

11237
201
170



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

DETERMINACION DE LA EFICACIA DE LAS METILXANTINAS EN LA EXTUBACION DE PREMATUROS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA EL DOCTOR

JORGE RUEDA VELAZQUEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. MA. DEL ROSARIO ORDAZ JIMENEZ





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 está 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.

I N D I C E :

	PAGINA
1. OBJETIVOS	1
2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. HIPOTESIS	11
5. PROGRAMA DE TRABAJO	12
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSION	23
8. CONCLUSION	26
CUADROS	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33

1. Objetivos.

- 1.1 Demostrar la utilidad de las metilxantinas para la prevención de falla respiratoria calificada como necesidad de reintubación en el neonato prematuro.

2. Antecedentes Científicos.

Desde 1973, Krúzemko y Paala observaron disminución en la frecuencia de apnea del prematuro con la administración de aminofilina (12). Aranda en 1977 comprobó el mismo efecto con cafeína, describiendo la estimulación de la transmisión nerviosa central como principal mecanismo de impulse respiratorio en el manejo de la apnea (1,2); posteriormente en el mismo año postuló la disminución del umbral del centro respiratorio bulbar al CO₂ plasmático (1,3). Eisenberg en 1978 menciona el papel de las xantinas en la disminución de la gravedad de la apnea del prematuro y la menor necesidad o duración de asistencia ventilatoria en estos niños (6).

Desde 1942 se conoce la acción estimulante de las xantinas en la contractilidad del músculo esquelético (15) y López en 1980 describe la eficacia de la cafeína para disminuir la fatiga muscular (14). En 1981, Aubier y colaboradores analizan la acción estimuladora de la aminofilina especialmente en los músculos respiratorios (4).

Harris (10), Viscardi (17) y Gal (8) encontraron que la teofilina, por medio de estimulación directa a núcleos respiratorios de bulbo y puente, --

y músculos respiratorios (diafragma e intercostales principalmente, reduce la incidencia de falla respiratoria postextubación en neonatos de bajo peso, -- cuando se administra 12-24 horas antes de la extubación y los tres días siguientes, con una dosis de carga de 6 mg/kg. y sosten con 1-2 mg/kg.

En el servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico La Raza, se ha observado -- que las causas más frecuentes de falla respiratoria en el prematuro, son apnea, fatiga de músculos respiratorios, hipercapnea y atelectasias, que frecuentemente ameritan de restitución de asistencia ventilatoria, con las consecuentes complicaciones asociadas a intubación prolongada, presión positiva y toxicidad por oxígeno.

2.1 Farmacocinética de la teofilina.

Las metilxantinas son compuestas dioxipurinicos de los cuales los principales exponentes -- son la teofilina y la cafeina. De manera independiente son poco solubles, pero en formación compuesta son altamente hidrosolubles, vgr aminofilina (teofilina y etilendiamina) que es la única presentación parenteral de la teofilina (7,15).

En los neonatos prematuros, el volúmen de distribución tisular es mayor que en edades posteriores, y éste está en relación con la menor unión a proteínas plasmáticas y a la menor capacidad de eliminación del recién nacido, lo que condiciona alargamiento de la vida media (19 a 35 horas) y necesidad de menores dosis de sostén (1,7,15).

2.1.1 Metabolismo.

La teofilina se metaboliza por vía hepática, por medio del complejo enzimático-citocromo monoxidasa P 450, deficiente en el recién nacido, el cuál sin embargo conserva capacidad para metilar la teofilina en posición N7 a cafeína, que es capaz de formar acción farmacológica de manera adicional con la teofilina (7,15). La eliminación es por vía renal, y los metabolitos urinarios conservan mínima acción farmacológica en el neonato (1,7).

2.1.2 Mecanismo de Acción.

A nivel celular se proponen tres mecanismos de acción farmacológica:

- a. Acúmulo intracelular de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa.
- b. Bloqueo de receptores de adenosina por competencia con teofilina (13).
- c. Movilización del calcio intracelular del retículo sarcoplásmico.

El primer mecanismo es el más aceptado, - ya que se ha comprobado que el acúmulo intracelular de nucleótidos cíclicos favorece la transmisión neuromuscular y de esta manera estimula los nucleos respiratorios en bulbo raquídeo y musculatura respiratoria (diafragma principalmente). Los otros dos mecanismos son menos probables por necesitarse dosis mayores que las terapéuticas para alcanzar dicha acción (1, 5, 7, - 8, 9, 11, 15 y 17). En base a lo anterior, y a diversos trabajos de investigación en humanos y animales, se sabe que la acción farmacológica de la teofilina como estimulante del trabajo respiratorio, se logra a través de:

- Incremento de la sensibilidad de quimioreceptores al CO₂ plasmático por dismi-

nución del umbral, con desviación a la izquierda de la curva de respuesta ventilatoria al CO₂.

- Estabilización del patrón y frecuencia respiratoria.
- Incremento del volúmen de ventilación alveolar.
- Favorece la transmisión de impulsos -- nerviosos.
- Disminuye la fatiga muscular y mejora la contractilidad del músculo esquelético (específicamente músculos respiratorios en este caso).
- Potencializa la respuesta a catecolaminas.
- Antagoniza la acción depresora respiratoria de los narcóticos.
- Induce la maduración pulmonar y síntesis de surfactante.

Se omite el resto de las acciones farmacológicas por estar fuera de los objetivos del trabajo (consultar referencias - 1, 7, 15).

2.1.3 Dosificación.

A fin de lograr una dosis plasmática adecuada de teofilina, se debe dar una dosis de impregnación, que equivale a la concentración deseada multiplicada por el volúmen de distribución aparente, éste es aproximadamente 5-6 mg/kg.

La dosis de sosten para reponer la teofilina depurada es de 1-2 mg/kg/dosis - - c/8-12 horas (1, 15, 17). Los niveles séricos útiles oscilan en el rango de -- 6-12 mcg/ml sin llegar a provocar efectos tóxicos, aunque este último está en relación a administración prolongada y susceptibilidad individual (1, 7, 10, 11, 17). Hay que hacer una corrección a la dosis cuando se emplea un compuesto de teofilina, vgr aminofilina que equivale a 70-85% de teofilina base. La absorción gástrica de teofilina es del 100%, por lo que se considera una vía confiable de administración junto con la endovenosa; no se recomienda la vía rectal por absorción errática, ni la intramuscular por irritante y dolorosa

2.1.4 Toxicidad de la Teofilina.

Los efectos adversos se expresan como - aumento de sus acciones farmacológicas y reflejan la potencia específica para cada acción. Los síntomas tóxicos observados en el neonato, incluyen: taquicardia, distensión abdominal, vómito, irritabilidad, inversión del patrón - sueño/alerta, temblores finos, crisis convulsivas, hematemesis, arritmias cardíacas e hipertensión arterial sistémica. Para evitar la aparición de síntomas tóxicos en el neonato, se recomienda no rebasar concentraciones séricas - mayores de 13-15 mcg/ml, y administrar cada dosis en períodos no menores de 20 a 30 minutos. Estas manifestaciones -- son dependientes de la dosis y desaparecen al espaciar o disminuir la dosificación. No hay antídoto específico, pero el carbón activado ha sido usado con -- éxito cuando la administración ha sido por vía enteral. La exanguinotransfusión no modifica los niveles séricos de

teofilina. (1, 7 y 16).

3. Planteamiento del Problema.

En 1985 ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico La Raza, 595 recién nacidos, de los cuales 198 (33.2%) correspondieron a prematuros de bajo peso, los cuales por patología de la edad requirieron ventilación asistida en su mayoría; de éstos, el 70-80% presentaron falla respiratoria postextubación, requiriendo nuevamente asistencia ventilatoria.

En trabajos de investigación clínica previos, se plantea la utilidad de las metilxantinas para evitar la falla respiratoria en prematuros extubados, sin embargo y ya que no hay reportes nacionales, y que en el servicio de Neonatología del HGCMR no existe un uso sistemático de la teofilina en este tipo de problemas, pensamos que está justificado comprobar su efectividad en una población de neonatos en nuestro medio.

4. Hipótesis.

4.1 Hipótesis Nula. (H_0)

La frecuencia de reintubación por insuficiencia respiratoria en prematuros, es igual si reciben teofilina que en los que no la reciben.

$$A = B$$

4.2 Hipótesis Alternativa. (H_1)

La teofilina a dosis útiles disminuye la frecuencia de reintubación en los prematuros.

$$A < B$$

5. Programa de Trabajo.

El estudio se realizará en el área de servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico La Raza, y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia # 3 - del Centro Médico La Raza, en colaboración con el Laboratorio Central del HG CMR.

Material y Métodos

5.1 Variables.

Variable independiente (Vi): Teofilina.

Variable dependiente (Vd): Necesidad de reintu**u** bacion.

Variable extraña (Ve): Alimentación enteral, - administración de benobarbital, daño neurológico, pulmonar ó muscular, y - patología laríngea.

Condiciones: Se estudiaron grupos de pacien-- tes extubados con y sin teofilina.

Escala de Medición: Nominal (si - no).

5.2 Diseño de Investigación.

Es un estudio univariable y bicondicional, con 2 grupos de estudio: grupo A que recibió teofil lina, y el grupo B de Control Histórico, en -- los que se comparó la eficacia del medicamento

para reducir la frecuencia de reintubación en el recién nacido prematuro.

Completaron el protocolo 16 prematuros intubados, menores de 30 días de vida extrauterina, que ingresaron a los servicios de Neonatología del Hospital General y Unidad de Ciudadanos Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco Obstetricia # 3 del Centro Médico La Raza en el período comprendido del 15 de julio al 30 de octubre de 1986. El período de investigación se inició al administrar la teofilina (en forma de aminofilina endovenosa) a los pacientes que estaban en proceso de retiro del ventilador, con una dosis inicial de 6 mg/kg diluida en SG 5% y administrada en 30 minutos, y mantenimiento con 2 mg/kg cada 12 hrs por 6 dosis. Se midieron los niveles séricos alcanzados en las primeras 48 horas de administración. El grupo de Control Histórico se formó en base a revisión de expedientes del HG CMR de enero a julio de 1985, con pacientes que reunían los criterios del proyecto.

Grupo A: compuesto por 6 pacientes del sexo masculino y 4 femeninos, con edad gestacional -

de 31.3 ± 1.6 semanas por valoración de Capurro, de los cuales 2 eran hipotróficos y 2 presentaron Hipoxia neonatal severa. (Cuadro 1) 2 Pacientes (folio 9 y 10) se habían extubado fallidamente sin teofilina antes; no contamos con niveles séricos de control.

Grupo B: formado por 2 pacientes masculinos y 4 femeninos, con edad gestacional de 30.8 ± 1.8 semanas, 2 hipotróficos y 1 con Hipoxia Neonatal severa. (Cuadro 1).

Los diagnósticos de ingreso al estudio fueron: Membrana Hialina tipo I-II en todos los casos - del grupo A y 4 del B, neumonía en 3 pacientes del grupo A y 2 del B. 4 Pacientes de cada grupo tenían hemorragia intraventricular grado II no evolutiva. En ambos grupos un paciente presentó reapertura del ducto arterioso (uno durante, y uno después de extubado), sin repercusión en la función respiratoria postextubación. 2 - Pacientes del grupo A y 1 del B con neunotórax traumático.

5.2.1 Criterios de Inclusión.

Se estudiaron neonatos de menos de 30 días de vida extrauterina, de edad gesta

cional menor a 36 semanas (Valoración de Capurre) y peso inferior a 1800 grs, y - que hayan recibido ventilación mecánica por menos de 15 días de uniformar grupos. Se incluyó a pacientes con patología respiratoria en fase de resolución (vgr Membrana Hialina, neumonía, etc.). Se incluyeron también los recién nacidos con hemorragia peri/intraventricular grado I/II que no hayan tenido modificaciones clínicas o por ultrasonido cuando menos una semana previa al estudio. Se incluirán también a los que reciban fenobarbital y alimentación parenteral, modificando las dosis de acuerdo a niveles séricos obtenidos y respuesta clínica.

5.2.2 Criterios de No inclusión.

Pacientes con hemorragia intraventricular grado III o que hayan tenido modificaciones clínicas o ultrasonográficas en menos de una semana. Pacientes con patología laringea adquirida o malformativa congénita.

5.2.3 Criterios de exclusión.

Desarrollo de insuficiencia renal aguda, hepatopatía o desequilibrio hemodinámico por permeabilidad del ducto arterioso durante el curso de la enfermedad de base. También se excluyen los pacientes que sufran extubaciones no programadas ("accidentales") por más de 4 ocasiones.

5.3 Dosificación.

5.3.1 Dosis de impregnación con teofilina 6 mg/kg en dosis única cuando menos 12 hrs previas a extubación.

5.3.2 Dosis de sostén con teofilina a -- 2 mg/kg cada 12 hrs hasta completar 6 dosis cuando menos. En caso de efectos adversos se modificará la dosis de sostén.

5.4 Criterios de Extubación Electiva.

Antes del retiro del ventilador, se tomarán muestras sanguíneas para determinar -- fórmula roja, iones séricos, glicemia y gases arteriales a fin de corregir sus posibles alteraciones. Se iniciará extubación en los pacientes que cumplan los siguientes requisitos:

- Desaparición o control de la patología que obligó al uso del ventilador.
- Presencia de automatismo respiratorio, y reflejos nauseoso, tussígeno y de deglución.
- Debe estar hemodinámicamente estable, y sin desequilibrios hidroelectrolíticos ni ácido base.

Se retirará del ventilador a los pacientes que tengan:

- FiO₂ menor del 30%.
- Presión inspiratoria menor de 15 mmHg.
- Ciclado menor de 10 x' (IMV) ó espontáneo (CPAP).

Previo a la extubación se aplicará CPAP por 8-12 hrs, con fisioterapia y aspiración selectiva al momento de la extubación.

5.5 Criterios de Falla.

Los pacientes que ameriten reintubación/ asistencia ventilatoria por presentar hipercapnea (más de 55 mmHg), hipoxemia -

(menor de 50 mmHg con FiO₂ 50%), acidosis (pH menor de 7.20), apnea recurrente, ó - que requieran CPAP por más de 5 días después de extubados.

5.6 Escalas de medición y Evaluación Estadística.

5.6.1 Se medirá nominalmente (si - no) - la necesidad de reintubación de -- los grupos problema y control y se evaluará por la prueba de Fisher; - se aceptará una diferencia estadís- ticamente significativa con una -- probabilidad de error menor del 5%.

5.6.2 Se tomarán controles séricos de -- teofilina en las primeras 48 horas a partir de la primera dosis, y -- las muestras se procesarán en el - analizador TDx, con reactivos TDx Theophylline II, con un método de inmunofluorescencia por polariza-- ción, el cuál requiere 0.1 cc de - suero (se tomará 1 cc de sangre -- por punción venosa directa).

5.6.3 Se llevará para cada paciente una

hoja de recolección de datos que -
incluya: nombre, cédula, sexo, - -
edad gestacional y cronológica, pe
so, fecha y motivo de intubación, -
fecha y condiciones de extubación,
variables extrañas, dosificación -
sérica de teofilina, y si ameritó
o no reintubación y por qué

5.7 Duración del estudio.

Está planeado para tres meses, dos meses
y medio para aplicación y medición de ni-
veles del medicamento, y quince días pa-
ra análisis de datos.

5.8 Consideraciones Eticas.

Se solicitará autorización por escrito --
del familiar explicando las ventajas y --
desventajas del empleo de teofilina.

Se efectuará revisión de expedientes en -
el Archivo Clínico del HG CMR en un núme-
ro semejante al grupo de estudio, a fin -
de contar con un Control Histórico, ya --
que existen trabajos previos que implican
la eficacia de las metilxantinas en la ex
tubación de pacientes pediátricos, y las

consideraciones éticas que el privar de -
este medicamento significaría a los pa- -
cientes.

6. Resultados.

Todos los pacientes del grupo A fueron intubados antes del segundo día de vida extrauterina (1.2 ± 0.42 días) con duración de intubación de 9.2 ± 4.8 días, y la primer dosis de teofilina se administró a los 5.4 ± 4.9 días. Cuadro 2 y 3.

Del grupo que recibió teofilina, 8 pacientes (80%) se extubaron exitosamente (fig. 1): un paciente en las primeras 24 hrs. de recibir el medicamento, 2 en 48 hrs. y 5 que requirieron más de 72 hrs. (6.8 ± 3.6 días) (fig. 2). 2 Requirieron reintubarse dentro de las primeras 48 hrs. (fig. 3), por dificultad respiratoria progresiva y apnea, comprobándose atelectasis en el paciente. En este grupo se presentaron extubaciones no programadas en un promedio de 1.8 ocasiones, por paciente, incluidos los 2 que fallecieron. Los 2 prematuros que inicialmente se manejaron sin teofilina y presentaron falla respiratoria postextubación pudieron retirarse del ventilador y decanularse exitosamente en las primeras 48 hrs. de manejo con teofilina. 2 Pacientes murieron por sepsis, sin haberse logrado extubar.

Los niveles séricos de teofilina se conservaron dentro del rango terapéutico de 9.8 ± 1.4 mcg/ml, sin --

presentar manifestaciones de toxicidad ningún paciente. (fig. 4).

Del grupo control, solamente 1 paciente (16.6%) se extubó electivamente en las primeras 48 hrs. de asistencia ventilatoria, y 5 requirieron reintubación (83.3%), de los cuales presentaron apnea y dificultad respiratoria progresiva por atelectasia 2 pacientes, y 3 murieron sin haberse podido extubar. (fig. 1) Presentaron un promedio de extubaciones no planeadas de 2.6 ocasiones por paciente.

Hubo 3 defunciones: 2 con patología respiratoria infecciosa y posteriormente sépsis, y un paciente con descompensación hemodinámica por reapertura del ducto arterioso.

Se hizo análisis estadístico con la prueba de Fisher, comparando la administración de teofilina contra la necesidad de reintubación, encontrando la diferencia estadísticamente significativa.

7. Discusión.

Se ha comprobado que la inmadurez neurológica y la fatiga de la musculatura respiratoria ocasionan el fracaso en la extubación del prematuro con una frecuencia del 70-80% (8, 10, 17). La teofilina ha demostrado mejorar el trabajo respiratorio por estimulación central, así como por ejercer acción directa sobre la contractilidad diafragmática y musculatura respiratoria accesoria, disminuyendo así la aparición de apnea y atelectasia, que frecuentemente originan la necesidad de reintubación en estos pacientes (4, 5, 8, 9, 10, 17).

En nuestro trabajo, corroboramos la acción de la teofilina para disminuir la frecuencia de la falla respiratoria postextubación, obteniendo éxito en el 80% de los casos, con significancia estadística; estos resultados, son semejantes a los descritos por Harris y Viscardi que refieren 64-80% de efectividad respectivamente.

No encontramos diferencias significativas entre los grupos de estudio y control en cuanto al peso y edad gestacional, sexo, ni edad o peso al intubarse. Encontramos que sin importar que la duración de intubación sea mayor de diez días (como es el caso de la

mayoría del grupo A), cuando se administra teofilina se reduce la necesidad de reintubación en forma muy aparente; esto es, independientemente del traumatismo o glotis que supone la intubación prolongada. El mejor ejemplo de esto en el paciente número 9, - que se extubó inicialmente sin el medicamento, duró 15 días intubado, y tuvo 2 extubaciones no planeadas: a las 48 hrs. de haberse iniciado la teofilina se -- extubó satisfactoriamente.

Respecto a las 2 defunciones que ocurrieron en el -- grupo de estudio, éstas fueron atribuidas a septicemia, y por lo tanto ajenas al protocolo.

Obtuvimos niveles séricos de teofilina útiles y dentro de rangos de seguridad con las dosis empleadas, - sin encontrar datos de toxicidad en ningún paciente. No logramos disminuir el tiempo de intubación (9.2 ± 4.3 días) ni el requerido para extubación (50% se extubaron en más de 72 hrs., con $\bar{x} \pm Ds 6.8 \pm 3.6$ días) a diferencia de los reportes de la literatura, por si conseguimos abatir la frecuencia de reintubación con una diferencia estadísticamente significativa a favor de la teofilina (p de Fisher 0.023), por - lo que rechazamos la Hipótesis Nula, y aceptamos que la teofilina a dosis útiles disminuye la frecuencia

de reintubación en el prematuro.

8. Conclusión.

- a. La teofilina a dosis terapéuticas es -
útil para disminuir la frecuencia de -
reintubación en el prematuro.
- b. No obtuvimos niveles séricos ni mani--
festaciones clínicas de toxicidad a las
dosis empleadas.
- c. El trabajo demostró ser efectivo con --
una probabilidad estadística de error -
menor de 0.05

CUADRO I

GPO.	n	SEXO		EDAD GESTAC. (SEMANA)	PESO AL NACIM. (KG.)
		M	F		
A	10	6	4	31.3 ± 1.6	1.42 ± 0.28
B	6	2	4	30.8 ± 1.8	1.2 ± 0.21

CUADRO 2

GRUPO A

n	EDAD A LA INTUBAC. (DIAS)	PESO A LA INTUBAC. (KG)	DURACION INTUBAC. (DIAS)	la. DOSIS TEOFILINA (DIAS)	NIVELES DE TEOFILINA (mcg/ml)
1	1	1.420	9	3	10
2	2	0.840	13	1	8
3	1	1.630	2 (DEFUNC.)	1	9.2
4	1	1.220	12 (DEFUNC.)	10	11.6
5	1	1.620	11	3	10.4
6	1	1.420	10	5	7.5
7	2	1.160	3	3	8
8	1	1.630	11	8	8.8
9	1	1.170	15	14	
10	1	1.475	4	4	

CUADRO 3
GRUPO B

n	EDAD A LA INTUBAC. (DIAS)	PESO A LA INTUBAC. (KG.)	DURACION INTUBAC. (DIAS)
11	7	1.380	2
12	2	1.135	3 (DEFUNC.)
13	1	1.0	2
14	1	1.260	15
15	1	0.875	6 (DEFUNC.)
16	1	1.200	4 (DEFUNC.)

FIGURA 1
RESULTADOS

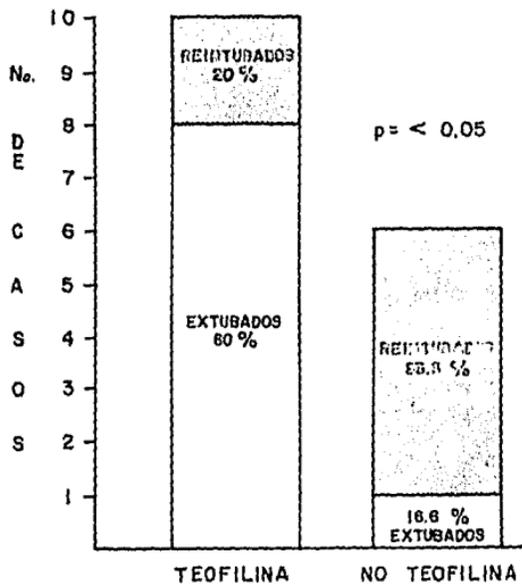


FIGURA 2

TIEMPO REQUERIDO PARA EXTUBACION
A PARTIR DE LA 1^o. DOSIS DE TEOFILINA

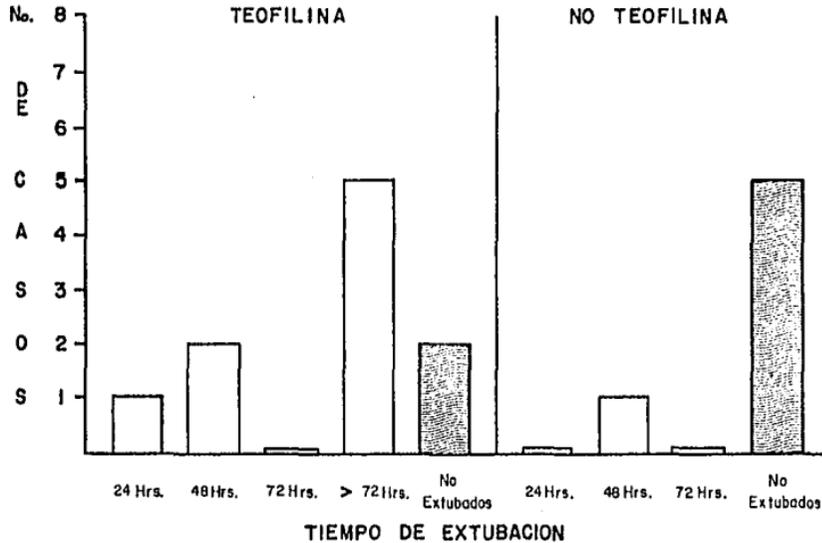


FIGURA 3

FALLA RESPIRATORIA POSTEXTUBACION.

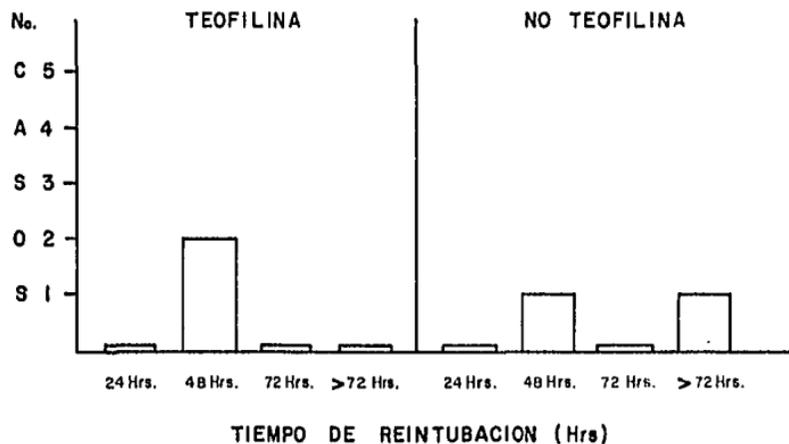
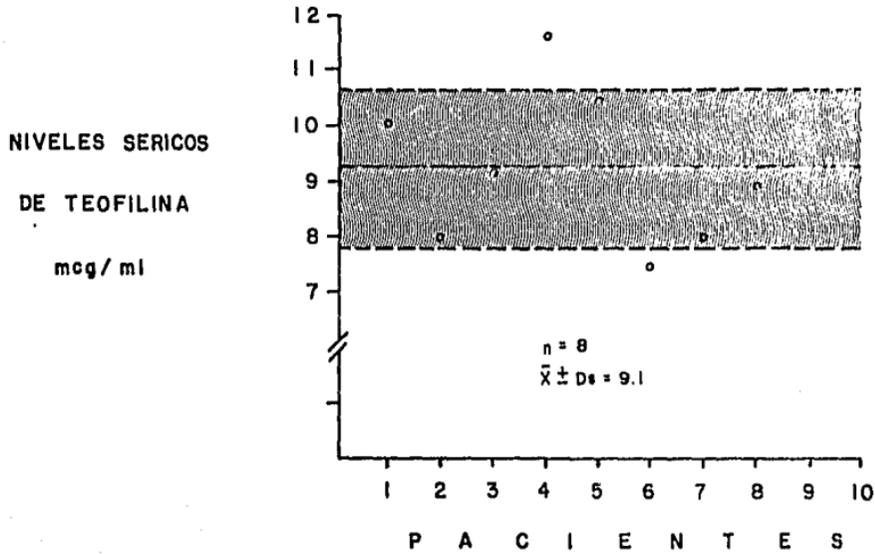


FIGURA 4



6. Referencias Bibliográficas.

1. Aranda, J.V., Grondin, D., Sasyniuk, B.: Consideraciones farmacológicas en el tratamiento de la apnea neonatal. Clin. Ped. Norteam. 1:111; 1981.
2. Aranda, J.V., German, W.B.: Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low birth weight infant. J. Pediatr 90:467, 1977.
3. Aranda, J.V., Mazzarelli, M., Tamas, L.: Effect of caffeine on control of breathing. Pediatr. Res. 11:530, 1977.
4. Aubier, M., De Troyer, A., Sampson, M., Macklem, P., Roussos, C.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. N. Engl. J. Med. 305 (5): 249, 1981.
5. Davi, M. J., Sankaran, K., Simons, K.J., Simons, F.E., Seshia, M.M., Rigatto, H.: Physiologic changes induced by theophylline in the treatment of apnea in preterm infants. J. Pediatr. 92 (1): 91, 1978.
6. Eisenberg, W., Holzgraefe, E., Naim, M.: Theophylline for prevention of apnea in premature infants. En: Clin. Ped. Norteam. 1:111, 1981.
7. Estelle, F., Simons, R., Rigatte, H., Simons, K.J.: Pharmacokinetics of theophylline in neonates. Semin. Perinatol. 5(4):337, 1981.
8. Gal, P., Ravenel, S., Boer, H.R.: Extubation of infants with respiratory distress syndrome using aminophylline. J. Pediatr. 104:485, 1984.
9. Gerhardt, T., McCarthy, J., Bancalari, E.: Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea. Pediatrics 63(4):537, 1979.
10. Harris, M.C., Baumgart, S., Rocklin, A.R., Foy, W.: Successful extubation on infants with respiratory Distress Syndrome using aminophylline. J. Pediatr. 103(2):303, 1983.

11. Krauss, A.N.: Apnea in infancy: pathophysiology and treatment. New York State J. Medicine. Pag. 89-96, 1986.
12. Kruzembko, J., Paala, J.: Apneic attack in the - new born treated with aminophylline. Arch. Dis. Child, 48:404, 1973.
13. Lagercrantz, H., Yamamoto, Y., Fredholm, B.B., - Prabhakar, N.R., Euler Von, C.: Adenosine analogues depress ventilation in rabbit neonates. Theophylline stimulation of respiration via adenosine receptors. Pediatr. Res. 18(4):387, 1984.
14. López, J.M., Aubier, M.: The effect of caffeine - on skeletal muscle fatigue. En clin. Ped. Norteam. 1:111, 1981.
15. Rall, T.W.: Central nervous stimulants. II. The xanthines. En: The pharmacologic basis of therapeutics. Goodman. L.S., Gilman, A.G. (eds.) - - MacMillan, London 1980, pag. 592.
16. Srinivasan, G., Pildes, R., Jaspan, J.B., Singh, J., Shankar, H., Yeh, T.F., Tiruvury, A.: Metabolic effects of theophylline in preterm infants. J. Pediatr. 98(5):815, 1981.
17. Viscardi, R.M., Faix, R.G., Nicks, J.J. Grasela, T.: Efficacy of theophylline for prevention of -- post-extubation respiratory failure in very low - birth weight infants. J. Pediatr. 107(3):469, -- 1985.