

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

3

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL REGIONAL " 1° DE OCTUBRE "**

**I.S.S.S.T.E.**

**NIVELES SÉRICOS DE TEOFILINA EN PACIENTES  
PREMATUROS CON APNEAS**

299644

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO  
DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA: DRA. ADRIANA ELISA AGUIRRE  
ELIZALDE**

**MÉXICO D.F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

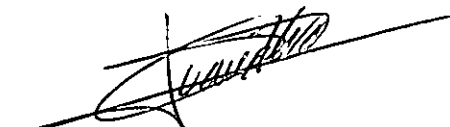
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

  
Dr. Horacio Olvera Hernández

Coordinador de Enseñanza e investigación del Hospital Regional 1° de Octubre,  
ISSSTE.

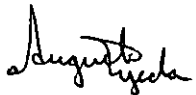
  
Dr. Luis Eguiza Salomón

Profesor Titular del Curso de Pediatría del Hospital regional 1° de Octubre,  
ISSSTE.

  
Dr. Carlos Ramón Medina Hernández

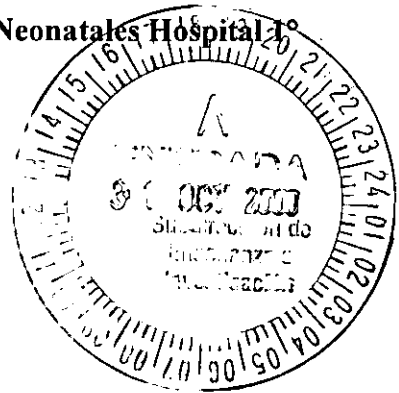
Neonatòlogo adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital 1°  
de Octubre, ISSSTE.

Asesor de tesis

  
Dr. Augusto Octavio Tejeda Koss

Pediatra adscrito a la Unidad de Urgencias Pediatría Del Hospital 1° de Octubre,  
ISSSTE

Co-Asesor de Tesis



30 OCT 2000

## **AGRADECIMIENTO**

Dedico mi tesis con todo mi amor a mi esposo **Juan Carlos** y a mi hijo **Juan Carlitos**, de antemano una disculpa por el tiempo que les quité durante mi residencia.

A Dios doy gracias por permitirme llegar hasta este sitio, a **MI MADRE** por la confianza que siempre ha depositado en mí, te admiro y solo sigo el camino que tú me has enseñado.

A mi padre quien siempre ha estado a mi lado y me da fuerzas para continuar.

A mis hermanas **Claudia, Jessica, Verónica, Mirna** y **Araceli** gracias por sus palabras de aliento, no saben cuanto me han ayudado.

A **Marbella** mi gran amiga, sabes que sin tu ayuda esto no sería posible, **GRACIAS**.

A mis maestros cada uno de ellos ocupan un lugar muy especial en mi corazón, agradezco su enseñanza, su paciencia, sus consejos, su apoyo emocional, estaré eternamente agradecida.

A mi suegra y mis tías, **Blanca Nelly** y **Lolis** Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis amigos **Memo, Eduardo, Armando, Danel, Daniel, Josue** gracias por su amistad.

A mis compañeros de residencia son los que me permiten renovar día a día el valor de las cosas cotidianas.

Al Químico **Roberto Magdaleno** y Química **Zaragoza Rodríguez** gracias por todo.

A la Sra. **Josefina, Bracho, Canis** y **Octavio** gracias por su invaluable ayuda.

A la Sra. **Elia** gracias por mantenerme de pie.

Al servicio de enfermería agradezco su buena disposición y su constante ayuda.

A mis Asesores de tesis eternamente agradecida.

# **INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>5</b>
<b>Resultados</b>	<b>6</b>
<b>Figuras y Tablas</b>	<b>8</b>
<b>Discusión</b>	<b>15</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>18</b>

## RESUMEN

La apnea del prematuro es un problema clínico de alta morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El tratamiento farmacológico utilizado en el Hospital Primero de Octubre, ISSSTE; es a base de metilxantinas con dosis de 1-2 mg/Kg/dosis, previa dosis de impregnación de 5 mg/kg/dosis, considerando necesario conocer los niveles séricos del fármaco para poder modificar dosis y reajustar a las necesidades del paciente; además de conocer los factores que intervine en el metabolismo del fármaco.

**OBJETIVOS:** Determinar los niveles séricos de teofilina que se alcanzan con dosis terapéuticas de 1-2 mg/kg/dosis, previa impregnación; así como los factores que pueden modificar y disminuir la concentración séricos de éste.

**METODOLOGÍA:** Se realizó estudio tipo observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo. En prematuros del hospital 1° de Octubre del ISSSTE, durante el periodo correspondiente de marzo de 1998 a marzo de 1999. Se toma en cuenta los siguientes datos, edad, peso, sexo, dosis de impregnación, dosis de mantenimiento y efectos colaterales. Se envía muestra sérica al H. N. 20 de noviembre donde se realiza determinación de niveles séricos de teofilina por medio de quimioluminiscencia.

**RESULTADOS:** La muestra total obtenida fue de 18 pacientes, con predominio del Sexo masculino 1:2, con edad gestacional promedio de 35.5 semanas de gestación; respecto al peso se encontró el 72 % con peso bajo para la edad gestacional de los cuales el 33% con niveles séricos de teofilina inadecuados y el 67 % adecuado. El 67% presentó niveles séricos adecuados 4 pacientes no recibieron dosis de impregnación, se ignora el motivo. Se presento niveles subterapéuticos en el 100% de los pacientes tratados con dosis de mantenimiento de teofilina a 1 mg/kg/dosis. Solo el 50 % de los pacientes que recibieron dosis de impregnación presentaron taquicardia como único efecto colateral.

**CONCLUSIONES:** Los niveles séricos de teofilina en prematuros con apneas se mantienen en rangos terapéuticos cuando se administra dosis de impregnación a 5 mg/kg/dosis y la dosis de mantenimiento de 2mg /kg/dosis vía oral, sus efectos colaterales son mínimos y presenta adecuada tolerancia en el neonato. Consideramos necesario conocer los niveles del fármaco para adecuar el manejo terapéutico.

**Palabras claves:** Teofilina/apneas.

## **ABSTRACT**

Apnea in prematures is a clinical problem of morbidity and mortality in neonatal intensive care units. The pharmacological treatment used at the ISSSTE Hospital 1° de Octubre is with methylxantines in doses of 1-2 mg/kg/dose, with a previous impregnation dose of 5 mg/kg/dose, being necessary to know the serum levels of the pharmac to be able to modify doses and readjust them to the patient's needs, besides knowing the factors that intervene in the pharmac's metabolism.

**AIM:** To determine the teophyline sures leves that are reached with therapeutic doses of 1-2 mg/kg/do, with previous impregnation, as well as the factors that may modify and diminish the serum concentrations of this.

**METHODOLOGY:** A descriptive, prospective, longitudinal and observational type of study was made. In prematures of the ISSSTE Hospital 1° de Octubre during the period corresponding to March 1998 thru March 1999. The following data were taken into account: age, weight, sex, impregnation dose, maintenance and collateral effects. A serum sample was sent to the Hospital 20 de Noviembre where serum levels of teophyline were determined by means of chemoluminiscence.

**RESULTS:** The total sample obtained was of 18 patients, out of which 33% with serum levels of teophyline were inadequate and 67% were adequate; with a predominance of the masculine sex 1:2, with average gestational age of 35.5. With respect to weight it was found that 72% were with low weight for the gestational age. 67% presented adequate serum levels; 4 patients did not receive impregnation doses and we do not know the reason for this, presenting subtherapeutic levels in 100% of cases. Only 50% of patients that received impregnation doses presented tachicardy.

**CONCLUSIONS:** The teophyline serum levels in prematures with apneas are maintained within therapeutic ranges when impregnation doses are administered and the maintenance dose is of 2 mg/kg/dose Oral via. Its collateral effects are minimal and presents adequate tolerance in the neonate.

**Key words:** teophyline, apneas.

# INTRODUCCIÓN

La apnea del prematuro constituye un problema clínico y es causa importante de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La apnea se define como la pausa respiratoria anormal, prolongada mayor de 20 segundos y que se acompaña de disminución de la frecuencia cardiaca de más del 25% de la basal y una caída del 20% de la saturación de oxígeno o 5 mmHg en la presión parcial de Oxígeno. (1)

La apnea del prematuro se presenta en pacientes de 30 a 36 semanas de gestación donde los episodios apneicos aumentan con la edad gestacional decreciente; se han comprobado en alrededor del 80% de los prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional, del 50 de aquellos de 30 a 31 semanas, del 14% de 32 a 33 semanas y solamente del 7% en los de 34 a 35 semanas. (2)

La apnea del prematuro se acompaña de hipotonia, bradicardia, cianosis o palidez pero en el periodo intercrítico el aspecto del bebé es saludable y su temperatura corporal como los datos de laboratorio son Normales. (3)

Los episodios apneicos persisten durante periodos variables posnatalmente y en general cesan a las 37 semanas de edad posconcepcional sin embargo en los neonatos nacidos antes de 28 semanas la apnea y bradicardia frecuentemente persisten más allá de las 39 semanas de edad posconcepcional. (4)

La etiopatogénia de las apneas centrales del prematuro son multifactoriales y se relacionan con inmadurez del sistema nervioso central, inadecuada respuesta a la hipoxia, estímulos aferentes al centro respiratorio y estimulación a ciertos receptores periféricos. La apnea del prematuro es una enfermedad que se encuentra en prematuros sin patología agregada como procesos infecciosos, metabopatías, hemorrágicos que desencadenan apenas en los pacientes recién nacidos. Los prematuros con apneas presentan mayor inmadurez de la función cerebral que la esperada para la edad gestacional. El tiempo de conducción cerebral cuantificados a través de potenciales evocados auditivos es mayor en el recién nacido prematuro con apneas que en aquellos que no las tienen. (5)

La apnea central se presenta como una pausa de la ventilación alveolar debido a la ausencia de actividad diafragmática ya que no se lleva a cabo la transmisión del impulso del sistema nervioso central a los músculos de la respiración por mielinización incompleta. Durante el sueño activo predominan los episodios de apneas, lo cual produce una disminución significativa de la pO<sub>2</sub>. La hipoxia disminuye la sensibilidad del recién nacido prematuro al aumento de los niveles de dióxido de carbono.



La respuesta ventilatoria al aumento del dióxido de carbono se halla disminuido en los neonatos con apnea. Desde 1973 se utilizan metilxantinas especialmente teofilina en el tratamiento de las apneas del prematuro. Entre el 50 y 70% de los pacientes con apnea responden a la terapéutica de metilxantinas. (1) Las metilxantinas bloquean los receptores de adenosina, quien inhibe la conducción del estímulo respiratorio, estimulando la conducción de la respiración aumentando la respiración por minuto y la sensibilidad de quimiorreceptores para CO<sub>2</sub>. (6)

La terapéutica indicada es basada en aminofilina administrando una dosis de impregnación de 4 a 6 mg/kg intravenoso durante 30 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.5 a 3 mg/Kg/dosis cada 8 hrs posterior a la dosis de impregnación, con un rango terapéutico entre 7 a 12 mcg/mL, teofilina con dosis de impregnación de 4 a 8 mg/Kg seguido de una dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg/dosis con un rango terapéutico de 6 a 15 mcg/ml o 55 a 110 µmol/L, considerando niveles tóxicos con 20µg/ml; este medicamento es incompatible con cefotaxime, ceftriaxona, clindamicina, dobutamina, epinefrina, hidralacina, insulina, isoproterenol, metilprednisolona, penicilina, cimetidina y eritromicina. (7,8)

Los efectos colaterales de las metilxantinas es taquicardia, arritmias, poliuria, glucosuria, cetonuria, vómito, náuseas, gastritis hemorrágica y reflujo gastroesofágico. (6)

Otras medidas terapéuticas utilizadas es el CPAP nasal sin embargo el barotrauma es uno de sus efectos colaterales que comprometen la vida del paciente. (3,9)

Surge la idea de realizar este estudio ya que la apnea del prematuro es una patología frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales de este hospital, utilizando como único fármaco las metilxantinas para su tratamiento, sin contar con estudios de laboratorio que nos indiquen los niveles séricos que se alcanzan con las dosis administradas, considerando de suma importancia mantener niveles adecuados del fármaco y valorar la respuesta a la terapéutica implementada en este hospital.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

El estudio se realizó en prematuros nacidos en nuestro hospital que presentaron apneas centrales que cumplían con los criterios de este trabajo, iniciando el tratamiento con metilxantinas con dosis de impregnación de 5 mg/kg/dosis seguido de una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg/dosis cada 8 horas, se tomaron muestra de sangre periférica, 3 ml de sangre periférica en tubo sin anticoagulante dos horas posterior a la dosis de mantenimiento; se centrifuga la muestra y se envía al laboratorio de urgencias del Hospital Nacional 20 De Noviembre donde por medió de análisis enzimoimmunométrico por quimioluminiscencia en fase sólida, para su uso con el analizador automático INMULITE diseñado para medir cuantitativamente teofilina en suero; una bola de poliestireno encerrada dentro de la unidad de reacción de IMMULITE, está recubierta con un anticuerpo monoclonal específico para teofilina. El suero del paciente conjugado con la fosfatasa alcalina se introducen simultáneamente en la unidad de reacción incubándose a 37°C con agitación intermitente, la teofilina presente en la muestra compete con la teofilina marcada con la enzima por un número limitado de sitios de unión al anticuerpo de la fase sólida. El conjugado no ligado se elimina por un lavado con centrifugación, después del cual se añade el substrato y la unidad de reacción. El substrato quimioluminiscente, es un éster fosfato de adamantil dioxetano, sufre hidrólisis en presencia de fosfatasa alcalina para generar un producto intermedio inestable. La producción continua de este producto intermedio inestable, la producción continua de este producto intermedio resulta de una emisión mantenida de luz. El complejo ligado y por tanto también la liberación de fotones, tal como los mide el luminómetro. El instrumento calcula los resultados para controles y pacientes a partir de la señal observada; utilizando una curva de patrón almacenada generando un informe impreso; utilizando un rango de trabajo de 6-15 µcg/dl (55-110 nmol/l), entregando resultados a las 48 hrs al familiar.

## RESULTADOS

Durante el presente estudio que consideró a los recién nacidos prematuros nacido en el hospital 1° de Octubre durante el periodo comprendido entre 1 de marzo de 1998 al 1 de marzo de 1999 de un total de 245 prematuros que nacieron durante éste periodo, se descartaron aquellos con enfermedades intercurrentes que pudieran interferir con la validez del presente estudio, se descartaron pacientes con malformaciones congénitas, alteraciones hepáticas, insuficiencia renal aguda, pacientes en fase III de ventilación, hemorragia intraventricular, etc.; por lo que la muestra total obtenida fue solo de 18 pacientes, se consideró que los pacientes de la presente muestra no tuvieran enfermedades que pudieran condicionar apnea en el prematuro como son la anemia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hipotermia, etc. La finalidad del presente estudio fue medir niveles séricos de teofilina en paciente manejados en nuestro hospital, las dosis recomendadas son 5 mg /kg/dosis de teofilina como impregnación, y la dosis de mantenimiento puede variar desde 1 a 2 mg/kg/dosis.

Entre lo que obtuvimos como resultados tenemos que en cuanto a diferencias por sexo se presentaron a 11 pacientes del sexo masculino y 7 del sexo femenino correspondiendo a 63 % y 37 % respectivamente estableciendo una relación 1:2 en cuanto al sexo. (fig. y tabla 2)

En cuanto a diferencia por edad gestacional se encontro que la edad promedio fue de 35.5 semanas de gestación, el rango que tuvimos fue de 31.2 – 39.6 semanas de gestación corregidas. (fig. y tabla 1)

En cuanto al peso determinamos que 13 pacientes tenían peso bajo para la edad y 5 con peso adecuado para la edad de acuerdo con la clasificación de Jurado García de peso para la edad, esto correspondió a 72% y 28 % respectivamente. (fig. y tabla 3)

Encontramos que 5 de los 6 pacientes con niveles séricos bajos de teofilina tuvieron peso bajo para su edad correspondiendo a un 83% de los pacientes con peso bajo. (tabla 6)

De los 18 pacientes se encontró que se impregnaron solo 15 de ellos y tres no se conoció la causa por la que no se administro dosis de impregnación, a 14 pacientes se les administro 2 mg/kg/dosis de teofilina como dosis de mantenimiento, y a 4 se les administró 1 mg /kg/dosis. (tabla 4 y fig. 5)

Encontramos niveles séricos adecuados de acuerdo a rangos aceptados internacionalmente (6 a 15  $\mu$ gr) en 12 pacientes (67%), en 6 pacientes no tuvimos rangos adecuados de acuerdo a los criterios antes mencionados. (tabla y fig. 6)

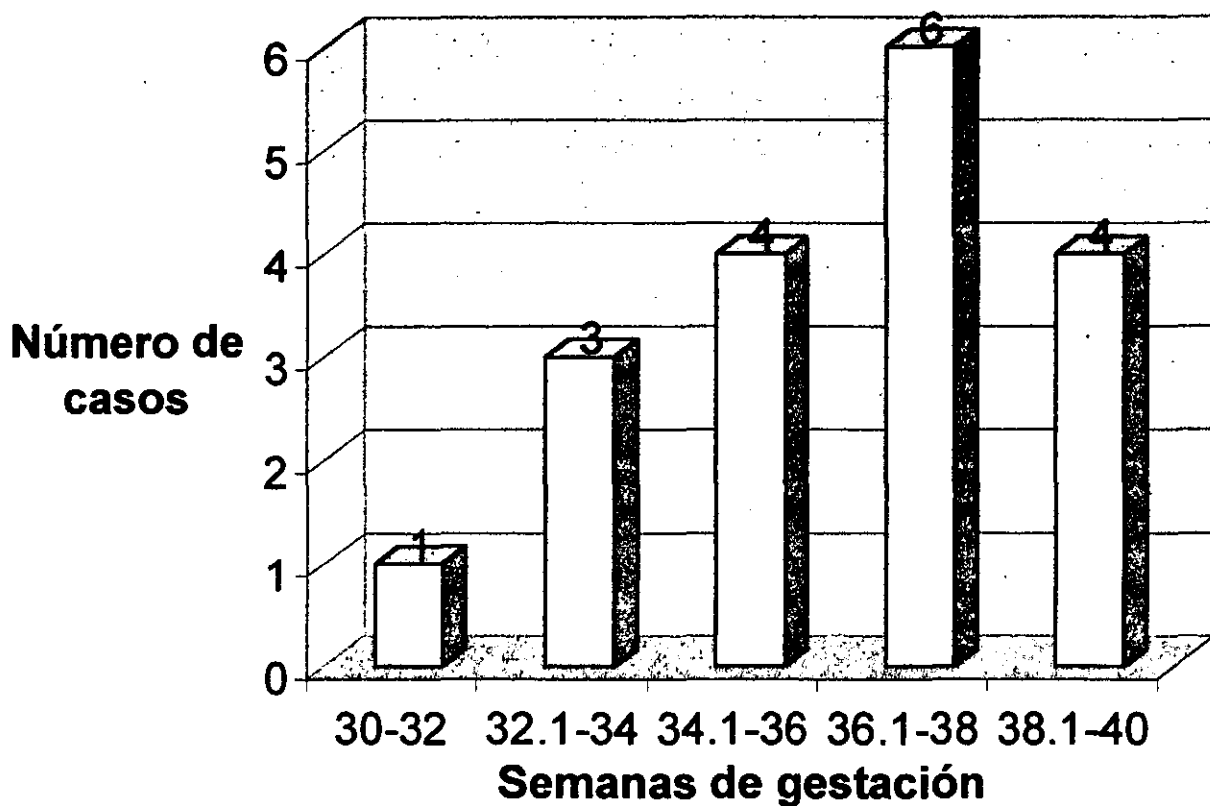
Entre los pacientes que tuvieron niveles séricos inadecuados encontramos a todos los que recibieron una dosis de mantenimiento de 1 mg /kg/dosis, correspondiendo al 100%; a los que se les administró dosis de 2 mg/kg/dosis como mantenimiento se encontró 2 pacientes con niveles bajos (14 %). ( tabla y fig. 4)

Entre los pacientes que tuvieron niveles bajos o no terapéuticos 3 de ellos no recibieron dosis de impregnación.

Se observaron efectos colaterales consistentes en taquicardia en el 50% de los pacientes con dosis de impregnación, no se observó efectos colaterales en ningún paciente que pudiera ser atribuida a las dosis subsecuentes de mantenimiento. (tabla 5)

**FIGURA 1**

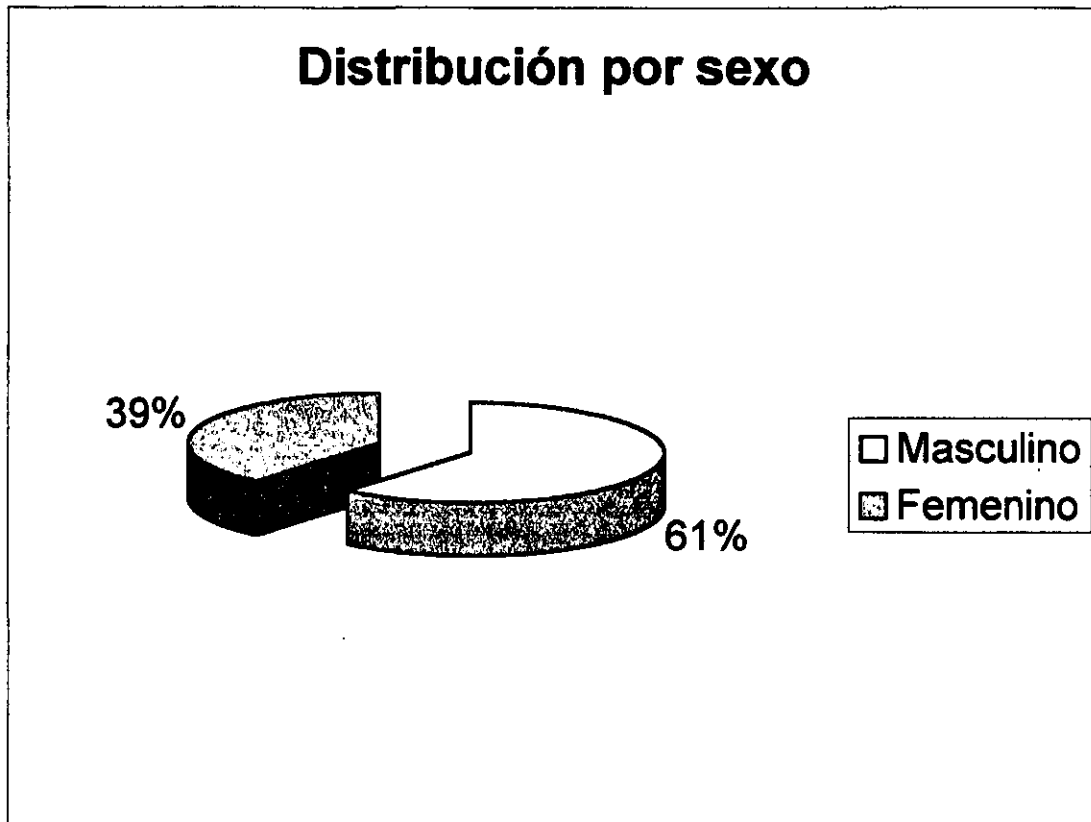
### Distribución por edad gestacional



**TABLA 1**

Edad gestacional	Número de casos	Porcentaje
30-32	1	5.5
32.1-34	3	17
34.1-36	4	22
36.1-38	6	33.5
38.1-40	4	22
Total	18	100

**FIGURA 2**

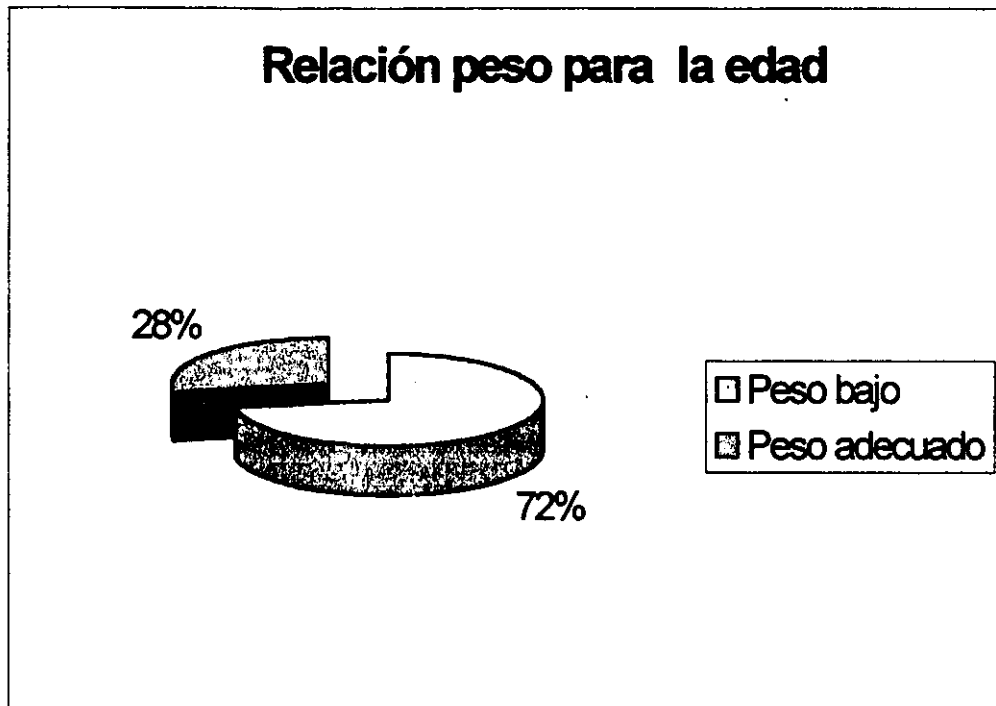


**TABLA 2**

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	11	61
Femenino	7	39
Total	18	100

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA.

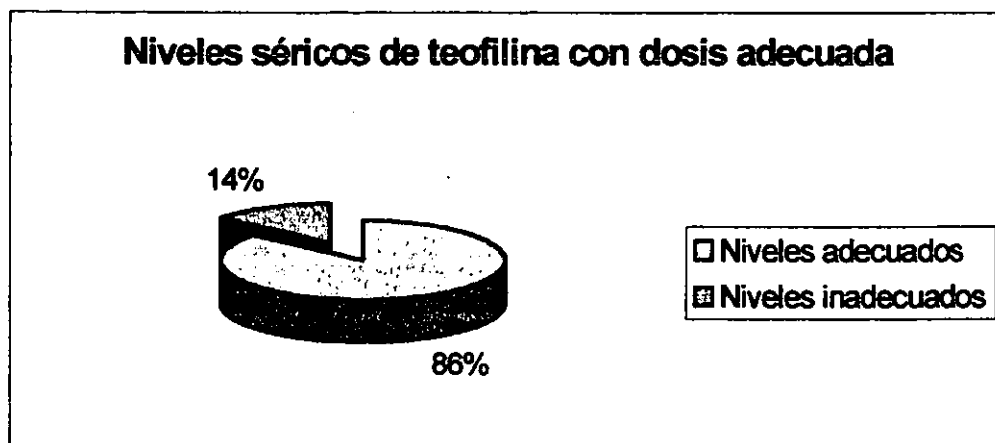
**Figura 3**



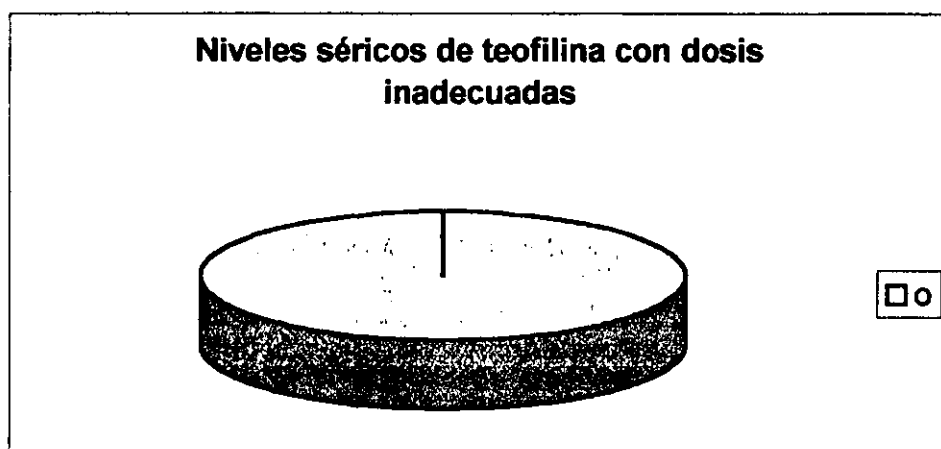
**Tabla 3**

Peso	Número de pacientes	Porcentaje
Peso bajo	13	72
Peso adecuado	5	28
Total	18	100

**FIGURA 4**



**FIGURA 5**





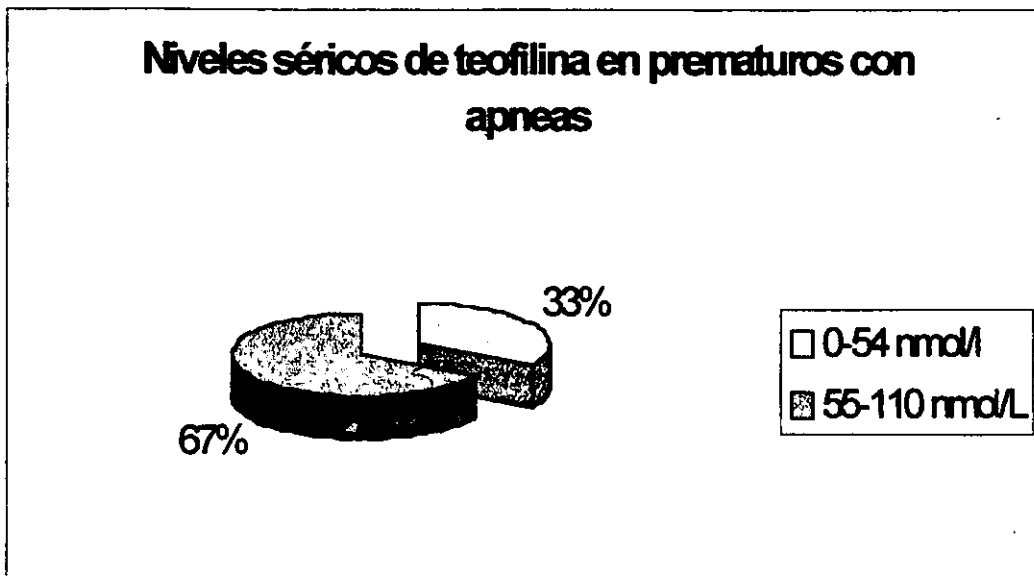
**TABLA 4**

Dosis de teofilina	Número de pacientes	Niveles adecuados	Niveles inadecuados
1 mg/Kg/dosis	4	0	4
2mg/Kg/dosis	14	12	2
Total	18	12	6

**TABLA 5**

Teofilina	Con efectos colaterales	Sin efectos colaterales
Dosis de impregnación	8	7
Dosis de mantenimiento	0	3

**FIGURA 6**



**TABLA 6**

Niveles séricos de teofilina	Número de casos	Porcentaje (%)
0-54 nmol/l	6	33
55-110nmol/l	12	67
Total	18	100

**TABLA 7**

Relación peso/edad	Niveles adecuados de teofilina	Niveles inadecuados de teofilina
Peso adecuado	10	4
Peso inadecuado	2	2

**TABLA 8**

Dosis de impregnación de teofilina	Niveles adecuados	Niveles inadecuados
Con impregnación	12	5
Sin impregnación	0	1

## DISCUSIÓN

La apnea del prematuro es una patología que se asocia a enfermedades graves, pudiendo constituir un signo en patologías como sepsis, hemorragia intracraneana, etc. Aun cuando no existan enfermedades intercurrentes y el paciente presente apenas, consideramos a estas mismas como de origen central.

El tratamiento de la apnea a base de metilxantinas se encuentra completamente demostrada, la generalidad es administrar dosis de impregnación de 4-8mg/kg/dosis y de mantenimiento de 1-2 mg/kg/dosis de aminofilina y 2 mg/kg/dosis de teofilina, lo ideal sería monitorizar a cada paciente midiendo niveles séricos de teofilina por lo menos una vez a la semana con la finalidad de establecer un tratamiento óptimo generalmente esto no es posible debido a las carencias o al elevado costo que conlleva dicho estudio aunado a las molestias que provocamos al paciente con las punciones y disminuyendo la hemoglobina con cada muestra.

La finalidad del presente estudio fue la de observar si la terapéutica que utilizamos actualmente en nuestro hospital es la adecuada, a pesar que en muchas referencias bibliográficas nos dice que una dosis adecuada de metilxantinas es desde 1 mg/kg/dosis encontramos en este estudio que los pacientes que recibieron teofilina a esta dosis tenían niveles séricos bajos la importancia de este dato radica en que muchos pacientes no hospitalizados son manejados en la mayor parte de las instituciones a esta dosis, lo que podría condicionar efectos no vistos por la madre o el encargado del cuidado del paciente pudiendo agravarlo o inclusive pudiendo sufrir efectos tan severos como el síndrome de muerte súbita del lactante; esto sin duda debe hacernos considerar el proporcionar una terapéutica adecuada, que en nuestro estudio los pacientes con niveles séricos adecuados la dosis era a 2mg/kg/do de mantenimiento, además de siempre asegurarnos de que se administre la dosis de impregnación.

En los pacientes hospitalizados en muchas ocasiones encontramos medicamentos que pueden modificar o alterar los niveles terapéuticos de la teofilina, en este estudio uno de los pacientes con niveles séricos bajos se encontraba recibiendo cefotaxima que coincide con los reportes de la literatura entre los medicamentos que puede modificar los niveles terapéuticos de teofilina, esta es solo una de las muchas sustancias que pueden interferir para un adecuado manejo de la apnea.

También otro aspecto importante a considerar son las enfermedades que pueden actuar como factores condicionantes o precipitantes para la apnea como son la anemia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, procesos infecciosos, etc.

Estas dos situaciones pacientes con enfermedades y/o medicamentos que pueden interferir con la acción terapéuticas de la teofilina por lo que considero que debiera ser rutinario solicitar niveles de la metilxantina en los pacientes hospitalizados.

La teofilina prácticamente esta exenta de riesgos a dosis terapéuticas, esto se encuentra bien descrito en la mayor parte de la literatura pero considero que falta establecer asociaciones, en estudios prospectivos a largo plazo que pudieran indicar asociaciones o efectos a largo plazo en el desarrollo de estos paciente, que pudieran evitarse utilizando dosis adecuadas y midiendo los niveles séricos del fármaco.

Otro de los aspectos por lo que nos interesó el desarrollo del presente estudio es porque unicamente contamos con teofilina en el cuadro básico de medicamentos, al no tener otras alternativas debemos manejar la teofilina de manera óptima para beneficio de los pacientes, ya que la teofilina es un medicamento seguro con buena tolerancia y de administración sencilla.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se corroboró que el tratamiento sugerido en la literatura para la apnea del prematuro es adecuado, logrando tener niveles séricos óptimos del fármaco con las dosis recomendadas (2mg/kg/dosis), garantizando así una respuesta clínica adecuada del paciente. Encontramos que todos los pacientes tratados con dosis a 1 mg/kg/dosis de teofilina vía oral presentaron niveles séricos bajos del fármaco. Se encontró una alta incidencia de niveles bajos de teofilina en pacientes que no recibieron dosis de impregnación, también una alta incidencia de apneas en prematuros desnutridos o con peso bajo para su edad.

Consideramos que las metilxantinas son un fármaco útil en el tratamiento de los pacientes con apneas, teniendo mínimos efectos colaterales, de fácil administración, buena tolerancia, con niveles séricos óptimos al prescribirlo adecuadamente; sería de gran utilidad contar con el método para la determinación de niveles séricos de teofilina por lo menos una vez por semana en pacientes hospitalizados, debiendo tomar en cuenta los fármacos que se utilizan a la par, ya que una amplia gama de medicamentos nos interfiere con la farmacodinamia de la teofilina.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- American Academy of Pediatrics Task Force on prolonged apnea. *Pediatrics*. 1985;76:129-131
- 2.- Henderson-Smat DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnea in newborn babies. *Aust, pediatr J*. 1981;17:273-276
- 3.- Ceriani Cernadas "Neonatología práctica" ed 3 ra, Ed Médica panamericana 1999, Buenos Aires Argentina;206
- 4.- John Cloherty, Ann R Stark " Manual de cuidados neonatales" ed 3ra, Ed Masso 1998; Boston 428
- 5.- Marchal F, Bairam A, Vert P. Apnea del neonato y síndromes apnéicos. *Clínica de perinatología. Aparato respiratorio* 1987;vol3:533-554
- 6.- Alfred Goodman Gilman " las bases de la farmacología de la terapéutica" ed 8va, Ed Panamericana 1982; Buenos Aires; 587
- 7.- Aranda J, Grondin D, Sasyniuk BI. Pharmacologic considerations in the therapy of neonatal apnea. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:113-133
- 8.- Michael A. Barone "Manual de pediatría hospitalaria" ed 14ta, Ed Harcourt, 1997; España 486
- 9.- Peliowski A, Finer N. A blinded, randomized placebo controlled trial to compare Theophylline and Doxapram for the treatment of apnea of prematurity. *J pediatr* 1990;116:648-653