁵⁾, por lo que quizás no se debe ser tan estricto a la hora de clasificar el tipo de apnea.

Según su etiología:

- **Idiopáticas o primarias**: la causa más frecuente de apnea en el prematuro. Generalmente, aparece después de 1 ó 2 días de vida.

- **Secundarias a otra patología**: es importante investigar, descartar y, si es posible, tratar la o las causas subyacentes. Las causas más frecuentes se exponen en la [Tabla 1](#)^(16,17).

2.2. Incidencia

La apnea de la prematuridad tiene una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacimiento, así, está presente en casi el 100% de los recién nacidos prematuros (RNPT) de <29 semanas de gestación o <1.000 g; en un 54% de los RNPT de entre 30 y 31 semanas de gestación; en el 15% de los RNPT de 32 a 33 semanas de gestación; y en menos del 7% de los nacidos entre las 34 y 35 semanas de gestación⁽¹⁸⁾.

Generalmente, no aparece en las primeras horas de vida y, si lo hace, deben investigarse causas subyacentes, lo hace a partir de las 48-72 horas de vida, con un pico máximo entre los 7-10 días. Suelen desaparecer a las 34-35 semanas de edad corregida, entendiéndose como un problema madurativo.

2.3. Fisiopatología

A pesar de importantes avances en la comprensión del control de la respiración, el mecanismo exacto responsable de la apnea de la prematuridad no ha sido claramente identificado. Se puede considerar más una inmadurez fisiológica del control respiratorio que patológica, dada su mejoría con la edad gestacional. Anatómicamente, la inmadurez se manifiesta como un descenso en las conexiones sinápticas, en la arborización dentrificada y una pobre mielinización.

El ritmo respiratorio está modulado por impulsos aferentes, provenientes de los quimiorreceptores periféricos y centrales, de la vía aérea y su integración a nivel troncoencefálico con los centros del control del sueño-vigilia así como su eferencia hacia las motoneuronas respiratorias. El recién nacido prematuro muestra inmadurez a varios

TABLA 1. Causas de apnea secundaria.

Infecciones (bacterianas y virales)	Sepsis Meningitis Enterocolitis necrotizante
Neurológicas	Hemorragia intracraneal Convulsiones Encefalopatía hipóxico-isquémica Malformaciones congénitas
Respiratorias/cardiovascular	Hipoxemia Síndrome de distrés respiratorio Neumonía Aspiración Persistencia del ductus arterioso Hipovolemia, hipotensión Insuficiencia cardíaca
Hematológicas	Anemia
Gastrointestinales	Reflujo gastroesofágico (controvertido) Distensión abdominal
Fármacos (neonatal o materno)	Opiáceos Sulfato de magnesio Prostaglandinas
Dolor agudo o crónico	
Malformación de la vía aérea	
Posición de la cabeza o el cuerpo/obstrucción nasal	
Metabólicas	Hipoglucemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipotiroidismo
Problemas de termorregulación	Hipertermia

niveles de este sistema, haciendo que la apnea del prematuro tenga un origen multifactorial⁽¹⁹⁾:

- La respuesta normal al aumento del CO₂, tanto en los neonatos a término como en los adultos, es un aumento compensatorio de la ventilación minuto. En cambio, los recién nacidos prematuros no lo hacen^(20,21). En ellos se produce un aumento transitorio de la frecuencia respiratoria de breve duración (aproximadamente 1 min) que se continúa con una respiración periódica, depresión respiratoria y, en ocasiones, cese de la respiración⁽²²⁾. Esta respuesta está mediada por una cierta insensibilidad al

CO₂ por parte de los **quimiorreceptores centrales** (neuronas serotoninérgicas situadas en el troncoencéfalo). La respuesta ventilatoria hipercápnica mejora con la edad gestacional, por lo que se considera un proceso madurativo⁽²³⁾ y empeora en los prematuros que presentan apnea en comparación con los que no las presentan⁽²⁴⁾.

- Los **quimiorreceptores periféricos**: los principales quimiorreceptores periféricos se encuentran situados en el cuerpo carotídeo. Son responsables del estímulo respiratorio en situaciones de hipoxia, hipercapnia y acidosis. En ellos se han propuesto como neurotrans-

misores implicados la dopamina, acetilcolina y 5' ATP. Durante la vida fetal se adaptan a una baja PaO₂, por lo que, durante los primeros momentos de vida, con el aumento de la PaO₂ su respuesta está abolida. Posteriormente se produce un reajuste en su nivel de sensibilidad. Al igual que ocurre con los niveles altos de CO₂ y los quimiorreceptores centrales, la hipoxia produce en los individuos adultos un aumento de la ventilación. En cambio los recién nacidos prematuros muestran una respuesta bifásica, si bien la primera fase de aumento de la frecuencia respiratoria está abolida en los prematuros menores de 1.500 g⁽²⁵⁾. Esta respuesta bifásica de la respiración ante la hipoxia se mantiene generalmente durante las primeras 4-6 semanas de vida⁽²⁶⁾.

- **Aferencias desde la vía aérea baja:** las fibras no mielinizadas del nervio vago son la principal vía aferente desde la vía aérea baja. La activación de las fibras nerviosas a nivel pulmonar, especialmente por cambios en el volumen pulmonar, puede conducir a una respuesta broncoconstrictora y bradicardizante (reflejo de Hering-Breuer). La apnea asociada al ductus arterioso podría tener una base fisiopatológica similar. El estímulo de estas fibras, además, conduce a una disminución de la frecuencia respiratoria o a la apnea, aunque su relación con la apnea del prematuro no está demostrada.
- **Aferencias desde la vía aérea superior:** fibras originadas en la vía aérea superior (laringe) presentan conexión con el núcleo del tracto solitario y tienen actividad inhibitoria sobre motoneuronas diafragmáticas. Asimismo, fibras laringeas presentan sinapsis con neuronas cardíacas vagales. Ello justifica el desarrollo simultáneo de episodios de apnea y bradicardia que se observan en la estimulación de la mucosa de la vía aérea superior. Estudios animales muestran un descenso de estos reflejos con la maduración⁽²⁷⁾, si bien en niños el tiempo preciso de su desaparición no está establecido.

- **Sueño-vigilia:** el sistema excitador, localizado en el tronco cerebral, está ligado a la función respiratoria durante los momentos de sueño y vigilia. Así, durante el sueño, especialmente durante su fase de sueño activo, este área troncoencefálica disminuye su actividad, lo que conduce, por una parte, a una reducción de la profundidad y frecuencia respiratoria y, por otra parte, contribuye al descenso de la actividad esquelética. El descenso en el tono muscular hace especialmente vulnerables a los recién nacidos prematuros al colapso de la vía aérea superior. Esta predisposición puede venir facilitada por la posición en flexión del cuello que adopta el recién nacido prematuro, por su occipucio prominente si está en posición supina. Este sistema responde a niveles anormales de dióxido de carbono y oxígeno, esencial en la protección de la permeabilidad de la vía aérea⁽²⁸⁾.

2.4. Diagnóstico

Es importante tener en cuenta que la apnea primaria o idiopática es un diagnóstico de exclusión, al que se llegará tras haber descartado las posibilidades etiológicas ya expuestas. Será imprescindible una adecuada historia clínica y exploración física del paciente y las pruebas complementarias pertinentes según la sospecha diagnóstica. Más aún si se trata de un neonato a término ya que, en este caso, casi siempre son patológicas. En el caso de los recién nacidos prematuros, también se deben descartar otras posibilidades, si bien la causa más frecuente es la apnea de la prematuridad^(13,29).

2.5. Clínica

En general, se manifiesta clínicamente por la tríada de apnea, bradicardia y desaturación. La secuencia habitual es la de apnea, desaturación y bradicardia pero, por un lado, el flujo de aire no se monitoriza de rutina en nuestras unidades y, por otro, las técnicas de impedancia no permiten distinguir entre obstrucción y apnea mixta, por lo

que no siempre se diagnostica la apnea en primer lugar. Por otra parte, en algunos niños el desarrollo de la apnea y la bradicardia se produce de manera simultánea⁽³⁰⁾ y en los niños más inmaduros el episodio de bradicardia puede preceder a una desaturación de oxígeno significativa^(31,32). En general la bradicardia es más frecuente a mayor duración de la apnea⁽¹⁵⁾. Otros síntomas asociados a la apnea son la palidez y la hipotonía.

2.6. Manejo y tratamiento

Múltiples intervenciones se han mostrado útiles en la reducción de la aparición y frecuencia de la apnea de la prematuridad (dejando a un lado la intervención sobre las causas secundarias que la provocan o favorecen). Dichas intervenciones incluyen:

2.6.1. Medidas no farmacológicas

- Una adecuada posición de los RNPT permitiendo mantener la vía aérea permeable, como mantener una adecuada actitud corporal del RNPT con la ayuda de “nidos”, evitar la flexión de la cabeza sobre el tronco o la posición en prono⁽¹⁴⁾.
- Mantener un ambiente térmico neutro.
- Tratamiento de la anemia: existe controversia sobre la relación de la anemia con la apnea del prematuro, si bien estudios recientes demuestran una relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y el descenso en el número de apneas, así como una relación inversa entre hematocrito y apnea⁽³³⁾.

2.6.2. Medidas farmacológicas

El tratamiento angular de la apnea del prematuro, desde hace más de tres décadas, se basa en la administración de metilxantinas (cafeína, teofilina y aminofilina). Las metilxantinas son estimulantes del centro respiratorio, aumentan la ventilación minuto, mejoran la sensibilidad al CO₂, disminuyen la depresión hipóxica, potencian la actividad dia-

fragmática y disminuyen la respiración periódica. Con ello, clínicamente han demostrado disminuir el número de apneas, reducir el uso de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), una reducción en la incidencia de displasia broncopulmonar⁽³⁴⁾ en RNPT de muy bajo peso al nacimiento y una mejoría en los resultados del neurodesarrollo y crecimiento a largo plazo^(35,36). Actualmente se prefiere el uso de cafeína dado su perfil de seguridad, menos efectos secundarios y rango terapéutico más amplio que la teofilina⁽³⁷⁻³⁹⁾. La dosis de cafeína más ampliamente aceptada es una dosis de carga de citrato de cafeína de 20 mg/kg (10 mg/kg de cafeína base) seguida, pasadas 24 horas, de una dosis de mantenimiento 5-10 mg/kg (2,5-5 mg/kg de cafeína base) administrada cada 24 horas⁽⁴⁰⁾.

2.6.3 Medidas de soporte respiratorio

El uso de ventilación mecánica no invasiva, CPAP nasal, que impide el colapso faríngeo y la atelectasia alveolar. Optimizando la capacidad residual funcional y facilitando el trabajo respiratorio, con lo que mejora la oxigenación y disminuyen los episodios de bradicardia⁽⁴¹⁾. En caso de fracaso del resto de medidas terapéuticas, puede ser necesaria la intubación orotraqueal y la conexión a ventilación mecánica invasiva.

2.6.4. Otras medidas

Doxapram, la inhalación de bajas concentraciones de CO₂, estimulación olfativa... se han propuesto como terapias para el tratamiento de la apnea del prematuro pero aún sin evidencia suficiente y no se encuentran en uso actualmente en las unidades neonatales.

3. RELACIÓN ENTRE LA APNEA NEONATAL Y EL SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

El SMSL siempre ha sido uno de los misterios de la medicina. Con el esfuerzo realizado en las

últimas décadas se ha conseguido conocer parte de los factores de riesgo que conducen a él y con las campañas de prevención se ha modificado su incidencia, pero aún quedan importantes dudas con respecto a otros factores de riesgo y a su fisiopatología. Así, tanto la prematuridad como el bajo peso al nacimiento son factores de riesgo para el SMSL⁽⁴²⁾, por lo que se hace comprensible el estudio de su relación con la apnea. La relación de la apnea con el SMSL se ha postulado desde los años 70, generando un debate en la comunidad científica que aún continúa en nuestros días.

Ambos episodios ocurren con mayor frecuencia durante el sueño. La apnea se presenta predominantemente durante la fase activa del sueño⁽⁴³⁾. Lo mismo sucede con el SMSL con lo que, durante mucho tiempo se ha postulado una anormal regulación por parte del tronco-encéfalo de las funciones cardíaca o respiratoria durante el sueño⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Esta teoría parece venir apoyada porque, durante la autopsia a recién nacidos y lactantes que han sufrido una muerte súbita, se han encontrado anomalías troncoencefálicas, tanto anatómicas como a nivel de neurotransmisores, que han hecho presuponer una correlación entre éstas y el control autónomo de la función cardiorrespiratoria⁽⁴⁷⁾, la sensibilidad al CO₂⁽⁴⁸⁾ o el nivel arousal⁽⁴⁹⁾. Con lo que podría especularse una fisiopatología similar.

Pero, por otra parte, la presencia de eventos cardiorrespiratorios no es exclusiva de niños prematuros, ni siquiera se ha demostrado predictiva de mortalidad por SMSL. Así, la monitorización domiciliar de recién nacidos sanos durante los primeros meses de vida ha demostrado una incidencia de episodios de desaturación (entendiendo como tal una caída de, al menos, un 10% de la saturación de oxígeno) de hasta el 59% de los niños⁽⁵⁰⁾. Uno de los mayores estudios realizados para el análisis de la frecuencia de episodios cardio-respiratorios en el recién nacido hasta la fecha (*The Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation - CHIME - study*⁽⁵¹⁾), que incluye a 1.079 niños, tanto sanos como pertenecientes a grupos

de riesgo (prematuros, hermanos de niños fallecidos de muerte súbita y aquellos que han padecido un ALTE con anterioridad) encuentra que los episodios de apnea y bradicardia, tanto leves como graves, son frecuentes en todos los grupos, incluso en niños sanos. Poets y cols.⁽⁵²⁾ publican un estudio donde investigan el mecanismo fisiopatológico que conduce al SMSL. Encuentran que los pacientes con SMSL no fallecen primariamente por una apnea central. En cambio, el episodio que parece conducir al fallecimiento es una bradicardia progresiva, que evoluciona de minutos a horas.

Además, el pico de incidencia del SMSL y la apnea neonatal no coinciden en el tiempo. La apnea del prematuro es un problema madurativo que tiende a desaparecer a medida que avanza la edad gestacional. Desde los años 80, Henderson-Smart y cols.⁽⁵³⁾ publican un estudio donde encuentran que el 92% de los niños prematuros a la edad de 37 semanas de edad postconcepcional y el 98% a las 40 semanas, ya no presenta apnea relacionada con la prematuridad. Estudios posteriores⁽⁵⁴⁾ ven cómo el subgrupo de niños más prematuros (24-28 semanas) puede presentar episodios de apnea más allá de las 36 y 40 semanas de edad postconcepcional. El mismo estudio (*The Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation - CHIME - study*⁽⁵¹⁾) encuentra que el único grupo que se encuentra a mayor riesgo de eventos significativos (apnea y bradicardia, tanto leves como graves) comparado con el grupo de recién nacidos sanos es el de recién nacidos prematuros, pero sólo hasta las 43 semanas de edad postconcepcional. Por ello, los episodios de apnea desaparecen cronológicamente antes del pico de incidencia de SMSL, que es en torno a las 18 semanas de vida⁽⁵⁵⁾.

Añadido a lo anterior, varios estudios demuestran que aquellos niños que padecieron apnea en el período neonatal no se encuentran con mayor riesgo de SMSL⁽⁵⁶⁾.

Con estos datos basados en la evidencia, se puede decir que, por el momento, no existen datos

para afirmar que la apnea en el período neonatal esté relacionada de forma directa con el síndrome de muerte súbita del lactante.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Steinschneider A. Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: clinical and laboratory observations. *Pediatrics*. 1972; 50: 645-54.
2. Committee on fetus and newborn. Apnea, sudden infant death syndrome and home monitoring. *Pediatrics*. 2003; 111: 914.
3. Franks CI, Watson JB, Brown BH, Foster EF. Respiratory patterns and risk of sudden unexpected death in infancy. *Arch Dis Child*. 1980; 55: 595-9.
4. Southall DP, Richards JM, Rhoden KJ, et al. Prolonged apnea and cardiac arrhythmias in infants discharged from neonatal intensive care units: failure to predict an increased risk for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1982; 70: 844-51.
5. Rosen CL, Frost JD Jr, Harrison GM. Infant apnea: polygraphic studies and follow-up monitoring. *Pediatrics*. 1983; 71: 731-6.
6. Southall DP, Richards JM, Stebbens V, et al. Cardiorespiratory function in 16 full-term infants with sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1986; 78: 787-96.
7. American Academy of Pediatrics, Task Force on Prolonged Infantile Apnea. Prolonged infantile apnea: 1985. *Pediatrics*. 1985; 76: 129-31.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference on infantile apnea and home monitoring, September 29 to October 1, 1986. *Pediatrics*. 1987; 79: 292-9.
9. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol*. 1991; 11: 677-84.
10. Daily WJ, Klaus M, Meyer HB. Apnea in premature infants: monitoring, incidence, heart rate changes, and an effect of environmental temperature. *Pediatrics*. 1969; 43: 510-8.
11. Finner N N, Higgins R, Kattwinkel J, Martin R J. Summary proceedings from apnea of prematurity group. *Pediatrics*. 2006; 117: 47-51.
12. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnea of prematurity: what's new? *Arch Pediatr*. 2010; 17: 186-90.
13. Bozzetti V, Tagliabue P, Rhein L. Evaluation of healthy full term and late preterm infants presenting with apnea in the newborn nursery: A comparison of neonatal apnea and infantile acute life threatening event (ALTE). *J Neonatal-Perinatal Med*. 2010; 3: 271-6.
14. Poets CF, Bodman A. Sleeping position for preterm infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2008; 212: 27-9.
15. Poets CF. Apnea of prematurity: what can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med*. 2010; 11: 701-7.
16. Atkinson E, Fenton AC. Management of apnoea and bradycardia in neonates. *Ped and Child Health*. 2009; 19: 550-4.
17. Tourneux P, Cardot V, Museux N et al. Influence of thermal drive on central sleep apnea in the preterm neonate. *Sleep*. 2008; 31: 549-56.
18. Stokowski LA. A primer on Apnea of prematurity. *Adv Neonatal Care*. 2005; 5: 155-70.
19. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 937-44.
20. Noble LM, Carlo WA, Miller MJ, DiFiore JM, Martin RJ. Transient changes in expiratory time during hypercapnia in premature infants. *J Appl Physiol*. 1987; 62: 1010-3.
21. Martin RJ, Carlo WA, Robertson SS, Day WR, Bruce EN. Biphasic response of respiratory frequency to hypercapnea in preterm infants. *Pediatr Res*. 1985; 19: 791-6.
22. Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep and brainstem development: a review. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 883-914.
23. Frantz III ID, Adler SM, Thach BT, Taeusch Jr HW. Maturation effects on respiratory responses to carbon dioxide in premature infants. *J Appl Physiol*. 1976; 41: 41-5.
24. Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics*. 1984; 74: 58-62.
25. Alvaro R, Alvarez J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Small preterm infants (less than or equal to 1500 g) have only a sustained decrease in ventilation in response to hypoxia. *Pediatr Res*. 1992; 32: 403-6.
26. Martin RJ, DiFiore JM, Jana L, Davis RL, Miller MJ, Coles SK, et al. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants. *J Pediatr*. 1998; 132: 960-4.

27. Boggs DF, Bartlett Jr D. Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies. *J Appl Physiol* 1982; 53: 455-62.
28. Patel AL, Harris K, Thach BT. Inspired CO₂ and O₂ in sleeping infants re-breathing from bedding: relevance for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol*. 2001; 91: 2537-45.
29. Zhao J, González F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 1097-105.
30. Carbone T, Marrero LC, Weiss J, Hiatt M, Hegyi T. Heart rate and oxygen saturation correlates of infant apnea. *J Perinatol*. 1999; 19: 44-7.
31. Mathew OP, Gamble YD, Zimowski K. Prevalence of bradyarrhythmias during transient episodes of bradycardia among preterm infants. *J Neonatal-Perinatal Med*. 2008; 1: 43-7.
32. Andriessen P, Koolen AM, Bastin FH, Lafeber HN, Meijler FL. Supraventricular escape rhythms during transient episodes of bradycardia in preterm infants. *Cardiol Young*. 2001; 11: 626-31.
33. Zagol K, Lake DE, Vergales B, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr*. 2012; 161: 417-21.
34. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1893-902.
35. Mueni E, Opiyo N, English M. Caffeine for the management of apnea in preterm infants. *Int Health*. 2009; 1: 190-5.
36. Henderson-Smart D, De Paoli A. Tratamiento con metilxantina para la apnea en lactantes prematuros (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 12: CD000140.
37. Millar D, Schmidt B. Controversies surrounding xanthine therapy. *Seminars in Neonatology*. 2004; 9: 239-44.
38. CharlesBG, Townsend SR, SteerPA, Flenady VJ, Gray PH, Shearman A. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2008; 30: 709-16.
39. Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic Drug Monitoring for Caffeine in Preterm Neonates: An Unnecessary Exercise. *Pediatrics*. 2007; 119: 936.
40. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Pediatr Drugs*. 2001; 3: 61-79.
41. Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz MS, et al. Randomized crossover trial of four nasal respiratory support systems on apnoea of prematurity in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: 245-8.
42. Hunt CE. Small for gestational age infants and sudden infant death syndrome: a confluence of complex conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: 428-9.
43. Gabriel M, Albani M, Schulte FJ. Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics*. 1976; 57: 142-7.
44. Richardson BA. Cot mattress biodeterioration and SIDS. *Lancet*. 1990; 335: 670.
45. Reece RM. Fatal child abuse and Sudden Infant Death Syndrome: a critical diagnostic decision. *Pediatrics*. 1993; 91: 423-9.
46. Hunt CE. Impaired arousal from sleep: relationship to sudden infant death syndrome. *J Perinatol*. 1989; 9: 184-7.
47. Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Depena M, Krous HF, et al. Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neurophysiol Exp Neurol*. 1997; 56: 1253-61.
48. Kinney HC, Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, White WF. Brain stem serotonergic receptor binding in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000; 59: 377-84.
49. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol*. 2000; 119: 123-32.
50. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, Weese-Mayer DE, Neuman MR, Tinsley L, et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. *J Pediatr*. 1999; 134: 580-6.
51. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA*. 2001; 285: 2199-207.
52. Poets CF. Status thymico-lymphaticus, apnea, and sudden infant death—lessons learned from the past? *Eur J Pediatr*. 1996; 155: 165-7.

53. 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.
54. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics.* 1997; 100: 354-9.
55. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, et al. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child.* 2004; 90: 297-300.
56. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnea. *Semin in Neonatal Med.* 2004; 9: 205-11.