



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

SECRETARIA DE SALUD

**REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA SOBRE**  
**PENTOXIFILINA EN EL MANEJO DE SEPSIS NEONATAL.**

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

DR. ELÍAS DUCK HERNÁNDEZ.

TUTOR DE TESIS

DRA. BERTHA CANDELAS RAMÍREZ.

CO-TUTOR DE TESIS

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

CO-TUTOR DE TESIS

M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA SOBRE PENTOXIFILINA EN EL MANEJO DE SEPSIS NEONATAL.**

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DR. JOSÉ REYNES MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**  
**DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO**

---

**DRA. BERTHA CANDELAS RAMÍREZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y**  
**TUTOR DE TESIS**

---

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**  
**CO TUTOR DE TESIS**

---

**M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA**  
**CO TUTOR DE TESIS**

## DEDICATORIA

Sentir gratitud y no expresarla es como envolver un regalo y no darlo.

- *William Arthur Ward*

AL AGRADECER SIEMPRE SE OLVIDA A ALGUIEN, ESPERO NO HACERLO ESTA VEZ.....

A DIOS, POR DARME LA OPORTUNIDAD Y LAS FACULTADES PARA LOGRAR MIS ÉXITOS, PARA RECONOCER SU AYUDA, POR RODEARME DE GENTE MARAVILLOSA QUE ME IMPULSA TODOS LOS DÍAS, POR PERMITIRME VIVIR CADA DÍA DISFRUTANDO DE SU GRANDEZA

A MIS PADRES, TERESA Y ELÍAS, POR SU EJEMPLO, POR SU APOYO, POR SUS CONSEJOS, POR CREER EN MÍ Y SER PARTE DE MIS LOGROS, POR ESTAR CONMIGO.

A MI HERMANA MAYTE, POR SU CARIÑO Y APOYO, POR SOPORTAR MIS MALOS MOMENTOS

A GABY, POR SER TAN ESPECIAL, POR APARECER EN EL MOMENTO PRECISO, POR CREER EN MÍ EN TODO MOMENTO, POR SUS PALABRAS DE ALIENTO EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES DE LA RESIDENCIA,

A LA DRA. CANDELAS RAMÍREZ, POR CREER EN MÍ, POR SU INTERÉS EN MI FORMACIÓN, POR SUS ENSEÑANZAS.

AL DR. LOREDO ABDALA POR SU EJEMPLO Y AMISTAD, POR GUIARME EN EL ÁMBITO DE LA MEDICINA Y SU HUMANIDAD

A LA DRA. BETTY COUTIÑO, AL DR. ALFONSO CABRERA, MIS PADRINOS, POR APOYARME Y ACONSEJARME INCONDICIONALMENTE, POR FOMENTAR MI VOCACION, POR SER AMIGOS, POR SER UN EJEMPLO.

AL DR. LÓPEZ CANDIANI, POR SU APOYO, POR SU ENSEÑANZA, POR CREER EN MI TRABAJO AL DR. RODRÍGUEZ WEBER, POR SU EJEMPLO COMO MÉDICO Y PERSONA.,

AL DR. ESTEBAN MONROY, POR SUS CONSEJOS, ENSEÑANZA, AMISTAD Y SOBRE TODO POR CAMBIAR MI VISIÓN DE LA MEDICINA CRITICA, POR SU PACIENCIA, POR SU INTERÉS EN MI ENSEÑANZA, GRACIAS ESPECIALES.

A LA M.C. LUISA POR SU APOYO EN LA ELABORACIÓN DE MI TESIS, POR SU TIEMPO.

A LA DRA. MIRELLA VÁZQUEZ, POR SU APOYO EN TODOS LOS ASPECTOS DE MI ENSEÑANZA, POR SU PACIENCIA, POR SU TIEMPO.

A MIS PACIENTES, POR DARME LA OPORTUNIDAD DE AYUDARLOS Y APRENDER DE ELLOS PARA SER MEJOR PERSONA Y MEDICO.

A TODOS ELLOS PORQUE SON PARTE IMPORTANTE DE MI FORMACIÓN, PORQUE NUNCA OLVIDARE ESOS MOMENTOS EN QUE TODOS INCRUSTARON UNA PARTE DE SI EN MI.

SIEMPRE LOS RECORDARE Y ESTARÉ AGRADECIDO CON USTEDES.

## INDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| MARCO TERICO .....              | 5  |
| JUSTIFICACION.....              | 14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 16 |
| OBJETIVO.....                   | 16 |
| MATERIAL Y METODOS.....         | 16 |
| RESULTADOS.....                 | 23 |
| CONCLUSIONES.....               | 31 |
| BIBLIOGRAFIA.....               | 32 |
| ANEXOS.....                     | 39 |

## **A) MARCO TEORICO.**

A pesar de las intensivas investigaciones en los recientes años, la tasa de mortalidad en sepsis no ha declinado significativamente (8). La infección continua siendo una causa mayor de morbi-mortalidad en neonatos y el riesgo se incrementa para los prematuros. Se reporta que hasta el 21% de los recién nacidos de bajo peso (menos de 1500 gmrs) tienen uno o más episodios de sepsis tardía (más de 72 hrs de vida) (1).

La sepsis es una causa significativa de morbi-mortalidad en los recién nacidos particularmente en los de bajo peso al nacer y en los prematuros. La OMS estima que 1.6 millones de recién nacidos mueren cada año por infecciones neonatales. Reportes de unidades neonatales individuales varían del 2-3% hasta 50% pero el promedio de mortalidad neonatal por sepsis en países desarrollados es alrededor del 20%. A pesar de los avances en los cuidados intensivos neonatales las tasas de mortalidad no han disminuido en las ultimas 3 décadas, excepto en los pacientes cuyas madres reciben profilaxis para el estreptococo del grupo B (7). Un estudio de Stoll, muestra que las infecciones neonatales se asociaron en un 30 a 80% con déficit en el neurodesarrollo y de un 30 a un 100% en el incremento de las posibilidades de un pobre crecimiento cefálico; de ahí la importancia de un manejo adecuado de tal padecimiento.

Una de las causas más comunes de muerte en los prematuros, de bajo peso al nacer, que requieren cuidados intensivos es la sepsis de origen bacteriano. Endotoxinas, el componente lipopolisacarido de la membrana celular de las bacterias gram negativas, induce la liberación de las citoquinas que causan daño tisular y llevan a la falla orgánica múltiple. Entre el 65 y 85% de estos pacientes con sepsis por gram negativos se complican con choque séptico y mueren a pesar de estar con antibióticos de amplio espectro y cuidados intensivos. Es conocido que el factor de necrosis tumoral (FNT), la Interleucina 1 (IL 1) y la interleucina 6

(IL 6) están incrementados en pacientes con sepsis y la magnitud de la elevación se correlaciona con la mortalidad (6).

En la sepsis, una respuesta inflamatoria exagerada caracterizada por la activación de células inflamatorias y una excesiva producción de citoquinas pro inflamatorias lleva al daño tisular, falla orgánica múltiple y muerte. El factor de necrosis tumoral juega un importante rol en la respuesta inflamatoria que acompaña la inflamación sistémica. De cualquier manera, un bloqueo completo de los mediadores pro inflamatorios han fallado en mejorar la sobrevida durante eventos sépticos. Esto explica en una parte la complejidad de la respuesta inflamatoria y la participación de otros factores séricos y la activación de diferentes poblaciones celulares. (8)

La incidencia de la sepsis neonatal ha disminuido dramáticamente en la última década, especialmente en los recién nacidos de bajo peso, menores de 1500 g. esto ha sido atribuido a un incremento en el uso de antibióticos antenatales y en el mejor manejo de la ruptura prematura de membranas. (2) De cualquier manera, la incidencia global de la sepsis neonatal (6.9/1000) se ha mantenido constante por el incremento relativo en la sepsis nosocomial, predominantemente con estafilococo coagulasa negativo. La mortalidad asociada con la sepsis neonatal temprana ha disminuido del 30% a menos del 15% aunque continua cerca del 20% en los recién nacidos de bajo peso. Mientras que la sepsis neonatal tardía presenta una mortalidad menor del 10% para los recién nacidos de bajo peso, la morbilidad incluye la ventilación mecánica y estancia hospitalaria prolongada, y una posible asociación con la enfermedad pulmonar crónica de la prematurez. (2) Además de la prematurez y el bajo peso al nacer, la presencia de hipertensión inducida en el embarazo y la nutrición parenteral se asocian con un elevado riesgo de adquirir una infección. (2)

La mortalidad asociada a sepsis se ha mantenido relativamente constante alrededor del 15%, y se incrementa al 50% cuando se asocia con neutropenia severa. La susceptibilidad incrementada en los neonatos pretermino a la infección

está relacionada con la inmadurez humoral y la inmunidad fagocitaria. Los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación presentan hipogamaglobulinemia, cuenta de neutrófilos totales reducida y una función y producción de neutrófilos inmadura. Una vez que la sepsis se ha establecido, se requiere de apoyo específico, tales como estrategias inmunomoduladoras las cuales han sido el foco de atención en los últimos años. (1)

La sepsis afecta a todo el organismo, tanto el gasto cardíaco y los vasos sanguíneos, como la micro circulación llevando a disminución del flujo sanguíneo, aumenta la permeabilidad de los capilares, lo que combinado con hipoxemia causa daño mitocondrial. Tal alteración en la microcirculación es de gran importancia ya que esta es indispensable para mantener un gasto cardíaco y una perfusión tisular (6).

Hay un acuerdo universal y práctico que, en el recién nacido, los antibióticos parenterales son usados para tratar la sepsis neonatal dependiendo del organismo causal. De cualquier manera no hay consenso en la duración de la terapia, pero si en los objetivos básicos en el tratamiento de la sepsis neonatal que son:

- a) Eliminar o reducir la entrada bacteriana al organismo,
- b) Eliminar el agente patógeno,
- c) Reducir/neutralizar/eliminar toxinas bacterianas,
- d) Aumentar las defensas del huésped,
- e) Alcanzar un balance inmunológico y
- f) Corregir las secuelas de la sepsis. (6)

Recientemente los desarrollos se han centrado en el uso de factores de crecimiento hematopoyético de colonias de granulocitos, y de granulocitos macrófagos y/o pentoxifilina, agentes que mejoran los mecanismos de defensa endógenos (2). Dentro de estos los más comúnmente usados son:



Factor estimulante de colonias. (FEC). El factor estimulante de colonias, los factores estimulante de colonias de granulocitos macrófagos y de granulocitos, son citoquinas estimuladoras de la producción y de la función antibacterial de neutrofilos y monocitos. Son utilizados de rutina en niños y adultos para acelerar la recuperación de neutrofilos posterior a la quimioterapia. En la medicina neonatal, se han usado como adyuvantes en el tratamiento de infecciones sistémicas y como profilaxis. Se reporta que no hay ventaja significativa de la administración de los factores estimulantes en niños con sepsis, pero si en los que se encuentran con neutropenia, donde se observa disminución de la mortalidad al día 14. (1)

La presencia de neutropenia durante el proceso infeccioso se asocia con una depleción del almacenamiento de neutrofilos y conlleva una alta mortalidad. La disminución de la producción del factor de crecimiento puede contribuir a dicha neutropenia. Los factores de crecimiento movilizan células madre y estimulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hacia neutrofilos maduros, mejorando su función. Se han reportado pocos efectos adversos como trombocitopenia y exacerbación de la membrana hialina. Además de la posible relación entre el manejo crónico y la leucemia mieloide. (2)

El factor estimulante de granulocitos macrófagos es un potente activador de neutrofilos y ha disminuido la mortalidad neonatal en modelos experimentales. Sin embargo también se han demostrado propiedades pro inflamatorias y efectos deletéreos; por lo mismo, su uso profiláctico en recién nacidos de bajo peso al nacer, resulta en un incremento absoluto de neutrofilos, monocitos y plaquetas; mejorando la función de los neutrofilos. Se ha reportado como efecto adverso coagulación intravascular diseminada y contribuyente a la enfermedad de membrana hialina, ya que produce factor de necrosis tumoral alfa, el cual contribuye a dicha patología. (2)

Las transfusiones de granulocitos se han usado con éxito en pequeños estudios de neutropenia de inicio temprano y en pacientes con sepsis no neutropenicos. No

se han reportado efectos adversos pero si sensibilización a grupo sanguíneo y al HLA, transmisión viral y existe el riesgo teórico de la enfermedad de injerto contra huésped. Lo poco práctico de la preparación de estos concentrados es lo que limita su uso. (2)

Gammaglobulina intravenosa (IVG). La inmunoglobulina se acopla a los receptores de la superficie celular previendo actividad de opsonización, activa el complemento y promueve la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. La IVG se ha utilizado como profilaxis y como terapia adyuvante para sospecha de sepsis y en choque séptico. Se ha observado una discreta reducción en la mortalidad en pacientes con sospecha de infección y uso de IVG. (1) El uso de gammaglobulina en la prevención o tratamiento de la sepsis neonatal continua siendo controversial hasta el momento. (2)

Las exanguinotransfusiones se han utilizado en el tratamiento de la sepsis neonatal, pero los estudios han sido pequeños y no controlados, en los que no hay complicaciones significativas, pero la mortalidad continua elevada en aquellos pacientes con complicaciones neurológicas por sepsis. (2)

El plasma fresco ha sido ampliamente usado como coloide en neonatos, por su ventaja teórica de proveer complemento y factores de coagulación, sin embargo no hay estudios que muestren evidencia de que se mejora el resultado en cuanto a infecciones. (2)

Pentoxifilina. Es una metilxantina que ha sido postulada para mejorar el pronóstico de la sepsis mediante la modulación de la actividad del sistema reticuloendotelial y disminuir la activación de los neutrofilos que contribuyen a la lesión tisular. (1) es un inhibidor de la fosfodiesterasa, el cual actúa sobre la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa en los macrófagos, y la respuesta inflamatoria aguda mediada por neutrofilos, y facilita el flujo sanguíneo a la microcirculación. Se ha

observado beneficio en el tratamiento de la sepsis por gérmenes gram negativos.  
(2)

El beneficio con el tratamiento de pentoxifilina se relaciona con la concentración sérica incrementada del factor de necrosis tumoral ya que se correlaciona con una alta tasa de mortalidad en pacientes con choque séptico. La administración de pentoxifilina anula el incremento del factor de necrosis tumoral inducido por endotoxinas. Se ha sugerido también que disminuye el requerimiento de oxígeno en pacientes con hipertensión pulmonar. (2)

Se ha demostrado un efecto benéfico en la supervivencia de los recién nacidos pretermino con sepsis, particularmente en la sepsis causada por bacterias gram negativas. Estos micro organismos liberan endotoxinas que estimulan la producción de factor de necrosis tumoral por macrófagos. Se sugiere también que incrementa las concentraciones del 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos, mejorando la liberación del oxígeno de la hemoglobina. Se ha reportado también una significativa reducción en los episodios de hipotensión. Se cree que probablemente la pentoxifilina prevenga la acumulación de albumina en algunos órganos, estabilizando la presión oncótica. (2)

La pentoxifilina, tiene múltiples efectos en el sistema inmune, pero predomina la inhibición en la liberación de las citoquinas proinflamatorias. Estudios recientes han demostrado que la pentoxifilina resulta en una variedad de cambios fisiológicos a nivel celular que son importantes en el tratamiento de la sepsis. Inhibe la producción de monocitos y macrófagos derivados del factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6. Disminuye el factor de necrosis tumoral, la interleucina 10 (IL 10), pero no la 6 y 8, retrasan la liberación de endotelina 1, rompe la liberación del factor de necrosis tumoral (FNT) y suprime la interleucina 6 (IL6) y disminuye el lactato, mejorando así la supervivencia. Previene el desarrollo de enterocolitis necrotizante (ENC) mediante la preservación de el flujo sanguíneo micro vascular en el intestino delgado. Mejora el flujo renal, previene la transición

del estado de hiperdinamia a hipodinamia en respuesta a la sepsis. Disminuye el requerimiento de oxígeno en pacientes con hipertensión pulmonar del recién nacido. (4)

La pentoxifilina previene la disfunción celular endotelial en la sepsis, preserva la trombomodulina endotelial, la proteína C y S del sistema anticoagulante. Estimula la fibrinólisis asociada con el incremento en la liberación del plasminógeno activador en la sepsis. También estimula la liberación de prostaciclina, y atenúa la liberación de tromboxano. No altera la función plaquetaria o su adhesión. Incrementa la deformabilidad de los eritrocitos y leucocitos y su quimiotaxis, disminuye la degranulación y liberación de superóxidos. Estos efectos biológicos y celulares son atribuidos por ser inhibidor de la fosfodiesterasa y resultan de un incremento en el AMPc. (4).

Las concentraciones elevadas de FNT alfa se correlacionan con alta mortalidad en pacientes con sepsis y la pentoxifilina se conoce como un inhibidor de la producción de FNT por lo que puede mejorar la supervivencia. (4)

Hay reportes acerca del efecto benéfico de la pentoxifilina en la supervivencia de los prematuros con sepsis, en particular con gérmenes gram negativos. Además de que se conoce que protege en contra de la ENC. Se observa también una reducción en la ventilación y duración de la hospitalización. Esto tal vez por su efecto broncodilatador y estimulante de los músculos respiratorios. (4)

Leuterbach en un estudio pequeño, aleatorizado, mostro que la pentoxifilina reducía la mortalidad en la sepsis neonatal. (6)

Dado que el huésped trata de controlar la exagerada respuesta inflamatoria incrementando la producción de citoquinas anti inflamatorias como la IL 10, por lo que se cree que agentes que atenúan pero no anulan la hiper inflamación son de cierto beneficio clínico en la sepsis. Por lo que la relación entre la IL 10 y el FNT

ha sido usada como una adecuada estimación de la actividad inflamatoria en la circulación sistémica. (8)

Los derivados de las metilxantinas como la pentoxifilina son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias. Estos compuestos disminuyen la producción del factor de necrosis tumoral y reduce la activación de células inflamatorias por varios mecanismos, incluyendo: incremento en el mono fosfato de adenosina cíclico intracelular por la inhibición de la fosfodiesterasa y la activación de la fosfoquinasa A. (8)

La pentoxifilina, tiene efectos anti inflamatorios. esto se atribuye por la inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa, resultando en la acumulación de AMP cíclico, el cual inhibe la disociación del factor nuclear Kappa B del complejo intracelular Kappa B- NF kB además de estimular el incremento en la síntesis del elemento de unión del AMPc, el cual compite en la actividad de transcripción del NF-kB. Rice et al sugiere que el metabolito activo (lisofilina) inhibe la formación de ácido fosfatídico, el cual es una importante molécula usada por múltiples mediadores inflamatorios como las citoquinas y endotoxinas.

Estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con pentoxifilina se ha asociado con una reducción en la morbilidad y mortalidad de pacientes con trasplante de médula ósea, una disminución en la severidad de la falla multi orgánica en pacientes con trauma y una mejoría en el estado hemodinámico de pacientes con estado séptico. (9)

El estudio clínico del uso de pentoxifilina en prematuros con sepsis ha demostrado un efecto benéfico cuando se administra pentoxifilina en infusión, sobre la tasa de mortalidad y disminución del factor de necrosis tumoral alfa, IL 6. La mortalidad en el grupo de placebo fue del 15.7% pero solo del 2.5 % en el grupo de pacientes tratados con pentoxifilina. Después de 6 hrs de infusión continua de pentoxifilina a 5 mg/kg/hr, el nivel sérico medio alcanzo 4776 ng/ml y fue comparable con lo observado en los adultos después de 24 hrs de infusión a una dosis de 1.5 mg/kg/hr que fue de 5776 ng/dl. (9)

El efecto clínico benéfico de la pentoxifilina fue encontrado en las infecciones causadas por bacterias gran negativas y cuando la pentoxifilina fue introducida al inicio de la terapia. Los potenciales efectos adversos de la pentoxifilina en infusión en los pacientes con sepsis es la mejoría sobre la micro circulación, por lo que es posible que incremente la fuga capilar y si hay signos de sangrado (Gastrointestinal o pulmonar) la suspensión del medicamento debe ser considerada. (9)

El uso de pentoxifilina tiene muchas acciones por lo que puede ser usada en los pacientes que desarrollan displacia broncopulmonar. Tiene un efecto antiinflamatorio poderoso, mediante la inhibición de los neutrofilos, macrófagos, monocitos y citoquinas pro inflamatorias producidas por las células antes mencionadas pueden incrementar la inflamación y alterar la mejoría de un inmaduro y artificialmente ventilado pulmón. La pentoxifilina también inhibe la síntesis de la molécula de adhesión intracelular ICAM 1, IL8 y la proteína de quimioatracción de monocitos MCP 1 en células epiteliales respiratorias; las concentraciones de ICAM 1, IL 8 y MCP 1 en los lavados alveolares correlacionan con el riesgo de desarrollar DBP. (9)

Además, el efecto bronco dilatador, diurético y estimulador de los músculos respiratorios. La pentoxifilina inhibe significativamente la síntesis del FNT alfa y el factor estimulador de colonias de granulocitos en los macrófagos pulmonares. La pentoxifilina puede reducir la alveolitis mejor que la prednisolona o la colchiquina. Por lo que puede no sorprender que después de seis días de terapia consecutiva, la pentoxifilina nebulizada también puede reducir significativamente el requerimiento de oxígeno en niños pretermino con DBP. (9)

## **B) JUSTIFICACION**

En México se reportan tasa de sepsis neonatal entre 4.7 a 26 por 100 recién nacidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En el INP se ha reportado una mortalidad del 41% de los ingresos y una estancia promedio de 15.8 días promedio. La sepsis es casi fatal cuando se presenta en los recién nacidos, especialmente en aquellos nacidos antes de las 37 semanas de gestación. El desarrollo de resistencia a los antibióticos y las características propias del recién nacido hacen más difícil tratar la sepsis. (15)

El sistema inmune del neonato, al igual que otros órganos y sistemas del recién nacido, presenta ciertas particularidades principalmente relacionadas con la prematuridad fisiológica. El recién nacido de término, y más aun el de pretermino, presenta desde el punto de vista inmunológico una inmadurez fisiológica. La mayoría de los linfocitos circulantes en los neonatos presenta un fenotipo inmaduro que ira revirtiendo hacia uno maduro o de memoria con el transcurso del tiempo. (15)

En los linfocitos B se altera el retraso en la síntesis de inmunoglobulinas y una deficiente respuesta a antígenos polisacáridos dando como resultado una susceptibilidad a infecciones por gérmenes capsulados, los linfocitos T presentan disminución en citoquinas y defectos en la cooperación con los linfocitos B, dando como resultado defectos en la respuesta celular a infecciones prenatales y postnatales. En los linfocitos NK hay alteración en su actividad por lo que hay susceptibilidad a las infecciones virales. (15)

Los granulocitos presentan una deficiencia en la capacidad de respuesta ante la infección, deficiencia en la adhesión y quimiotaxis, por lo que se favorece la neutropenia. (15)

Los fagocitos mononucleares presentan deficiencia en la producción de citoquinas, deficiencia en la fagocitosis y en la adhesión y quimiotaxis, dando una respuesta defectuosa a los patógenos intracelulares.

El complemento presenta alteración en la vía final común por lo que la susceptibilidad a infecciones por organismos gram negativos esta incrementada.

Dado lo anterior y los avances en los medicamentos inmunoestimuladores, como los factores estimuladores de colonias de macrófagos, granulocitos, la inmunoglobulina y en este caso la pentoxifilina ha llevado a buscar terapéuticas adyuvantes para la mejoría de la respuesta inmune durante un episodio de sepsis. Dentro de estas la comentada previamente, pentoxifilina, es una opción de tratamiento, dentro de las consideradas inmunoestimulantes, económica y de mas fácil acceso para nuestra población.

Hay reportes acerca del efecto benéfico de la pentoxifilina en la sobrevivencia de los prematuros con sepsis, en particular con gérmenes gram negativos. Además de que se conoce que protege en contra de la ENC. Se observa también una reducción en el apoyo de ventilación y la duración de la hospitalización. Esto tal vez por su efecto broncodilatador y estimulante de los músculos respiratorios. (4)

Los reportes de la pentoxifilina en combinación con antibióticos mencionan que se reduce la mortalidad, sin efectos adversos. Por lo que se plantea una revisión cualitativa de la literatura para buscar la mejor evidencia disponible acerca del uso de pentoxifilina en los recién nacidos con diagnostico de sepsis neonatal y los resultados de su empleo.

Dado que estamos en una institución de tercer nivel con excelencia en investigación, y debido a la poca literatura acerca del tema, se pretende realizar la revisión cualitativa de la literatura en busca del tamaño del efecto y nivel de evidencia del uso de pentoxifilina en el manejo de recién nacidos con sepsis neonatal valorada mediante la morbi-mortalidad y complicaciones, tiempo de estancia y apoyo ventilatorio o de inotrópicos, ya que existen estudios que muestran mejoría en los efectos sobre los parámetros clínicos indirectos, sin embargo el uso de pentoxifilina en nuestro medio no ha sido empleado, a pesar de encontrar reportes que indiquen las ventajas de su uso, por lo que la revisión



persigue el fin de contar con la mejor evidencia para evaluar la pertinencia del uso de pentoxifilina en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el INP.

### **C) METODOLOGIA**

Pregunta de investigación

**¿El uso de Pentoxifilina reduce la mortalidad en los pacientes con sepsis neonatal?**

### **D) OBJETIVOS**

Evaluar la utilidad de la pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal, en la disminución de la mortalidad.

Evaluar el efecto de la pentoxifilina para el tratamiento de sepsis neonatal en la duración de la estancia hospitalaria.

Evaluar el efecto de la pentoxifilina como tratamiento coadyuvante en sepsis neonatal en la duración de la ventilación mecánica por cánula endotraqueal y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica y de enterocolitis necrotizante.

### **E) CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN**

#### **Tipos de estudios**

Ensayos Clínicos con asignación aleatoria ó cuasi aleatoria.

#### **Tipos de participantes**

Neonatos (menores de 28 días de vida, de cualquier edad gestacional o peso al nacimiento) con sepsis confirmada o sospecha de sepsis.

Sepsis confirmada se define como signos y síntomas clínicos consistentes con infección y prueba microbiológica con un cultivo sanguíneo positivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, urocultivo u otro cultivo de otro sitio positivo (líquido pleural, fluido peritoneal o espécimen de autopsias) para bacterias u hongos.

Sospecha de sepsis se define como signos y síntomas clínicos consistentes con sepsis pero sin aislamiento de un organismo causal y sin otra causa que justifique la clínica.

### Subgrupos

A) Edad gestacional.

Preterminos (nacidos antes de la semana 37 de gestación)

A término (nacidos a las 37 semanas o más de gestación)

B) Tiempo de inicio de sepsis.

Sepsis temprana ( sepsis en los primeras 72 hrs de vida)

Sepsis tardía ( sepsis después de las primeras 72 hrs de vida)

C) Sepsis sospechada o confirmada.

Neonatos con sospecha de sepsis (signos y síntomas clínicos consistentes con sepsis sin aislamiento de organismo causante.)

Neonatos con sepsis confirmada:

D) Neonatos con sepsis confirmada por organismos gram negativos.

E) Neonatos con sepsis confirmada por hongos.

### **Análisis de los estudios**

Se tomo en cuenta para el análisis de los estudios, el año de publicación, el diseño del estudio, la población que incluye y el tipo de intervención que se realizo el nivel de evidencia que aporta según la escala de Jovell.

La escala propuesta por Jovell para clasificar el nivel de evidencia, es la utilizada en esta revisión consiste en:

| <b>Nivel</b> | <b>Tipo de diseño</b>  | <b>Condiciones de rigurosidad científica*</b>  |
|--------------|--|--|
| I            | Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados  | No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis<br>Metarregresión<br>Megaanálisis<br>Calidad de los estudios |
| II           | Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande   | Evaluación del poder estadístico<br>Multicéntrico<br>Calidad del estudio                                       |
| III          | Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña  | Evaluación del poder estadístico<br>Calidad del estudio  |
| IV           | Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado  | Controles coincidentes en el tiempo<br>Multicéntrico<br>Calidad del estudio                                    |
| V            | Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado  | Controles históricos<br>Calidad del estudio  |
| VI           | Estudios de cohorte  | Multicéntrico<br>Apareamiento<br>Calidad del estudio   |
| VII          | Estudios de casos y controles  | Multicéntrico<br>Calidad del estudio   |
| VIII         | Series clínicas no controladas<br>Estudios descriptivos:<br>vigilancia epidemiológica,<br>encuestas, registros,<br>bases de datos<br>Comités de expertos | Multicéntrico  |
| IX           | Anécdotas o casos únicos   |  |

## **Tipos de intervención**

Administración de pentoxifilina intravenosa a cualquier dosis o duración de tratamiento como terapia adjunta a los antibióticos para el manejo de sepsis neonatal confirmada o sospechada, comparada con placebo o con la no intervención, o con otras terapias coadyuvantes.

## **Tipos de medidas de la intervención.**

Medidas primarias: Cualquier causa de mortalidad durante la estancia hospitalaria.

Medidas secundarias: Desarrollo neurológico, presencia de enfermedad pulmonar crónica (definida como requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de gestación corregidas)

Efectos adversos atribuibles directamente a la pentoxifilina: trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor de 100 mil) incremento en el residuo gástrico (aspirado gástrico mayor del 10% de la alimentación oral), vomito, ictericia, colestasis.

Leucomalacia periventricular (definida como necrosis de la materia blanca dorsal o lateral de los ángulos externos de los ventrículos laterales que envuelve el centro semioval, óptico y acústico diagnosticado por neuroimagen) (volpe 1995)

Duración de la asistencia ventilatoria por tubo endotraqueal en días.

Enterocolitis necrotizante (definida como enterocolitis y enterocolitis perforada según los estadios II y III de Bell) ( Bell 1978)

Duración de la estancia hospitalaria en días para los sobrevivientes.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en el registro de la base de datos de Internet de Pub med, Cochrane, Lilacs, Artemisa, y referencias cruzadas de revisiones anteriores, (ver cuadro 1,2,3) se utilizaron los siguientes términos Mesh o palabras de texto "pentoxifillyne", "treatmeant", "comparative trail", "neonatal sepsis" . Ocupando los siguientes limites: Humans, Newborn: birth-1 month, English, Spanish.

## **MÉTODOS DE LA REVISIÓN**

### Selección de estudios

Se realizó la identificación del título y el resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar su elegibilidad. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible Se obtuvo el texto completo de cada estudio y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido.

Los estudios elegidos reportaron efecto del tratamiento en al menos una de las siguientes resultados: mortalidad hospitalaria, desarrollo neurológico, duración en días de estancia hospitalaria, duración en días de ventilación mecánica por cánula endotraqueal, enfermedad pulmonar crónica, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, eventos de hipotensión, mortalidad, sobrevida, sepsis por agentes gram negativos y efectos adversos de la pentoxifilina.

## **F) DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS.**

Se identificaron en la búsqueda 7 artículos que referían el uso de pentoxifilina de los cuales solo 4 cumplían con los requerimientos de inclusión, mismos que se presentan aquí para la revisión.

A continuación comentaremos los estudios en general, la mayoría de la información se encuentra en la sección de anexos, en los cuadros referentes a datos de los estudios incluidos.

El primer estudio, el de Lauterbach, en 1996, se trata de un estudio con asignación aleatoria, de 40 pacientes (menores de 36 semanas de gestación) con sospecha o confirmación de sepsis neonatal tardía. Dos grupos de pacientes, uno con pentoxifilina y uno con placebo como terapia coadyuvante a los antibióticos para la sepsis neonatal. Se excluyeron los pacientes que no se demostró sepsis. Se midieron como variables de resultado los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, mortalidad y efectos adversos.

El segundo estudio, del mismo autor, Lauterbach, en 1999, con asignación aleatoria, realizado en 100 recién nacidos pretermino (menores de 36 semanas de gestación) con sospecha de sepsis neonatal, seleccionados en dos grupos, uno con administración de pentoxifilina o placebo. Se excluyeron los pacientes que no se confirmó la sepsis. Se reportaron como variables de resultado los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, 1 y 2, mortalidad y efectos adversos.

El tercer estudio, también del mismo autor, Lauterbach, en 1994, es un reporte preliminar, de 17 pacientes pretérmino (menores de 36 semanas de gestación) con sepsis neonatal, manejados con pentoxifilina, comparados con un control histórico. Se reporta mortalidad, efectos adversos como variables de resultado.

El cuarto artículo, de Wajid et al, 2006, un ensayo clínico con asignación aleatoria, reunió a 50 recién nacidos menores de 28 días de vida, con diagnóstico de sepsis, en dos grupos, uno con administración de pentoxifilina y un grupo con administración de placebo como terapia adjunta al manejo antibiótico, se reportan como variables de resultado, la mortalidad, estancia hospitalaria, duración de la ventilación mecánica, y la presencia de enterocolitis necrotizante.

Todos los estudios tienen como intervención la administración de pentoxifilina intravenosa, se observan tres esquemas diferentes, 1) pentoxifilina a 5 mg/kg/hr por 6 hrs durante 6 días, (Lauterbach 1999) 2) pentoxifilina a 5 mg/kg/hr por 6 hrs por tres días consecutivos (Lauterbach 1994, Wajid 2006) pentoxifilina a 9 mg/kg/hr por 6 hrs tres días consecutivos a los menores de 1 kg, y a 5 mg/kg/hr por 6 hrs por 3 días consecutivos a los mayores de 1 kg (Lauterbach R 1996). Todas las intervenciones mostraron la disminución de la mortalidad en los recién nacidos con sepsis o sospecha de sepsis.

En total se incluyeron 187 recién nacidos con diagnóstico de sepsis, pretérmino, divididos en dos grupos, uno con administración de pentoxifilina y otro con administración de placebo como adyuvante a los antibióticos en el manejo de la sepsis neonatal. El grupo de pentoxifilina incluyó 98 pacientes y en grupo placebo 89 (sumando las poblaciones de de los 4 estudios).

Como variables de resultado se incluye mortalidad (Lauterbach 1999,1996,1994 y Wajid 2006), sobrevida, oliguria (Lauterbach 1999) enterocolitis necrotizante (Lauterbach 1999,1996,1994 y Wajid 2006), Coagulación intravascular diseminada (Lauterbach 1999) medición de factor de necrosis tumoral, interleucina 6,2 y 1 (Lauterbach 1999, 1996) hipotensión (Lauterbach 1999, 1996) estancia hospitalaria y duración de la ventilación mecánica (Wajid 2006).

En los cuadros de estudios incluidos, en la sección de anexos, se detalla con mayor detenimiento los estudios antes mencionados.

## **ESTUDIOS EXLCUIDOS.**

\*Bacher, Andreas MD Et al. 1997. Excluido por ser pacientes adultos.

\*Javeed Travadi et al. 2006. Excluido por ser modelo animal y enfocarse solo en la enterocolitis necrotizante.

\*Josaki, K et al 1990. Estudio experimental in vitro.

\*Lauterbach R, et al. 2004. Excluido por medir solo el efecto de la pentoxifilina en la displacia broncopulmonar.

\*Simone A. J. ter Horst et al. 2004 excluido por medir el efecto de la pentoxifilina solo en la lesión pulmonar hiperoxemica.

## **RESULTADOS.**

### **Mortalidad.**

La variable de mortalidad se reporto en los 4 estudios, haciendo la sumatoria de los sujetos en estos 4 estudios nos da un total de 187 pacientes recién nacidos menores de 28 días con diagnostico o sospecha de sepsis, dividiéndose en dos grupos, el primero se conformo con 98 pacientes, los cuales recibieron pentoxifilina junto con el manejo antibiótico, el segundo recibió antibióticos y placebo, incluyendo 89 pacientes.

La mortalidad en estos grupos fue de 7 pacientes en el grupo de la pentoxifilina (7/98) dando un porcentaje de 7.1% de mortalidad, comparado con el grupo placebo, el cual presento 25 fallecimientos (25/89) lo cual constituye un porcentaje del 28%. Se observa una diferencia en la mortalidad de ambos grupos del 20.9% lo que nos da una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.00014$ ).



## **Oliguria.**

Esta variable que se presenta en la sepsis grave o complicada por choque séptico es una manera de evaluar si el paciente presenta alguna complicación por la sepsis. Solo se reporta en el estudio de Lauterbach 1999, en el cual 3 pacientes en el grupo de la pentoxifilina presento oliguria (3/40) dando un 7.5%, y en el grupo placebo 9 presentaron oliguria (9/38) lo que corresponde a un 23.6%, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa con un  $p=0.47$ .

## **Sobrevida.**

Esta variable se reporto en los 4 estudios, haciendo la sumatoria de los sujetos en estos 4 estudios nos da un total de 187 pacientes, la sobrevida en el grupo manejado con pentoxifilina fue 91 pacientes que corresponde al 92% (91/98) comparado con el grupo control, el cual presento una sobrevida de 64 pacientes correspondiente al 71.9% (64/89) dando una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.00014$ .

## **Sobrevida de los pacientes con sepsis neonatal por organismos gram negativos.**

De los cuatro estudios incluidos, solo dos reportaron la mortalidad asociada a los organismos gram negativos, el de Wajid et al (2006) y el de Lauterbach (1994). Haciendo una sumatoria de los pacientes de ambos estudios obtenemos 63 pacientes en total, agrupándose 36 en el grupo de la pentoxifilina y 27 en el grupo placebo, de los cuales 30 pacientes del grupo de pentoxifilina sobrevivieron, correspondiente al 83.3% (30/36) , y en el grupo placebo se incluyeron 27

pacientes de los cuales solo sobrevivieron 11 que corresponden al 40.7% (11/27), dando para esta variable una  $p=0.00044$ .

### **Coagulación intravascular diseminada.**

Esta variable, que es una complicación de la sepsis, se reporto solo en el estudio de Lauterbach de 1999, recolectando 78 pacientes, de los cuales 40 pertenecían al grupo de pentoxifilina, de los cuales ninguno presento coagulación intravascular diseminada (0/40) y en el grupo placebo 4 presentaron tal estado clínico, que corresponde al 10.5% (4/38), obteniendo una respuesta estadísticamente significativa a favor de la pentoxifilina con una  $p=0.035$ .

### **Enterocolitis necrotizante.**

De los 4 estudios incluidos en la revisión, solo los de Lauterbach en 1999 y 1996 y el de Wajid et al en el 2006, reportaron como variable la presencia de enterocolitis necrotizante, con estos artículos encontramos dos grupos de recién nacidos con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal, el primer grupo con uso de pentoxifilina como coadyuvante al manejo con antibióticos, en el cual solo 5 presentaron enterocolitis correspondiendo al 6.17% (5/81), comparado con el grupo placebo, en el cual 20 pacientes presentaron enterocolitis necrotizante, correspondiendo al 25.6% (20/78), diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.00074$ .

### **Días de estancia hospitalaria.**

Este dato de vital importancia para las instituciones, solo es reportado en el estudio de Wajid et al en el 2006, obtenido un promedio de 72 hrs en el grupo de manejo con pentoxifilina y 120 hrs en promedio en el grupo control, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.76$

### **Duración de la ventilación mecánica.**

En cuanto a la duración de la ventilación mecánica, esta solo es reportada por Wajid et al en el 2006, obteniendo un promedio de 15 días en el grupo de pentoxifilina y de 30 días en promedio en el grupo control, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.69$ .

### **Hipotensión.**

Esta otra variable, que es una complicación frecuente en pacientes con sepsis, se reporto en los 4 estudios, Lauterbach en sus publicaciones de 1994, 1996 y 1999 y Wajid et al en 2006. Haciendo la sumatoria de los pacientes de estos 4 estudios se incluyeron 187 pacientes en total, de los cuales 98 pertenecientes al grupo manejado con pentoxifilina y 89 al grupo placebo, la hipotensión se presento en 33 pacientes en el grupo de la pentoxifilina que corresponden al 17.6% de los pacientes (33/98) comparado con solo 44 pacientes que la presentaron en el grupo placebo que corresponden al 49.4% (44/89) encontrando diferencias estadísticamente significativas en  $p=0.028$ .

### **Efectos adversos.**

Se reportaron los probables efectos adversos en todos los artículos, como muestra de la seguridad de la administración de pentoxifilina en el manejo de sepsis neonatal.

De los principales se reportaron la presencia de acidosis metabólica en los 4 estudios incluidos, obteniéndose un total de 187 pacientes al realizar la sumatoria de los 4 estudios, se agruparon 98 pacientes en el grupo de la pentoxifilina y 89 pacientes en el grupo control. Se presentaron los efectos adversos en 25

pacientes del grupo de pentoxifilina con presencia de acidosis metabólica, que corresponden al 25.5% (25/98) del grupo de pentoxifilina, en comparación 34 pacientes que presentaron acidosis metabólica en el grupo placebo, que corresponden al 40.4% (34/89) obteniendo una diferencia estadísticamente no significativa con una  $p=0.06$ .

En cuanto a la presencia de distensión abdominal, solo Lauterbach en 1996 y Wajid en 2006 reportan este signo, con 31 pacientes pertenecientes al grupo de la pentoxifilina de los cuales 12 presentaron incremento en el perímetro abdominal (38.7%) comparado con 31 pacientes pertenecientes al grupo control de los cuales solo 10 (32%) presentaron distensión abdominal, siendo esta dato no significativo estadísticamente, resultando en una  $p=0.59$

La trombocitopenia fue el tercer efecto adverso reportado en los 4 artículos incluidos, agrupando a 187 pacientes en la sumatoria de los 4 estudios, perteneciendo al grupo de pentoxifilina 98 pacientes y 89 pacientes al grupo control. En el grupo de pentoxifilina 34 presentaron trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor de 100 mil plaquetas) 34.6% (34/98) comparado con solo 40 pacientes del grupo placebo que presentaron tal alteración 44.9% (40/89) siendo esto no estadísticamente significativo, presentando una  $p=0.15$ .

## **DISCUSION**

El restablecimiento del balance entre las influencias pro inflamatorias y anti inflamatorias es una meta terapéutica en el tratamiento de la sepsis. Este manejo puede ser de gran beneficio en los recién nacidos pretermino con diagnostico de sepsis (16) dado la inmadurez inmunológica que presenta per se.

Se han realizado estudios en los que se ha demostrado un aparente efecto benéfico de la administración de pentoxifilina intravenosa en la reducción de

niveles circulantes de citoquinas, así como en la mejoría del pronóstico en los recién nacidos pretermino con sepsis neonatal (16).

Los estudios presentados reportan a los recién nacidos pretermino con diagnóstico de sepsis, a los cuales se les administro de manera intravenosa pentoxifilina, mas el manejo antibiótico establecido, cabe mencionar que aunque no se ha logrado un consenso de la dosis o duración de la pentoxifilina, en cualquier dosis administrada estudiada (5 mg/kg/hr por 6 hrs por 3 o 6 días consecutivos o 9 mg/kg/hr en recién nacidos menores de 1 kg por 3 días) se ha demostrado el efecto benéfico buscado.

A pesar de que las poblaciones de los 4 estudios son similares en características, no todos los estudios tomaran en cuenta las mismas variables de resultado, sin embargo se observa en cada uno de ellos el beneficio del uso de pentoxifilina en los pacientes con sepsis neonatal.

Al reunir los pacientes de los 4 estudios realizados por Lauterbach y Wajid, mismos que demostraron la disminución de la mortalidad en sus estudios individuales; al realizar la evaluación y análisis del conjunto de los estudios en mención, también se observa una disminución en la mortalidad significativa en el grupo al cual se le administra la pentoxifilina intravenosa, obteniéndose 7% de mortalidad en tal grupo comparada con el 28% en el grupo control.

Un dato importante tomado de los artículos de Lauterbach y Wajid, fue la sobrevida en sepsis por organismos gram negativos solamente, organismos que ocupan el primer lugar en cuanto a la etiología de la sepsis neonatal, encontrándose una sobrevida en los pacientes con administración de pentoxifilina del 83% en comparación con 40% del grupo control, siendo estadísticamente significativa. Dato que supone una gran importancia dada la mortalidad en los recién nacidos con el diagnóstico de sepsis en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

La administración de pentoxifilina podría ocasionar como efectos adversos en el recién nacido con sepsis, múltiples efectos adversos, de los cuales los 4 estudios revisados reportan en común la medición de acidosis metabólica, distensión abdominal y trombocitopenia, sin tener una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, demostrando de cierta manera la seguridad en el uso de este medicamento.

Otro dato de importancia tomado en la revisión de estos estudios, es la disminución de complicaciones por la sepsis, como es la enterocolitis necrotizante y la coagulación intravascular diseminada, siendo estadísticamente significativa la disminución en el grupo de pentoxifilina, presentándose enterocolitis solo en el 6.1% en comparación con 25.6% del grupo control; y la coagulación intravascular diseminada que se presentó solo en el grupo control en un 10.5%.

Tal vez la pentoxifilina y sus derivados, producen su efecto benéfico al incrementar la deformidad leucocitaria y eritrocitaria, incrementar la liberación de prostaciclina, atenuar la disminución de tromboxanos, incrementar la liberación del plasminógeno activador tisular, disminuir la producción de ácido láctico, preservar el sistema anticoagulante endotelial, disminuir el factor de necrosis tumoral y su lesión a la producción de surfactante pulmonar, y mediar el efecto de neutrófilos (16).

Posiblemente el efecto en cuanto a la disminución en la mortalidad por sepsis ocasionada por organismos gram negativos se deba a que la pentoxifilina es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, y los niveles más altos de dicho factor se encuentran en los pacientes con sepsis por estos organismos.

Aun queda pendiente saber que esquema de tratamiento es el más eficaz y seguro como manejo coadyuvante de los antibióticos en la sepsis neonatal. Lo que podemos observar es un incremento en la supervivencia, por lo tanto disminución de

la mortalidad, disminución en las complicaciones de sepsis como son la coagulación intravascular diseminada y la enterocolitis necrotizante, además a pesar de no ser estadísticamente significativo, se observa una disminución en el tiempo de estancia hospitalaria y uso de ventilación mecánica.

## **CONCLUSION**

El uso de pentoxifilina en recién nacidos con diagnóstico confirmado o con sospecha de sepsis neonatal como terapia complementaria al uso de antibióticos disminuye la mortalidad, especialmente en los pacientes con sepsis por gérmenes gram negativos, así como mejorar las condiciones clínicas que se presentan en estos pacientes.

Se sugiere la realización de un estudio controlado con asignación aleatoria para observar el comportamiento de los recién nacidos tanto pretermino, población estudiada en los 4 estudios aquí expuestos, y en los recién nacidos a término, que si bien presentan una gestación completa, siguen considerándose inmunosuprimidos, además de que se podrán evaluar datos de gran importancia como el tiempo de estancia hospitalaria, la duración de la ventilación mecánica, cambios de esquema antibiótico, requerimientos de aminas vasopresoras, neuroinfecciones, y desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en estos pacientes que ameritan ventilación, ya que en los estudios antes analizados no se evalúan la mayoría de los estudios reportados.

Tal información, junto con el resultado del estudio sugerido, que de ser el esperado y concordante con esta revisión, nos puede dar información para recomendar y/o establecer el uso de pentoxifilina como adyuvante a todo paciente con diagnóstico o sospecha de sepsis neonatal.

## **Bibliografía**

1. Carlet, J. Immunological therapy in sepsis : currently available. Intensive care med 27:S 93-S103, 2001.
2. S.N. Faust, S.B. Welch, N. Modi. New therapies for treating infections in infants and children. Current Paediatrics (2004) 14, 122–130.
3. Bedford-russell A.r. New modalities for treating neonatal infection. Eur J Pediatr (1996) 155 [Suppl 2] : 21-24.
4. Lauterbach R, Pawlik D, Tomaszczyk B, Cholewa B. Pentoxifylline treatment of sepsis of premature infants: preliminary clinical observations. Eur J Pediatr (1994) 153:672-674.
5. Wajid Ali, Parvez Ahmed, Mushtaq A Bhat, Sheikh Mushtaq. Pentoxifylline in treatment of sepsis of premature infants. JK- Practitioner Vol.13, No. 4, October-December 2006.
6. Lauterbach, Ryszard MD, PhD; Pawlik, Dorota MD; Kowalczyk, Danuta MD, PhD; Ksycinski, Wieslaw MD; Helwich, Ewa MD, PhD; Zembala, Marek MD, PhD. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. Crit Care Med, Volume 27(4).April 1999.807-814.
7. Khalid Haque. Management of bacterial infection in the newborn. *J. Arab Neonatal Forum 2006; 3:41-45.*
8. Ryszard Lauterbach, Marek Zembala. Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. Eur J Pediatr (1996) 155:404-409.
9. Simone A. J. ter Horst, Gerry T. M. Wagenaar Eveline de Boer, Margo't A. van Gastelen,, Joost C. M. Meijers, Bart J. Biemond, Ben J. H. M. Poorthuis,1 and Frans J. Walther1,. Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol* 97: 2014–2019, 2004.
10. Raul Coimbra, MD, PhD, FACS, Heidi Melbostad, BS, William Loomis, BS, Maria Tobar, and David B. Hoyt, MD, FACS. Phosphodiesterase Inhibition Decreases Nuclear Factor- B Activation and Shifts the Cytokine Response



- Toward Anti-inflammatory Activity in Acute Endotoxemia. J Trauma.  
2005;59:575–582.
11. R Lauterbach<sup>1</sup>, D Pawlik, M Zembala, J Szymura-Oleksiak, I Lisowska-Miszczyk<sup>1</sup>, D Kowalczyk and J Bury.. Pentoxifylline in and prevention and treatment of chronic lung disease. Acta Paediatr 2003; Suppl 444: 20–22.
  12. K. Josaki,\* J. Contrino,t J. Kristie,t P. Krause,t and D. L. Kreutzert. Pentoxifylline-induced Modulation of Human Leukocyte Function In Vitro. American Journal of Pathology, Vol. 136, No. 3, March 1990
  13. Coimbra,R, Melbostad,H, William L, Tobar m, Hoyt D Phosphodiesterase Inhibition Decreases Nuclear Factor- B Activation and Shifts the Cytokine Response Toward Anti-inflammatory Activity in Acute Endotoxemia. J Trauma. 2005;59:575–582.
  14. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. Eur J Pediatr (1996) 155:404-409
  15. Augusto Sola. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Ed Cientifica interamericana. 2001.
  16. Zimmerman, J. Appraising the potential of pentoxifylline in septic premies. Crit Care Med, 27(4).April 1999.695-697.

ANEXO 1

CUADRO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

| Búsqueda de la literatura en PUBMED   |  |            |   |
|---|--|------------|---|
| Palabras claves y limitadores   | Algoritmo de búsqueda  | Resultados | Concordancia con criterios de inclusión   |
| Pentoxifillyne*[Title/Abstract] AND sepsis*[Title/Abstract] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month English, Spanish.  | Pentoxifillyne AND ( sepsis*[Title/Abstract]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (infant[MeSH])  | 11         | 4 sin relacion, 1 no se logro conseguir, 3 incluidos, 2 relacionados no cumplen criterios de inclusión. |
| Pentoxifillyne *[Title/Abstract](AND neonatal*[Title/Abstract] AND sepsis*[Title/Abstract] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month English, Spanish.   | Pentoxifillyne AND neonatal [Title/Abstract] OR (sepsis[Title/Abstract] ) AND ((Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (infant[MeSH])  | 4          | 1 no relacionado 1 no se logro conseguir, 1 incluido, 1 revisión cochrane                               |
| ("pentoxifylline"[MeSH Terms] OR Pentoxifylline[Text Word]) AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR sepsis[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms]) Limits: Humans, Newborn: birth-1 month, English, Spanish   | ("pentoxifylline"[MeSH Terms] OR Pentoxifylline[Text Word]) AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR sepsis[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms])   | 14         | 8 no relacionados, 5 incluidos, 1 no se logro conseguir   |
| Pentoxifylline AND sepsis*[Title/Abstract]AND mortality rate*[Title/Abstract] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month English, Spanish   | Pentoxifillyne AND sepsis [Title/Abstract] OR (sepsis[Title/Abstract] ) AND mortality rate[title/abstract] ((Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) pentoxifylline AND sepsis AND comparative trialAND (infant[MeSH])    | 2          | Los 2 artículos incluidos en la revisión.   |
| ("pentoxifylline"[MeSH Terms] OR Pentoxifylline[Text Word]) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms]) Limits: Humans, Newborn: birth-1 month English, Spanish | Pentoxifillyne AND sepsis [Title/Abstract] OR (sepsis[Title/Abstract] ) AND comparative trial[title/abstract] ((Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) pentoxifylline AND sepsis AND comparative trialAND (infant[MeSH]) | 4          | 1 no relacionado con el tema, 1 no se logro conseguir, 1 incluidos en la revisión, 1 revisión cochrane  |

**CUADRO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

|  |   |  |
|--|---|--|
| Búsqueda de la literatura en <b>SciELO</b> . |   |  |
| Pentoxifilina, sepsis neonatal, tratamiento. | pentoxifilina [Todos los índices] and sepsis [Todos los índices] and neonatal [Todos los índices] and tratamiento [Todos los índices] |  |
| Búsqueda de la literatura en <b>ARTEMISA</b> |   |  |
| Pentoxifilina, sepsis neonatal, tratamiento. | pentoxifilina [Todos los índices] and sepsis [Todos los índices] and neonatal [Todos los índices] and tratamiento [Todos los índices] |  |
| Búsqueda de la literatura en <b>LILACS</b>   |   |  |
| Pentoxifilina, sepsis neonatal, tratamiento. | pentoxifilina [Todos los índices] and sepsis [Todos los índices] and neonatal [Todos los índices] and tratamiento [Todos los índices] |  |
| Búsqueda de la literatura en <b>Imbiomed</b> |   |  |
| Pentoxifilina, sepsis neonatal, tratamiento. | pentoxifilina [Todos los índices] and sepsis [Todos los índices] and neonatal [Todos los índices] and tratamiento [Todos los índices] |  |

ANEXO 2

CUADRO 3. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

| Autro/Año                  | Diseño                                  | Nivel de evidencia | Objetivo   | Pacientes  | Intervención   | Medidas de resultado  | Análisis estadístico   |
|----------------------------|---|--------------------|--|--|--|---|--|
| Lauterbach R. et al. 1999. | Prospectivo, aleatorizado, doble ciego. | III                | Evaluar el efecto de la pentoxifilina en el nivel plasmático de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6.  | 78 pacientes con sepsis neonatal, 40 pacientes con pentoxifilina y 38 pacientes con placebo.                     | Pentoxifilina a 5 mg/kg/hr. Administrada por 6 hrs continuas, por 6 días consecutivos. | Niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, oliguria, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, enterocolitis necrotizante | Chi cuadrado, test exacto de Fisher, student. Paquete estadístico Statistica Window StatSoft OK. |
| Wajid A. et al 2006.       | Prospectivo, aleatorizado, controlado.  | V                  | Evaluar el efecto de la pentoxifilina como terapia coadyuvante en sepsis en la mortalidad, estancia hospitalaria, en la duración de la ventilación mecánica y la presencia de enterocolitis. | 50 pacientes con sepsis neonatal. 25 pacientes manejados con pentoxifilina y 25 pacientes manejados con placebo. | Pentoxifilina a 5 mg/kg/hr. Administrada por 6 hrs continuas, por 3 días consecutivos. | Mortalidad, días de estancia hospitalaria, sobrevida, presentación de enterocolitis necrotizante  | Porcentaje   |

|                            |                                      |     |   |   |   |   |                                   |
|----------------------------|--------------------------------------|-----|---|---|---|---|-----------------------------------|
| Lauterbach R. et al. 1994. | Prospectivo con controles históricos | V   | Evaluar el efecto de pentoxifilina como terapia coadyuvante en la mortalidad.                                       | 30 pacientes con sepsis neonatal. 17 pacientes con pentoxifilina y 13 pacientes sin uso de pentoxifilina        | Pentoxifilina a 5 mg/kg/hr. Administrada por 6 hrs continuas, por 3 días consecutivos.  | Mortalidad, hipotensión y sobrevida.  | Test ex Fisher, student.          |
| Lauterbach R. et al. 1996  | Prospectivo aleatorizado             | III | Evaluar el efecto de la pentoxifilina en la producción de factor de necrosis tumoral alfa y su repercusión clínica. | 29 pacientes con sepsis neonatal. 16 pacientes manejados con pentoxifilina y 13 pacientes manejados con placebo | Pentoxifilina a 9 mg/kg/hr a pacientes menores de 1 kg de peso y pentoxifilina 5 mg/kg/hr a pacientes mayores de 1 kg de peso al nacer. Se administro por 6 hrs continuas, por 3 días consecutivos. | Niveles de factor de necrosis tumoral alfa, mortalidad, hipotensión, presencia de enterocolitis necrotizante. | Test ex Fisher, student, de Wilco |

**CUADRO 4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS.**

| AUTOR/AÑO                  | MORTALIDAD   | SOBREVIDA   | SOBREVIDA EN SEPSIS POR GRAM NEGATIVOS                  | ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE                                | ESTANCIA HOSPITALARIA  | HORAS DE VENTILACION MECANICA   | COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA                  |
|----------------------------|--|---|---|---|--|---|---|
| Lauterbach R. et al. 1999. | 1/40 (2.5%) con pentoxifilina<br>6/38 (15.7%) con placebo. | 39/40 (97.5%) con pentoxifilina<br>32/38 (84%) con placebo  |   | 2/40 (5%) con pentoxifilina<br>8/40 (20%) con placebo     |  |   | 0/40 (0%) con pentoxifilina<br>4/38 (10%) con placebo |
| Wajid A. et al 2006.       | 4/25 (16%) con pentoxifilina<br>10/25 con placebo          | 19/25 (76%) con pentoxifilina<br>15/25 (60%) con placebo    | 19/23 (83%) con pentoxifilina<br>9/19 (48%) con placebo | 2/25 (8%) con pentoxifilina<br>7/25 (48%) con placebo     | 15 días en promedio con pentoxifilina<br>30 días en promedio con placebo | 72 hrs en promedio con pentoxifilina<br>120 hrs en promedio con placebo |   |
| Lauterbach R. et al. 1994. | 2/17 (11.7%) con pentoxifilina<br>6/13 (46%) con placebo   | 15/17 (88%) con pentoxifilina<br>7/13 (53%) con placebo     | 11/13 (84%) con pentoxifilina<br>2/8 (25%) con placebo  |   |  |   |   |
| Lauterbach R. et al. 1996  | 0/16 (0%) con pentoxifilina<br>3/13 (23%) con placebo.     | 16/16 (100%) con pentoxifilina<br>10/13 (76.9%) con placebo |   | 1/16 (5.2%) con pentoxifilina<br>5/13 (38.4%) con placebo |  |   |   |