

11249
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

**EVOLUCION DE LA SEPSIS NEONATAL EN RECIÉN NACIDOS
MANEJADOS CON PENTOXIFILINA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD
EN**

NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DR. PALACIOS SALGADO SERGIO

ASESOR

DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Figueroa



DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE

M. Cárdenas

DR. MANUEL CAZARES ORTIZ
PROF. TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE.

Eduardo Carsi

DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA.
ASESOR DE TESIS.
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE.

Sergio Palacios

DR. PALACIOS SALGADO SERGIO
RESIDENTE DE NEONATOLOGIA
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE ESTUDIOS DE FACULTAD DE MEDICINA U. N. A. M.

[Handwritten signature]

INDICE

RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	5
INTRODUCCIÓN:.....	7
METODOLOGÍA.....	11
RESULTADOS:.....	13
DISCUSIÓN:.....	19
BIBLIOGRAFÍA:.....	22

RESUMEN

INTRODUCCION: Los procesos infecciosos en el recién nacido pretérmino son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

El objetivo de este estudio fue determinar la evolución clínica y de laboratorio en neonatos pretérminos sépticos que reciben pentoxifilina.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio clínico, longitudinal, prospectivo y abierto realizado en el servicio de cuidados intensivos neonatales del centro médico nacional el 20 de noviembre, donde se estudiaron neonatos pretérminos sépticos de edad gestacional menor a 34 semanas distribuidos en 2 grupos. El grupo A recibió manejo convencional para la sepsis y al grupo B se agregó pentoxifilina. Se monitorizaron mediante signos clínicos y resultados de laboratorio y se evaluó si desarrollaban o no choque séptico.

RESULTADOS: hubo 7 recién nacidos sépticos fueron 4 del sexo masculino (57.1%) y 3 del sexo femenino (42.8%). El principal sitio infeccioso primario se localizó en pulmón (42.8%). En 6 casos el hemocultivo fue positivo, siendo el germen predominante el staphylococcus epidirmidis. 2 de los pacientes (1 de cada grupo) presentaron choque antes de administrar pentoxifilina pero se recuperaron en forma satisfactoria.

Hubo una recuperación clínica en pacientes del grupo B mas rápida que el grupo A en días (3.2 vs. 4.3). Un neonato falleció en el grupo A secundario a coagulación intravascular diseminada.

Por laboratorio se observó que la PCR tuvo un decremento más rápido en los pacientes del grupo B en los primeros 2 días, así también las plaquetas se reportaron en cifras normales en este grupo a diferencia del grupo A donde se reportaron cifras debajo de lo normal.

DISCUSIÓN: Observamos una tendencia a que los neonatos tratados con pentoxifilina tienen una respuesta más favorable clínicamente y por laboratorio.

SUMMARY

INTRODUCTION: Infectious diseases in the newborn infant are one of the main causes of morbidity and mortality. The objective of this study was to determine clinical and laboratory outcomes in septic preterm infants who received pentoxiphylline.

MATERIAL AND METHODS: We practiced a clinical, longitudinal, prospective and open trial in the neonatal intensive care service of the medical center " 20 de Noviembre". we studied preterm newborn septic infants less than 34 weeks gestation divided in 2 groups. Group A received conventional antimicrobial therapy for sepsis and we added in group B pentoxiphylline at 5 mg/kg/day for 3 consecutive days. They were monitored by means of clinical signs and laboratory results and evaluated to see if they developed septic shock or not.

RESULTS: There were 7 preterm septic infants who met criteria for the study, 4 male (57.1%) and 3 female (42.8%). The main primary infectious site was the lung (42.8%). In 6 cases the blood culture was positive, being the predominant isolated germ staphylococcus epidermidis. 2 of the patients (1 of each group) presented septic shock before administering pentoxiphylline but they still fully recovered.

There was a faster clinical recovery in patients of group B compared to patient of group A (3.2 vs. 4.3 days). A newborn infant died in group A secondary to disseminated intravascular coagulation.

In laboratory results it was observed that the CRP had a faster decrement in patients of group B in the first 2 days, platelet counts returned to normal in this group opposed to those of group A.

DISCUSSION: there were no differences between both groups for mortality and septic shock, but the patients treated with pentoxiphylline had a fully recover in fewer days.

INTRODUCCION.

Los procesos infecciosos en el recién nacido son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el primer mes de vida extrauterina; esta situación está determinada tanto por las condiciones de inmunocompromiso que caracterizan al neonato como por los patrones cambiantes de los agentes infecciosos causales y la frecuente aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos habitualmente usados en los hospitales⁽¹⁾. Los factores de riesgo relacionados al hospedero involucran diversos mecanismos de defensa que son deficientes en el recién nacido, especialmente en el prematuro; la mayor parte de los anticuerpos son de origen materno y su transmisión más importante ocurre en el 3er. trimestre. Antes de la semana 32, el nivel de IgG fetal es menor al 50% de los valores maternos, la actividad de complemento es del 50 – 75% del valor del adulto. La baja actividad del complemento y la falta de anticuerpos tipo específico provocan una deficiente opsonización especialmente de bacterias capsuladas. Esto dificulta la fagocitosis y limita la depuración de bacterias por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. La poca reserva de polimorfonucleares y su baja capacidad de migración producen una deficiente respuesta inflamatoria en neonatos. Además, existe una tendencia a la depresión en presencia de infección⁽²⁾. De los procesos infecciosos en el recién nacido la sepsis ocupa un lugar predominante, definiéndose a la sepsis como un síndrome que consta de 5 diferentes etapas como son; Bacteriemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple⁽³⁾. En nuestro País se describen tasas de morbilidad de 10 – 15 por cada 1000 recién nacidos vivos y representa la 3ª. Causa de muerte en este grupo de edad. En cuanto a su etiología, en los albores del siglo XX, las bacterias gram positivas fueron

predominantes; en las décadas 30 y 40 el estreptococo grupo A, y en los 50 con el arribo de los antibióticos se desarrollaron los gram negativos, particularmente *E. coli*. A mediados de los 60 como consecuencia de inadecuadas medidas de asepsia y antisepsia, ~~se desarrolló una pandemia de estafilococo con funestos resultados.~~ A inicio de los 70 el estreptococo beta hemolítico emergió como patógeno causante predominante en Estados Unidos y en años recientes la frecuencia de sepsis por estafilococo coagulasa negativo aumentó significativamente, sobre todo los *S. epidermidis*.

En los países en vías de desarrollo, continúa el predominio de los gram negativos. En México se describen *Klebsiella pneumoniae* (15.5 – 50%), variedades de *Escherichia coli* (20 – 30.7%) y *Estafilococo aureus* (2.6 – 16%)⁽⁴⁾. El diagnóstico de sepsis en el recién nacido implican signos clínicos como son; rechazo a la vía oral, distensión abdominal, hiperbilirrubinemia, distermias, letargia, irritabilidad, polipnea, bradicardia, alteraciones en la circulación periférica, hipotensión, hepatomegalia, esplenomegalia, y datos de laboratorio como son hemocultivos, tinción de gram, recuento plaquetario, leucocitario, velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR), así como manifestaciones clínicas, alteraciones del equilibrio ácido base (acidosis metabólica), y alteraciones metabólicas como hiperglucemia. Durante la sepsis, la endotoxina induce la liberación de la cascada de citocinas que causan daño tisular llevando a falla orgánica múltiple. Es conocido que los niveles de factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 1-B, interleucina 2, 4, 6 y 8 entre otras, se elevan en la sepsis y que su elevación esta correlacionada con la tasa de mortalidad ⁽⁵⁾. La activación leucocitaria es causa de toxicidad tisular endotelial como resultado de la liberación de radicales libres de oxígeno y proteinasas ⁽⁶⁾.

Se activan los sistemas de coagulación y la cascada de complemento lo que induce a

hipoxia ⁽⁷⁾. Todo esto ocasiona un síndrome de hiperviscosidad asociado a diversas manifestaciones clínicas ⁽⁸⁾. Una de las primeras sustancias que se elevan es el FNT el cual aparece 30 – 90 minutos después de la administración experimental de endotoxina. Se ha determinado que el FNT puede servir como intermediario para la degranulación de neutrófilos en vivo y estimula la liberación de diversas citocinas. Se han estudiado varias medidas en adición a los antimicrobianos, como anticuerpos específico antilipopolisacárido, infusión de neutrofilos, factor estimulador de colonias de granulocitos, sin embargo, no se ha encontrado el antídoto óptimo y la mortalidad continúa siendo elevada⁽⁹⁾. Dentro de las pautas terapéuticas que ayudan a contrarrestar la cascada inflamatoria se encuentra la pentoxifilina. Se trata de un derivado de metilxantinas que ha sido utilizado en el tratamiento de enfermedad vascular periférica y claudicante, durante las últimas 2 décadas. Tiene un receptor de membrana específico que causa un aumento en la concentración intracelular de adenosinmonofosfato cíclico (cAMP), que aumenta la actividad de proteincinasa (cAMP dependiente de cinasa), y mejora la regulación del cAMP dependiente de factor nuclear, el cual disminuye la expresión del gen inflamatorio RNA mensajero, con ello se atenúa la respuesta inflamatoria excesiva inhibiendo la producción de monocitos y macrófagos, aumentando la deformidad de leucocitos y la quimiotaxis, inhibiendo la degranulación de neutrófilos y la liberación de superóxidos⁽¹⁰⁾. Disminuyendo la liberación de tromboxanos, modulando la agregación plaquetaria por aumento en la producción de prostaciclina⁽¹¹⁾ protegiendo el endotelio vascular durante los cambios hemodinámicos del SRIS (hiperdinamia e hipodinamia), y por último mejorando la oxigenación de tejidos y el flujo sanguíneo microcirculatorio estabilizando así las condiciones hemodinámicas.

Lauterbach en 1994 administró una infusión de pentoxifilina a dosis de 5 mg/kg/hora por 6 horas antes de iniciarse antibióticos en 29 neonatos sépticos en sus resultados reportó

que los niveles de FNT disminuyeron en forma importante, demostrando así que esta disminución de FNT y las propiedades de la pentoxifilina tienen un gran valor terapéutico en el tratamiento de sepsis neonatal ⁽¹⁰⁾.

En un 2º. Estudio reportado de 1995-1996 el mismo autor administrando pentoxifilina a 5mg/kg/hra durante 6 días demostró descenso no solo de FNT sino también de interleucina 6 con lo que logro disminuir así la mortalidad en este tipo de pacientes⁽¹³⁾.

El presente estudio se realizo para evaluar la respuesta clínica y por laboratorio en el neonato séptico no complicado o que se encuentra en estado de choque séptico cuando recibe como coadyuvante en su tratamiento la pentoxifilina.

METODOLOGIA.

Se realizó una investigación clínica, longitudinal, prospectiva y abierta en el servicio de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 De Noviembre en un periodo comprendido entre marzo 2000 - agosto 2001, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta clínica y de laboratorio en el neonato séptico compensado, o que se encuentra en fase inicial de choque séptico, recibiendo como complemento en su tratamiento médico, la pentoxifilina. Se incluyeron en el estudio 7 neonatos ingresados en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales que presentaron manifestaciones clínicas y de laboratorio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a infección de acuerdo a los criterios clínicos y de laboratorio establecidos en el servicio, dentro de los que se encuentran taquicardia o bradicardia, rechazo a la vía oral, cianosis, polipnea o apnea, distemias, alteraciones en la microcirculación periférica, hipotensión, hiperbilirubinemia, letargia irritabilidad, dentro de los datos de laboratorio se encuentran leucocitosis, plaquetopenia, elevación de PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG), hemocultivo, liquido cefalorraquideo, acidosis metabólica e hiperglucemia. Se excluyeron pacientes que no reunían estos criterios que apoyaran el diagnóstico, pacientes en estado de choque de etiología diferente a infecciosa, pacientes que presentaron muerte dentro de las primeras 24 horas de haberse instalado el tratamiento, pacientes con infecciones diferentes a la bacteriana (TORCH), pacientes que presentaron reacciones severas a la pentoxifilina y hubo necesidad de suspenderla, pacientes en quien en el diagnóstico final se eliminó el infeccioso y la falta de consentimiento informado firmado por los padres de los pacientes.

Se tomaron como base el expediente clínico existente, realizándose una hoja de

recolección de datos donde se incluyó nombre, sexo, edad gestacional, apgar, peso al nacimiento, hematocrito, leucocitos, plaquetas, PCR, VSG, determinación de factor de necrosis tumoral taller de gases y signos vitales (FC, FR, TAM), a las 0, 24 y 72 hrs., mismas variables que se tomaron en cuenta para el análisis estadístico. Se formaron 2 grupos seleccionados en forma aleatoria; al grupo A se le administró manejo basado en líquidos intravenosos y electrolitos, antimicrobianos, coloides, inotrópicos en caso de choque séptico. Al grupo B se agregó al manejo pentoxifilina (Tentral, Hoechst) a dosis de 5 mg/k/hora para 6 hrs durante 3 días.

La rutina de manejo para pacientes sépticos en ambos grupos fue comparable, utilizando como esquema inicial empírico ampicilina y amikacina y una vez teniendo reporte de germen específico aislado se cambió de acuerdo a la sensibilidad de la bacteria. Se solicitaron controles de hematocrito, leucocitos, plaquetas, PCR, VSG, así como determinación de FNT al 1°, 3° y 5°. día de iniciado el tratamiento por punción de vena periférica así como gasometría arterial en caso necesario.

En los pacientes tratados con pentoxifilina se monitorizaron y vigilaron las posibles reacciones adversas que pudieran presentar; Hipotensión, irritabilidad y descompensación hemodinámica.

El manejo de líquidos, dopamina y/o dobutamina fue idéntico para ambos grupos en caso de ameritarlo.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital, con el consentimiento informado por escrito de los padres de los pacientes.

Debido a que se trata de un informe inicial de los primeros pacientes se realizaron únicamente promedios, DS para comparar ambos grupos.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 7 pacientes, 4 masculinos (57.1%) y 3 femeninos (42.8%), quienes se incluyeron bajo el diagnóstico de sepsis. Se distribuyeron en 2 grupos, grupo A, quienes recibieron tratamiento convencional para la sepsis (42.8%) a base de cristaloides, antibióticos y el grupo B en quienes se adicionó pentoxifilina al manejo (57.1%) a dosis de 5 mgkdía en infusión continua de 6 horas por 3 días consecutivos.

Los grupos de edad < 30 semanas (28.6%) y >30 semanas (71.3%) de edad gestacional evaluados por capurro.

Los signos clínicos se pueden observar en la grafica no. 1, de estos el signo que destacó fueron cambios en la coloración de piel y tegumentos (32.6%); con relación a las alteraciones en los auxiliares diagnóstico, se observó leucocitosis principalmente en el grupo tratado con pentoxifilina (Grupo B) en la determinación basal con un promedio de 22.150 leucocitos comparado con el grupo tratado sin pentoxifilina (Grupo A) con 12.300 leucocitos manteniéndose en valores constantes durante las tres determinaciones (Tabla No. 1). La plaquetopenia se observó principalmente en el grupo A, con rangos de 103.250 plaquetas en determinaciones basales hasta 42.000 endeterminaciones al 5°. día, en el grupo B se mantuvieron constantes de 321.333 basales hasta 305.666 en la determinación final. (Tabla No. 2). La proteína C reactiva (PCR) se incrementó inicialmente en el grupo A para posteriormente disminuir, no fue posible tener una determinación de PCR al 5°. día en este grupo, en el grupo B se observa un incremento de 0.41 u/dl. basal, hasta 2.4 u/dl. a las 48 horas, para posteriormente disminuir al 5 día a 0.97 u/dl. (Tabla no. 3). La velocidad de sedimentación globular se mantuvo en parámetros normales durante las 48 horas iniciales de estudio para incrementar posteriormente en el grupo B sin cambios en el grupo A (Tabla No.4). 2 pacientes desarrollaron choque séptico antes de administrar pentoxifilina, uno por cada grupo ambos se recuperaron en forma satisfactoria. Reportamos en el estudio que de los de sitios infección primaria, el principal es el pulmón como puede verse en la grafica no. 3

El 84.5% de pacientes (6) se reportaron hemocultivos positivos, los gérmenes fueron *Staphylococcus epidermidis*, 3 casos (42.8%), *Escherichia coli* (14.2%), *Klebsiella pneumoniae* (14.2%), *Staphylococcus aureus* (14.2%) en un solo paciente el hemocultivo fue negativo.

En el grupo A se observó un fallecimiento secundario a coagulación intravascular diseminada complicación de la sepsis. Ambos grupos evolucionaron satisfactoriamente, sin embargo, una mejoría más rápida en el grupo B considerándose controlado el proceso séptico a los 3.2 días comparados con 4.3 días del grupo A.

TAB. No. 1. - DATOS DE LABORATORIO.

LEUCOCITOS (Promedios).		
	GRUPO A (n:3)	GRUPO B (n:4)
	(Sin pentoxifilina)	(Con pentoxifilina)
Determinación basal:	12.300	22.150
Determinación a 48 hrs. :	13.800	22-625
Determinación a 5 días	13.800	25.475

**FUENTE: Expediente clínico.
C.M.N. 20 de noviembre**

TAB. No. 2. DATOS DE LABORATORIO.

PLAQUETOPENIA.		
	GRUPO A (n:3) Con pentoxifilina	GRUPO B (n:4) sin pentoxifilina
Determinación basal:	321.333	103.250
Determinación a 48 hrs. :	185.666	154.000
Determinación 5 días:	305.666	42.000

FUENTE: Expediente clínico.
C.M.N. 20 de Noviembre.

TAB. No. 3. - DATOS DE LABORATORIO.

PROTEINA C REACTIVA.		
	GRUPO A (n:3) Sin pentoxifilina	GRUPO B (n:4) Con pentoxifilina
Determinación basal:	0.41	6.5
Determinación a 48 hrs. :	2.4	0.25
Determinación a 5 días:	0.97	(*)

FUENTE: Expediente clínico.
C.M.N. 20 de Noviembre.

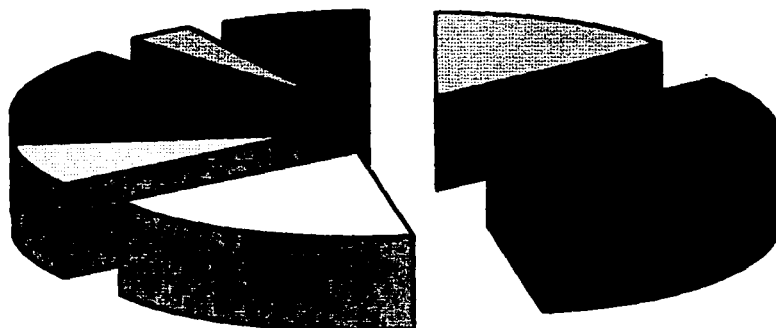
(*) No se cuenta con informe.

TAB. No. 4 .- DATOS DE LABORATORIO.

	GRUPO A (n.3) Sin pentoxifilina	GRUPO B (n:4) con pentoxifilina
Determinación basal:	4.6	6.3
Determinación a 48 hrs. :	5.6	10.3
Determinación a 5 días:	21	7.3

FUENTE: Expediente clínico.
C.M.N. 20 de Noviembre.

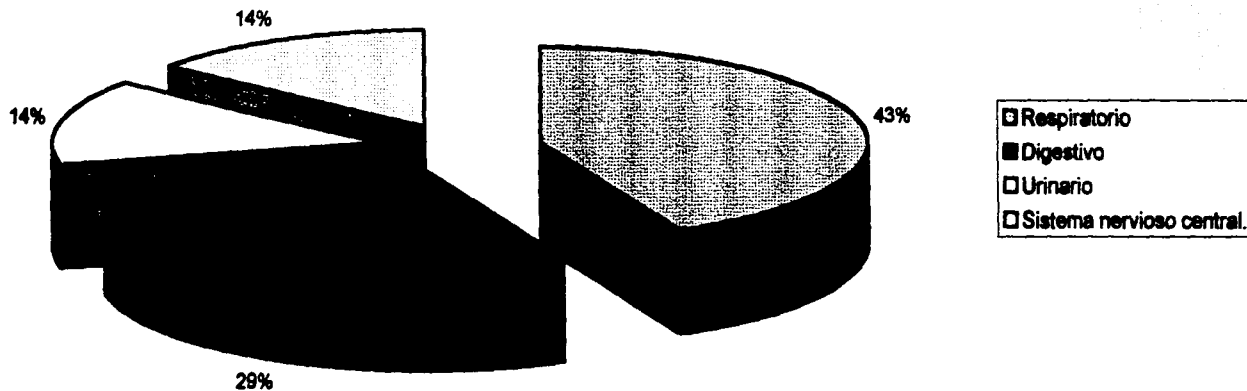
GRAFICA No.2- DISTRIBUCION POR SIGNOS ACOMPAÑANTES.



- Letargia/irritabilidad
- Coloración
terrosa/ictericia/marmorea/cianosis
- Dificultad respiratoria/apnea.
- Taquicardia/bradicardia
- Alteraciones metabólicas
- Distensión abdominal
- Distermias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No.3 LOCALIZACION POR SITIO DE ORIGEN INFECCIOSO



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

DISCUSION.

Estudios previos en recién nacidos sépticos han identificado al FNT como un mediador importante en la fisiopatología de sepsis. Algunos estudios han demostrado que su incremento se ha relacionado con altas tasas de mortalidad. Lauterbach y cols. demostraron que la administración de pentoxifilina disminuyó los niveles séricos de FNT, y otras citocinas, mejorando la sobrevivencia de los pacientes a quienes se administró. En nuestro estudio encontramos mayor índice de leucocitosis en el grupo tratado con pentoxifilina. El recuento plaquetario disminuyó en pacientes tratados sin pentoxifilina, manteniéndose en parámetros normales en el otro grupo. La velocidad de sedimentación globular se mantuvo en parámetros normales en los que no recibieron el citado medicamento mientras que el otro presentó un incremento, para posteriormente disminuir a niveles normales. Dentro de la evolución clínica de los pacientes encontramos que el proceso infeccioso se logró controlar en menor tiempo en el grupo manejado con pentoxifilina lo que concuerda con los trabajos de Lauterbach, quien menciona una más rápida y favorable respuesta. Solo hubo dos casos de choque séptico, uno en cada grupo y ambos evolucionaron en forma satisfactoria, lo que resulta diferente de lo reportado por Lauterbach quien habla de un rápido desarrollo de esta complicación en los pacientes que no reciben oportunamente pentoxifilina. Posiblemente la monitorización continua de los signos vitales y la evaluación clínica constante de nuestros pacientes colaboran en que detectemos el proceso infeccioso con mayor oportunidad y así evitar esta complicación independientemente del manejo que se ofrece. Aunque no existen otros estudios clínicos que avalen el manejo con

pentoxifilina en humanos, cabe destacar el trabajo de Del Moral y cols. (17) quienes en su estudio con cordos recién nacidos logró evitar también el choque séptico y constató la evolución clínica favorable y menor mortalidad respecto a los infectados que no recibieron pentoxifilina. En nuestro estudio solo un prematuro del grupo sin pentoxifilina falleció por complicaciones del SRIS con coagulación intravascular diseminada.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Javier Mancilla-Ramirez, Luis Ulises Sánchez-Saucedo. Septicemia neonatal : diferencias entre recién nacidos a término y de pretérmino. Bol.Med. Hosp.. Infant. Mex. Vol. 47 No. 4 abril 1990.
- 2.-Avila-Figueroa C. Rafael, infecciones nosocomiales en recién nacidos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. Vol. 45, No. 7, julio 1988.
- 3.-Roger C. Bone, MD; Charles J. Grodzin, MD;and Robert A. Balk, MD. Sepsis ; A New Hypotesis for Pthogenesis of the Disease Process. (Chest 1997: 112:235-43).
- 4.-Laura Lorena Aguilar López de Nava, Agustina Vilchis Guisar. Tratamiento de la septicemia neonatal. Revisión de la ultima decada. Acta pediátrica de México. Vol. 16, No. 4, julio-agosto 1995.
- 5.- S. Sullivan, MD, Laurie Kilpatrick. PhD, Andrew T. et al. Correlation of plasma citokine elevations with mortality rate in children with sepsis. The Journal of Pediatric. Vol. 120, No. 4, april 1992.
- 6.- Diana van Leenen, Tom van der Poll, Marcel Levi et. Al. Pentoxifylline Attenuates Neutrophil Activation in Experimental Endotoxemia in Chimpanzees. The journal of immunology. vol. 151, No. 4, august 1993.
- 7.- Susanne Heller, MD; Katrin Weber; Axel Heller, MD, et al. Pentoxifylline improves bacterial clearance during hemorrhage and Endotoxemia.. Crit. Care. Med. Vol. 27, No. 4.
- 8.- Daniel L. Mollitt and Nicholas D. Poulos. The Role of Pentoxifylline in Endotoxin-Induced Alterations of Red Cell Deformability and Whole Blood Viscosity in the Neonate. Journal of Pediatric Surgery, vol.26, No. 5, Mayo 1991.
- 9.- Hebert Reynolds, MD. Pentoxifylline-more evidence that it improves host defenses during sepsis. Crit. Care Med. Vol. 27, No. 4 1999.
- 10- Ryszard Lauterbach, MD, Marek Zembala, MD, Pentoxifylline reduces plasma tumor necrosis factor-alfa concentration in premature infants with sepsis. Eur. J. Pediat 155: 404-409 Springer – verlag 1996.
- 11.- Andreas Bacher, MD; Nikolaus Mayer, MD; Walter Klimscha, MD, et al. Effects of pentoxifylline on hemodinamics and oxygenation in septic and nonseptic patients. Crit. Care Med. Vol. 25. No. 5, 1997.

12.- Shaolong Yang, Mian Zhou, Douglas L. Koo, et al. Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. The American Physiological Society. 1999.

13.- Ryszard Lauterbach, MD; Dorota Pawlik, MD; Danuta Kowalczyk, MD et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. Crit. Care Med. Vol. 27, no. 4 1999.