



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

11227

43

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

*"EFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 CON MICROALBUMINURIA"*

## TESIS DE POSTGRADO

PRESENTA:

**Dr. JOSÉ LUIS LOPEZ FLORES**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA INTERNA

TUTORES ACADEMICOS:

**Dr. ALEJANDRO CORREA FLORES**



MEXICO, D.F.

2000

20925/1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

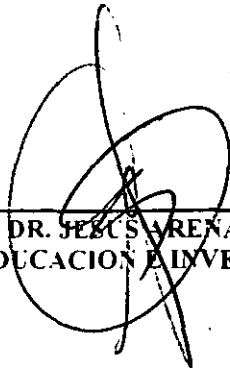


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

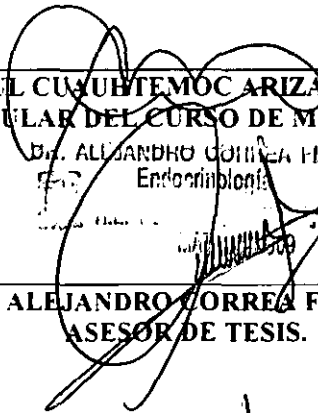
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.



DR. JESÚS ARENAS OSUNA  
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA.



DR. RAUL CUYUBTEMOC ARIZA ANDRACA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.

DR. ALEJANDRO CORREA FLORES  
Endocrinología

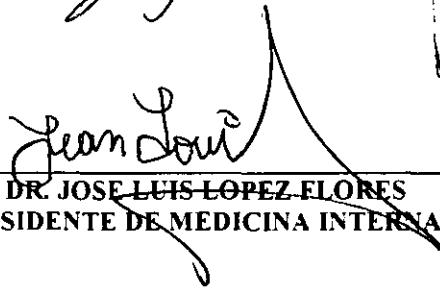


MEDICINA  
Sec. de Serv. Escolares

DR. ALEJANDRO CORREA FLORES.  
ASESOR DE TESIS.

FEB. 16 2001

Unidad de Servicios Escolares  
MIMM de (Posgrado)



DR. JOSE LUIS LOPEZ FLORES  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA.

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 99-690-0177 |

## *Agradecimientos*

*Nuestra mente es mucho más poderosa de lo que creemos: cada pensamiento, cada idea, cada temor o creencia se manifiesta tarde o temprano en nuestra realidad.*

*Todas las grandes obras del hombre empezaron con una idea o un pensamiento.*

*Si tienes una actitud positiva, tus problemas se convierten en retos a vencer, empiezas a ver el lado bueno de todo lo que te sucede y tu vida cambia de perspectiva.*

*Gracias, Dr. Alejandro Correa Flores, por ayudarme a hacer realidad ésta, mi idea.*

*Dr. José Luis López Flores*

*"La mayoría de las ideas fundamentales de la*

*ciencia son esencialmente*

*sencillas y, por regla general pueden ser expresadas*

*con un mismo lenguaje"*

*Mi profundo agradecimiento al Dr. Raúl C. Ariza*

*Andraca, por permitirme abrir mi mente a los*

*conocimientos y a las nuevas formas de pensar.*

*Dr. José Luis López Flores.*

*A mis padres y mis hermanos:*

*Mirando hacia atrás, me siento agradecido:*

*mirando hacia adelante, me siento esperanzado:*

*mirando hacia arriba, me lleno de fuerza:*

*mirando hacia adentro, me lleno de paz....*

*Gracias*

*Solamente dos legados  
duraderos podemos aspirar  
a dejar a  
nuestros hijos: Uno, raíces;  
el  
otro, alas.*

*Gracias, Delia, por tu  
amor, y por José Luis Jr.*

## INDICE

Antecedentes.....	1
Hipótesis.....	6
Material y Métodos.....	7
Criterios de Selección.....	8
Análisis Estadístico.....	9
Muestra y Muestreo.....	10
Facultad y Aspectos Éticos.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	16
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19
Anexos.....	22



## Resumen

**TÍTULO.** Efecto de la Pentoxifilina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con microalbuminuria **OBJETIVO** Determinar si la pentoxifilina disminuye las concentraciones de microalbuminuna y modifica la progresión de la nefropatía en la diabetes mellitus tipo 2 **MATERIAL Y MÉTODOS:** Diseño: Ensayo clínico controlado. Se seleccionaron a 60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y se asignaron 30 al grupo I (pentoxifilina) y 30 al grupo II (Placebo) que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- A) DM2 controlada (HbA1c) menor de 7%
- B) Depuración de Creatinina en orina de 24 horas mayor de 40 ml / min.
- C) Presión Arterial Igual ó Menor de 140/90 mmHg
- D) Microalbuminuria 30-300 mcg/ día
- E) Urocultivo negativo.

**RESULTADOS.** No se hallaron diferencias en ambos grupos en los valores de glucosa, colesterol y triglicéridos ( $P=0.05$ ). El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue en el grupo I 6.42 vs. grupo II 4.98 años. No existieron diferencias significativas en la basal de la depuración. Microalbuminuria: Grupo I: Basal:  $0.33003 \pm 0.1262$  mg / día , a los 3 meses  $0.1250 \pm 0.658$  mg / día a los 6 meses  $0.1125 \pm 0.0461$  mg / día. Grupo II. Basal:  $0.3159 \pm 0.1926$  mg / día, a los 3 meses  $0.3327 \pm 0.1944$  mg / día , a los 6 meses  $0.3573 \pm 0.1975$  mg / día. **CONCLUSIONES:** La administración de Pentoxifilina disminuye significativamente la microalbuminuria.

**Palabras Clave.** Microalbuminuria y Pentoxifilina, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética

### Summary

**TITLE:** *Effect of Pentoxifylline in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) and microalbuminuria.* **OBJECTIVE:** *To determine whether Pentoxifylline diminishes microalbuminuria levels and modifies progression to overt nephropathy in diabetes mellitus type 2.* **MATERIAL AND METHODS:** *Design: Controlled clinical trial. We recruited 60 patients; 30 were assigned to group I (Pentoxifylline) and 30 were assigned to group II (placebo). Patients must meet the next criteria:*

- A) *Controlled DM2, with HbA1c < 7%*
- B) *Creatinin clearance in 24 hrs > 40 ml / min*
- C) *Blood pressure = or < 140 / 90 mmHg*
- D) *Microalbuminuria (30-300 mcg/day)*
- E) *Negative urine culture*

**RESULTS:** *There were no differences in both groups in glucose, cholesterol and triglycerides ( $p = 0.05$ ). Evolution of diabetes was for group I 6.42 years, and for group II 4.98 years. There were no significant differences on basal creatinin clearance. Microalbuminuria Group I: Basal:  $0.33003 \pm 0.1262$  mg / day , at three months:  $0.1250 \pm 0.658$  mg / day at six months  $0.1125 \pm 0.0461$  mg / day. Group II. Basal:  $0.3159 \pm 0.1926$  mg / day, at three months  $0.3327 \pm 0.1944$  mg / day , at six months  $0.3573 \pm 0.1975$  mg / day. **CONCLUSIONS:** *Administration of Pentoxifylline diminishes significantly microalbuminuria.**

**Key words:** *Microalbuminuria, Pentoxifylline, diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy*

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Diabetes es la causa más común de enfermedad renal terminal, en 1991 en Estados Unidos el costo del tratamiento en enfermos diabéticos con enfermedad renal terminal excedió de \$2 millones de dólares. (1) Por año entre 20% y 30% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desarrollaron enfermedad renal terminal en tanto los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron solamente 10% al 20%, actualmente se conoce la evidencia clínica temprana de la nefropatía diabética con la presencia de niveles bajos pero anormales de albúmina urinaria, los pacientes con diabetes mellitus con riesgo de desarrollar nefropatía pueden ser identificados mediante la detección de microalbuminuria. (2) Diversos estudios longitudinales han demostrado que la microalbuminuria es un predictor seguro de enfermedad renal franca así como de enfermedad cardiovascular (3)(4). La progresión de la microalbuminuria está relacionada con los cambios en la presión arterial glomerular, que resulta afectada por el grado de control de la glucemia y de hipertensión arterial sistémica, es bien conocido que el tratamiento antihipertensivo reduce la velocidad de excreción de la albúmina y retarda la reducción en la velocidad de filtración glomerular (5). Se considera que existe microalbuminuria cuando las concentraciones de albúmina urinaria son de 30 mg/24 h (equivalente a 20 Microgramos / min ó 30 mg / g de creatinina tomada en una muestra) (6). Durante las fases tempranas de la diabetes la frecuencia de filtración glomerular se incrementa

aproximadamente 50% (7). Existe una alta proporción de pacientes con DM tipo 2 que tiene albuminuria después de un corto periodo de haberse efectuado el diagnóstico de diabetes, sin una intervención específica el 20% al 40% de los pacientes tendrá progresión de la nefropatía, pero a los 20 años del inicio de la nefropatía solo 20% progresará a enfermedad renal terminal, en la actualidad se ha sugerido por varios comités que debe efectuarse la cuantificación de microalbuminuria por lo menos una vez por año en todo paciente portador de diabetes mellitus (6).

Como comentamos anteriormente es conocido que la terapia intensiva en el control glucémico puede reducir el riesgo de desarrollar microalbuminuria en un 39% y la albuminuria en 56%, en cambio existen reportes en los que se documenta una incidencia de falla renal de 10.7% a 10 años y de 16.8% a los 15 años, con elevaciones de creatinina sérica superiores a 1.8mg/dl, el intervalo entre el inicio de la proteinuria y el desarrollo de falla renal fue de 7 años con intervalo de confianza del 95% de 2 meses a 22 años ocurre con más frecuencia en mujeres que en hombres pero de acuerdo con la experiencia de Heidelberg, la sobrevida es de 5 años después del inicio de la proteinuria (2),(8),(9).

Los modelos experimentales de diabetes han contribuido al concepto actual que explica la patogénesis de la nefropatía diabética, en el consenso se han involucrado dos factores: alteración hemodinámica intrarrenal y secuelas bioquímicas (glucotoxicidad), en vitro y en vivo las altas concentraciones de glucosa alteran la función celular que es potencial para la génesis de la

nefropatía diabética, tal como la vía del sorbitol, incremento de la glucosilación, síntesis anormal de glucosaminoglucanos (involucrados en el mantenimiento de la función de la barrera eléctrica del glomérulo), activación de isoformas de las cininas de la proteína C.(10)(11).

Dentro de los efectos hemodinámicos destacan la vasodilatación renal y la hiperfiltración.

Los efectos que ejerce la proteinuria han sido estudiados y se argumenta la acumulación de proteínas en el glomérulo, en el mesangio así como datos de nefrosis, la acumulación de estas macromoléculas puede producir daño celular mesangial, proliferación celular mesangial, incremento de la producción de matriz en el mesangio así como de glomeruloesclerosis. La apolipoproteína B, las lipoproteínas de baja densidad las lipoproteínas de muy baja densidad y la apolipoproteína A han sido descubiertas en el glomérulo en los estados de proteinuria, los efectos adversos que ejercen pueden resultar de la cantidad de proteínas que se encuentran en el fluido tubular, se ha sugerido que la albúmina puede ejercer efectos de tipo inflamatorio en el ámbito intersticial. Además se ha documentado que aparte del descontrol metabólico, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y el tabaquismo son factores que se ha encontrado relacionado con la albuminuria (13)(14).

Otro mecanismo fisiopatológico importante para el desarrollo de la nefropatía es la hiperviscosidad que altera la microcirculación y tiene un papel primordial en el incremento de la presión de filtrado glomerular

reduciendo el flujo sanguíneo a los vasos peritubulares, durante el proceso de filtración glomerular el incremento en la hemoconcentración peritubular existe y por lo tanto la hiperviscosidad deteriora aún más el filtrado glomerular, este proceso se ve favorecido por el descontrol glucémico , se ha observado que los pacientes diabéticos presentan alteraciones de la deformidad de los eritrocitos, adhesividad plaquetaria incrementada , incremento del factor de Von Willebrand del fibrinógeno y menor liberación de globulinas por lo que existe disminución de la microcirculación con incremento de la microangiopatía que se ha relacionado con el desarrollo de retinopatía y nefropatía diabética, se tiene un reporte pionero de 1977 en el cual Barnes y colaboradores comentaron que la hiperviscosidad es un proceso que puede ser potencialmente reversible y que juega un papel importante en la etiología y la progresión de la enfermedad microcirculatoria de la diabetes, por lo que se ha considerado que los hemorreológicos pueden jugar un rol importante en la nefropatía diabética, tales como la Pentoxifilina, que es un medicamento que ejerce cambios en la membrana del eritrocito, favoreciendo su deformidad, y reduciendo la hiperviscosidad y existiendo reporte previos de su efecto sobre la reducción de la proteinuria (15),(16),(17),(18).

Se sabe que los pacientes con nefropatía diabética que tienen adecuado control glucémico así como restricción de proteínas tienen mejor pronóstico que aquellos con consumo normal en proteínas, además debe considerarse el tratamiento con agentes hemorreológicos como una nueva alternativa en

el retraso de la albuminuria así como son utilizados con este propósito medicamentos como los inhibidores de la ECA y actualmente pero solo experimentalmente la heparina de bajo peso molecular administrada en dosis de 600 U / d, (19-21).

## **HIPOTESIS GENERAL**

En la diabetes mellitus existe un síndrome de hiperviscosidad que provoca disminución de la deformación de la membrana del eritrocito así como hiperfiltración que favorece el daño glomerular manifestado con microalbuminuria, al administrar un medicamento con efecto hemorreológico que disminuya la viscosidad sanguínea disminuirá la albuminuria.

## **HIPOTESIS NULA**

El tratamiento con pentoxifilina no disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética.

## **HIPOTESIS ALTERNA**

El tratamiento con pentoxifilina si disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética.



## MATERIAL Y METODOS

El tipo de Unidad Médica en donde se realizó el estudio fue el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza en el área de consulta externa y en los consultorios correspondientes al departamento de Endocrinología

Los análisis de laboratorio se efectuaron en el laboratorio central perteneciente al mismo Hospital.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes diabéticos tipo 2 de ambos sexos.

No-descontrol metabólico que amerite hospitalización (cetoacidosis diabética ó estado hiperosmolar no cetósico).

Depuración de creatinina en orina de 24 horas superior a 40 ml / min.

Tratamiento actual con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina.

Hipertensión Arterial Sistémica en control excepto con inhibidores de la ECA.

Adecuado control hipertensivo.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

Cualquier tipo de nefropatía que no sea de origen diabético.

Insuficiencia Renal Crónica.

Tratamiento a base de Pentoxifilina por cualquier causa.

Tratamiento con Hipolipemiantes.

Tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular por cualquier causa.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes diabéticos tipo 1 de ambos sexos.

Descontrol metabólico agudo.

Depuración de creatinina en orina de 24 horas menor de 40 ml / min

Sin apego al tratamiento.

Hipertensión Arterial Sistémica en control con Inhibidores de la ECA.

Descontrol Hipertensivo.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Univariado: Medidas de tendencia central

Bivariado: Comparación de medias con prueba de t de Student

Multivariado: Se realizara el analisis de riesgo mediante el programa SSPS versión 8 para Windows

## MUESTRA Y MUESTREO

*Muestra:* El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula de cálculo de proporciones tomando en cuenta que según el paciente con diabetes mellitus tipo 2 presenta hasta en un 35-40% de frecuencia de insuficiencia renal crónica, nosotros proponemos que sobre la base de los antecedentes científicos el agregar pentoxifilina al manejo del paciente diabético tipo 2 ambulatorio debe disminuir el riesgo hasta en un 20% tomando en cuenta  $\alpha = 0.05$  y una potencia de  $\beta = 80\%$  esperando un riesgo relativo significativo  $> a 1.5$ . Se utilizó paquete estadístico Sigma Staf para cálculo de tamaño de la muestra en relación de expuestos a no expuestos de 1 a 1 obteniendo un valor  $n = 62$ .

Los pacientes incluidos en el estudio serán 60 portadores de Diabetes Mellitus 2 Tipo y serán estratificados en dos grupos en forma aleatoriedad que recibirán tratamiento con pentoxifilina y / o placebo, además se subestratificarán sobre la base de Edad, Sexo, Índice de Masa Corporal, Control Metabólico, Cifras de Presión Arterial, Resultados de las Pruebas de Función Renal y Concentraciones de Microalbuminuria, el tamaño de la muestra se calculará mediante el nivel alfa que deberá ser menor a 0.05.

### **FACULTAD Y ASPECTOS ETICOS:**

El presente estudio cumple con los requisitos básicos para estudio en seres humanos conforme a las normas éticas del programa de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1993.

## RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 60 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, los que se dividieron a la vez en dos grupos cada uno integrado por 30 pacientes, esto se realizó en forma aleatoria, un grupo recibió pentoxifilina en dosis de 400 mgs cada 12 horas y el otro placebo. El grupo que recibió pentoxifilina estuvo integrado por 9 hombres y 21 mujeres, con edad de  $48.50 \pm 11.95$  años, la evolución de la enfermedad fue de  $6.42 \pm 4.23$  años. El grupo que recibió placebo se integró por 12 varones y 18 mujeres, con edad de  $49.63 \pm 12.74$  años, con evolución de la enfermedad de  $4.98 \pm 3.17$  años. En el grupo con pentoxifilina se encontraron 8 pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica: 2 varones y 6 mujeres quienes recibían tratamiento con calcio antagonistas del tipo de la nifedipina (tres tomaban 10 mgs, dos 20 mgs, dos 40 mgs y uno 50 mgs por día), encontrándose con valores de tensión arterial de  $114.10 \pm 21.0$ . En el grupo placebo fueron cinco los portadores de hipertensión arterial sistémica, 2 varones y 3 mujeres, (dos recibían 20 mgs de nifedipina, tres 30 mgs), con valores de tensión arterial  $116 \pm 3.2$ . Los valores de glucosa plasmática registrados antes de iniciar el estudio fueron  $97.26$  mg / dl (intervalo de confianza del 95%  $92.22 - 102.31$  mgs), en el grupo que recibió pentoxifilina. En el grupo placebo los valores fueron de  $106.46$  mg / dl con intervalo de confianza del 95% de  $100.34 - 112.59$  mg / dl.

A los 3 meses de haberse iniciado el estudio en el grupo con pentoxifilina los valores de glucosa obtenidos fueron de  $109.10$  mg / dl, ( $101.24 - 116.95$ ), en el grupo placebo la glucosa fue de  $126.73$  mg /dl ( $117.08- 136.37$ ). A los 6 meses del

periodo de seguimiento los valores de glucosa para el grupo con pentoxifilina obtenidos fueron de 100.70 mg / dl ( 96.84-104.55), en el grupo placebo estos valores comprendieron 120.36 mg / dl (109.90-130.83 ). Se observó un mejor control en el grupo que recibió pentoxifilina.

Ambos grupos estudiados presentaron datos de descontrol metabólico crónico el cual se confirmó por los valores de hemoglobina glucosilada, pero posteriormente se verificó adecuado control con valores de hemoglobina glucosilada para el grupo con pentoxifilina: 7.50% al inicio, 5.76% a los 3 meses y de 5.64% a los 6 meses (p menor de 0.05). En cambio en el grupo que recibió placebo los valores de hemoglobina glucosilada fueron: 6.12%, 6.04% y 5.79% (p = 0.24) durante cada periodo de estudio.

El tratamiento para el control glucémico que recibieron los pacientes en el grupo con pentoxifilina fue: glibenclamida en 17 pacientes (cinco recibieron 10 mgs, cuatro 15 mgs, ocho 20 mgs), cuatro pacientes sólo se manejaron con tratamiento dietético y ejercicio, seis recibían insulina NPH, (uno con 10 y 5 Us, uno 15 Us, dos 15 y 10 Us, uno 20 y 10 Us, uno 30 y 10 Us), tratamiento combinado con metformina + glibenclamida dos pacientes y uno con combinación de insulina 10 Us y 15 mgs de glibenclamida. En tanto en el grupo placebo 19 pacientes recibían glibenclamida (cinco 10 mgs, ocho 15 mgs y seis 20 mgs), insulina 6 pacientes (uno 30 Us, uno 40 Us, dos 20 y 10 Us, uno 30-15 Us, uno 30 Us), tratamiento combinado con glibenclamida y metformina uno, uno recibía insulina + glibenclamida (10 Us + 10 mgs), y 3 se mantuvieron con dieta y ejercicio. La dieta de los pacientes se calculó de acuerdo al peso ideal a 36 pacientes se les calculó

a 20 Kcal. / Kg de peso 24 en el grupo con pentoxifilina, 12 en el grupo placebo, a los otros 24 pacientes 5 en el grupo con pentoxifilina y 19 en el grupo placebo se les calculo a 30 Kca / Kg

El peso de los pacientes presento disminución durante el periodo de estudio 62.20 +/- 12.14 Kg; 61.72 +/- 11.34 Kg y 61.27 +/- 11.27kgs; al inicio, a los 3 y 6 meses para el grupo con pentoxifilina. En el grupo que recibió placebo los valores del peso corporal presentaron incremento 62.37 +/- 9.081kgs; 62.70 +/- 9.006kgs y 62.70 +/- 9.005 Kg. Los valores de colesterol que se reportaron durante el estudio para el grupo con pentoxifilina presentaron disminución a los 3 y 6 meses en comparación con los obtenidos en la basal, las cifras obtenidas fueron de 229.90 +/- 52.41mgs, 195.10 +/- 27.95 mgs y 180 +/- 15.20 mgs. Además en el grupo placebo también se encontró disminución de estas cifras en relación con la basal con una media de 206.70 +/- 54.49mgs, 176.46 +/- 24.55mgs y 173.13 +/- 19.90 mgs para cada uno de los periodos de estudio.

Las cifras de triglicéridos en el grupo que recibió pentoxifilina como placebo también presentaron disminución de los valores encontrándose valores de 183.86 +/- 47.43mgs, 167.73 +/- 30.58mgs y 162.30 +/- 25.04 mgs para el primer grupo en tanto los valores para el segundo grupo fueron de 176.13 +/- 56.93mgs, 163.03 +/- 37.59 mgs, 152.06 +/- 26.93 mgs durante cada uno de los periodos de estudio. Los valores que se obtuvieron de depuración de creatinina en orina de 24 horas en el grupo que recibió tratamiento basado en pentoxifilina al inicio del estudio fueron de 89.60 +/- 14.88 ml / min, en el grupo que recibió placebo fue 85.53 +/- 13.60 ml / min, con albuminuria en los pacientes con pentoxifilina de 0.3303 Mcgs (intervalo



de confianza del 95% (0.2042 - 0.4565), grupo placebo 0.3159 mcgs, (.2440-.3879). A los 3 meses del estudio los valores de depuración de creatinina en orina de 24 horas presentaron incremento en los pacientes que recibieron pentoxifilina,  $90.70 \pm 14.13$  ml / min, sin embargo en el grupo placebo se observó descenso en la depuración,  $85.50 \pm 12.85$  ml / min, lo cual al ser comparado con el primer grupo fue estadísticamente significativo,  $p = 0.0329$ . También se observó mejoría en la albuminuria lo cual fue estadísticamente significativo, (Pentoxifilina =  $0.1250 \pm 0.0658$  vs. Placebo =  $0.3327 \pm 0.1944$ ,  $p = 0.0299$ ) Mcgs. Los reportes de depuración de creatinina en orina de 24 horas a los 6 meses se incrementaron discretamente en el grupo con pentoxifilina sin embargo en el grupo placebo se observó disminución lo cual fue estadísticamente significativo ( $90.73 \pm 12.00$  vs.  $84.56 \pm 13.80$ ,  $p = 0.030$ ). Se observó disminución importante en la albuminuria, la cual disminuyó más durante este segundo periodo de estudio en el grupo con pentoxifilina, no así en el grupo placebo en donde se encontró un mayor incremento, (Pentoxifilina =  $0.1125 \pm 0.0461$  vs. Placebo =  $0.3573 \pm 0.1975$ ,  $p = 0.018$ ). Entre los efectos adversos se reportó a 12 pacientes dentro del grupo de pentoxifilina, los cuales presentaron dispepsia, 6 mareo y 4 náusea.

## DISCUSION

La diabetes mellitus es la causa más común de enfermedad renal terminal. Se sabe que aproximadamente el 10-20% de los pacientes portadores de DM2 presentan datos de nefropatía, los cuales pueden ser identificados en forma temprana por niveles bajos de albúmina urinaria. La progresión de la albuminuria depende de los cambios en la presión arterial glomerular, lo cual está condicionado tanto por el incremento en los valores de glucemia como por las cifras de hipertensión arterial; además otro mecanismo fisiopatológico que afecta la función renal es la hiperviscosidad, la cual altera la microcirculación, ya que se incrementa la presión del filtrado glomerular lo que a la vez reduce el flujo sanguíneo a los vasos peritubulares y por lo tanto altera la filtración glomerular, así mismo este efecto se ve favorecido por el descontrol glucémico. En los diabéticos se ha observado además que existen alteraciones de la deformidad de los eritrocitos, adhesividad plaquetaria incrementada, por lo cual se ha considerado el papel de los hemorreológicos como la pentoxifilina en el tratamiento de la hiperviscosidad aunado a un adecuado control metabólico, hemodinámico así como a una disminución en el aporte proteico.

En el presente estudio se observó que los pacientes tuvieron edad similar el tiempo de evolución fue mayor en el grupo que recibió pentoxifilina con una media de 6.42 años.

Ambos grupos de pacientes presentaron descontrol crónico de la glucemia el cual pudo evidenciarse por los reportes de hemoglobina glucosilada que fueron

mayores en el grupo con pentoxifilina 7.5% vs. 6.12% en el grupo placebo pero que posteriormente se pudieron estabilizar en 5.7%. Se mantuvo adecuado control metabólico en ambos grupos (glucosa, colesterol y triglicéridos), los cuales fueron más elevados en el grupo placebo. Se demostró que los pacientes estudiados presentaron mejoría con la administración de pentoxifilina ya que se logró incrementar el valor de depuración de creatinina en orina da 24 horas durante todo el periodo de estudio. así mismo, los valores de albuminuria lograron disminuirse sólo en el grupo con pentoxifilina, ya que en el grupo placebo se observó un incremento, el cual al parecer no es modificable sólo por el adecuado control metabólico, ya que persistió el incremento en los valores de albuminuria, y al agregarse pentoxifilina se observó una disminución significativa en la albuminuria la cual favorecería la nefropatía. Todo esto indica que en los pacientes de este estudio al administrárseles pentoxifilina se favorece la disminución de la hiperviscosidad, la cual es potencialmente reversible muy probablemente por el efecto hemorreológico de la pentoxifilina que disminuye la presión arterial glomerular y por lo tanto los efectos de la albuminuria: acumulación de proteínas en el glomérulo, en el mesangio, proliferación celular mesangial, incremento de la producción de matriz en el mesangio y glomeruloesclerosis.

## CONCLUSIONES

La presencia de microalbuminuria es un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía en los pacientes diabéticos de tipo 2

Existe un estado de hiperviscosidad constante en los pacientes diabéticos tipo 2 el cual favorece la microalbuminuria por incremento en la presión arterial glomerular y la acumulación de proteínas en el mesangio el subsecuente desarrollo de esclerosis.

El estado de hiperviscosidad es potencialmente reversible con la administración de Pentoxifilina.

Es posible modificar la historia natural de la nefropatía diabética en los pacientes con microalbuminuria y mejorar la función renal al administrarse Pentoxifilina.

Se demostró que la disminución de la microalbuminuria como de la macroalbuminuria así como el incremento en la filtración glomerular son constantes durante el periodo de estudio, lo cual concuerda con un estudio previo realizado por Guerrero y colaboradores.

Se requiere de estudios más prolongados para verificar si el efecto de la pentoxifilina es constante a largo plazo.

Se tienen reportes del efecto inhibitor de la pentoxifilina sobre el factor de necrosis tumoral, en este estudio no se pudieron verificar pero sería necesario más estudios acerca del mismo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Viberti C, Mogensen E, Groop L. Efecto del Captopril sobre la progresión a la proteinuria clínica en pacientes con Diabetes Mellitus Insulinodependiente y Microalbuminuria. *JAMA*1994,271:275-279.
2. Ritz E, Stefanski A. Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes. *Am J Kidney Diseases* 1996,27:167-194.
3. Zachary T, Bloomgarden M. American Diabetes Association Annual Meeting, 1998. *Diabetes Care* 1998,21:1764-1772.
4. Schrör K. Blood Vessel Wall Interactions in Diabetes. *Diabetes* 1997, 46, Suppl 2: 115-118
5. Lewis E, Hunsicker L, Bain R. El Efecto de la Inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina en Nefropatía Diabética. *Engl J Med*.1993;329:1456-1462.
6. Breyer J. Microalbuminuria : Accuracy or Economics. *Am J Kidney Diseases* 1998,32:524-528.
7. Stockand J, Sansom S. Regulation of Filtration Rate by Glomerular Mesangial Cells in Health and Diabetic Renal Disease. *Am J Kidney Diseases*. 1997,29:971-981.
8. Friedman EA: Diabetes with kidney failure. *Lancet*. 1986,2:1285.
9. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK. End stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994,121: 912

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

10. Gyoo C. Monocyte chemotactic peptide-1 in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 1997,52:SS20-22.
11. King G, Ishii H, Koya D. Diabetic vascular dysfunctions: A model of excessive activation of protein kinase C. *Kidney International*. 1997,52:SS 77-85.
12. Haneda M, Araki S, Sugimoto S. Activation of mitogen-activated protein kinase cascade in diabetic glomeruli and mesangial cells culture under high glucose conditions. 1997,52:SS 66-69.
13. Kimura H, Suzuki Y, Gejyo F. Apolipoprotein E4 reduces Risk of Diabetic Nephropathy in Patients With IDDM. *Am J Kidney Diseases*. 1998, 4: 666-673.
14. Ellis D, Lloyd C, Becker D. The Changing Course of Diabetic Nephropathy: Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure Correlate With Regression of Proteinuria. *Am J Kidney Diseases*.1996, 26:809-818.
15. Barnes AJ, Dormandy TL, Slack J. Is hyperviscosity A Treatable Component Of Diabetic Microcirculatory Disease?. *Lancet*.1977;5:789-791.
16. Lacy Ch. Pentoxifylline : Drug information. Aug 31,1998.
17. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE. Glycemic control and prognosis I in type diabetic with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1996,19:313-317.
18. Estacio R, Mc Farling MD, Barret MS. Overt Albuminuria Predicts Diabetic Retinopathy in Hispanics With IDDM. *Am j Kideney Diseases*.

19. Peters A, Schriger D. The new Diagnostic Criteria for Diabetes :The Impact on Management of Diabetes and Macrovascular Risk Factors. The Am J of Medicine. 1998,105:SS1-15.
20. Zachary T, Bloomgarden MD. International Diabetes Federation meeting,1997. nephropathy, retinopathy and glycation. Diabetes Care 1998,21:1560-1566.
21. Diabetes. Diabetes 1997, 46, Suppl 2: 115-118

# ANEXOS



**TABLA 1. Datos Clínicos y de Laboratorio Basales en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Microalbuminuria.**

<b>VARIABLE</b>	<b>PENTOXIFILINA</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 30</b>	<b>N = 30</b>
<b>Edad</b>	48.50+/-6.42	49.63+/-12.74
<b>Sexo</b>	Mujeres 21	Mujeres 18
<b>Sexo</b>	Hombres 9	Hombres 12
<b>Peso</b>	62.20+/-12.14	62.37+/-9.08
<b>Índice de Masa Corporal</b>	25.62+/-2.70	24.91+/-2.3
<b>Glucosa Plasmática</b>	97.26+/-13.15	106+/-16.36
<b>Hb1ac (%)</b>	7.50+/-1.56	6.12+/- .7619
<b>Colesterol</b>	229+/-52.41	206.70+/-54.49
<b>Triglicéridos</b>	183.86+/-47.43	176.13+/-56.93
<b>Depuración de Creatinina</b>	89.60+/-14.88	88.53+/-13.60
<b>Albuminuria</b>	0.33003+/-0.1262	0.3159+/-0.1926

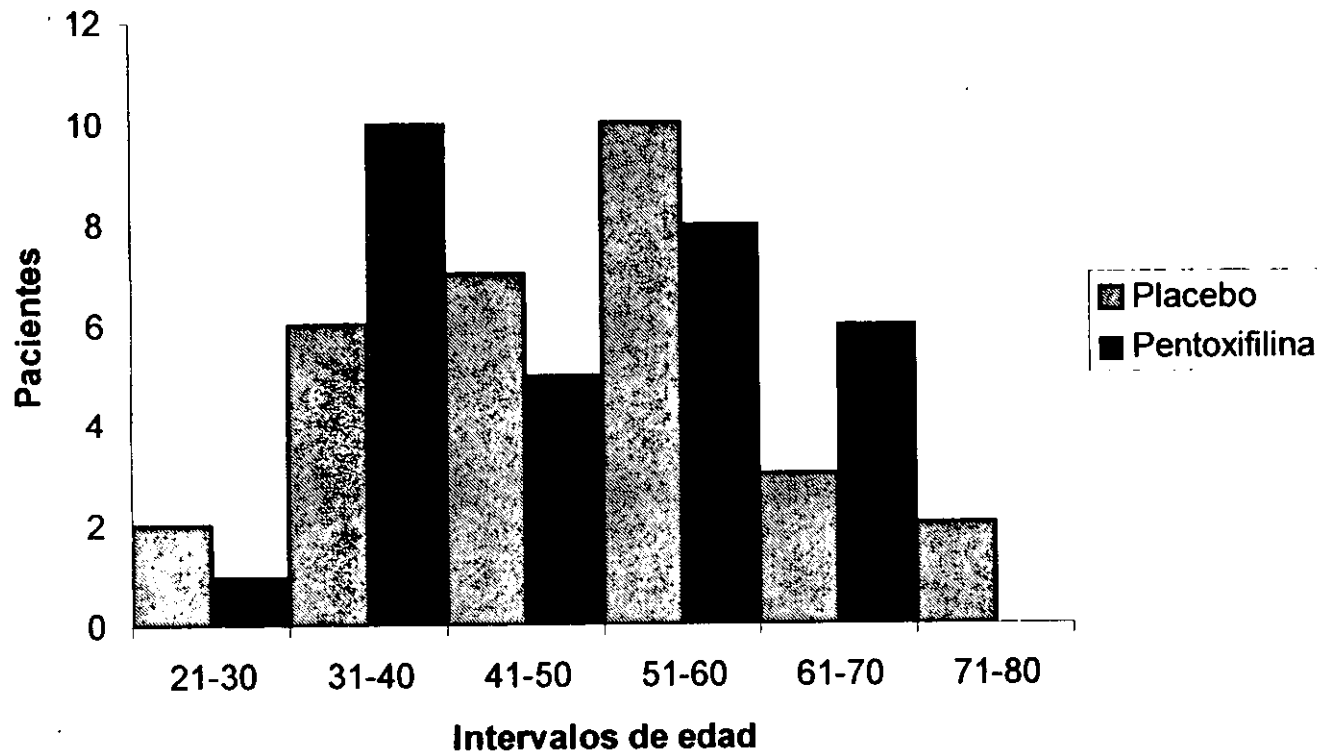
**Tabla 2. Datos Clínicos y de Laboratorio a los 3 meses en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Microalbuminuria.**

VARIABLE	PENTOXIFILINA	PLACEBO
PESO	61.42 +/- 11.34	62.70 +/- 9.00
Índice De Masa Corporal	25.65 +/- 2.70	24.93 +/- 2.30
Glucosa Plasmática	109 +/- 21.04	126.73 +/- 25.83
Hb1ac(%)	5.73 +/- 0.5084	6.04 +/- 0.5824
Colesterol	195.10 +/- 27.99	173.13 +/- 19.90
Triglicéridos	167.73 +/- 30.58	163.03 +/- 37.59
Depuración de Creatinina	90.70 +/- 14.13	85.50 +/- 12.85
Albuminuria	0.1250 +/- 0.0658	0.3327 +/- 0.1944

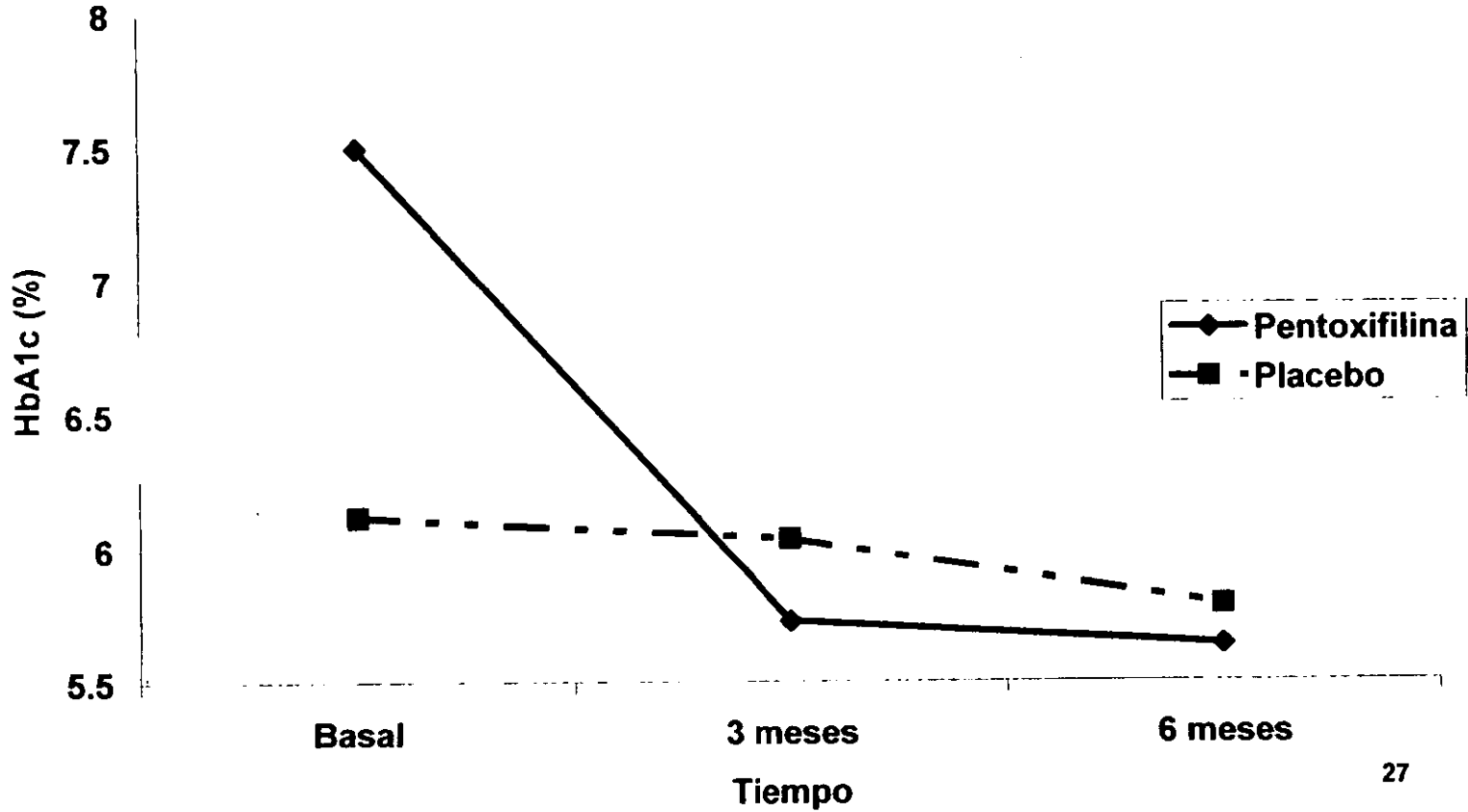
**Tabla 3. Datos Clínicos y de Laboratorio a los 6 meses en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Microalbuminuria.**

VARIABLE	PENTOXIFILINA	PLACEBO
Peso	61.27 +/- 11.27	62.70 +/- 9.005
Índice de Masa Corporal	25.64 +/- 2.6916	24.94 +/- 2.303
Glucosa Plasmática	100.70 +/- 10.31	120.36 +/- 28.02
Hb1ac(%)	5.64 +/- 0.45.03	5.79 +/- 0.5022
Colesterol	180.86 +/- 15.20	173.13 +/- 19.90
Triglicéridos	162.30 +/- 25.04	152.06 +/- 26.93
Depuración de Creatinina	90.73 +/- 12.00	84.56 +/- 13.80
Albuminuria	0.1125 +/- 0.461	0.3573 +/- 0.1975

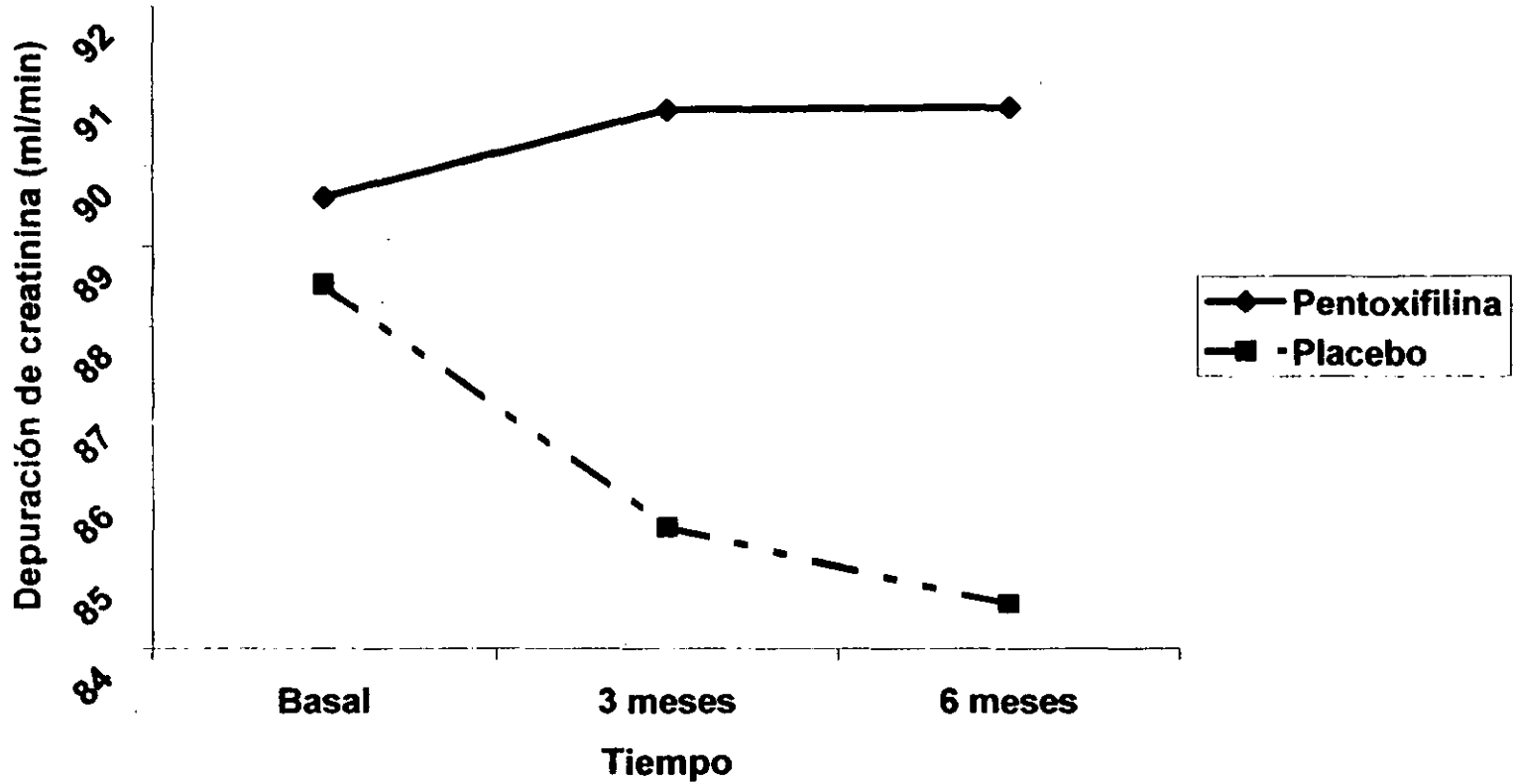
### Distribución etaria de pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a tratamiento con pentoxifilina y placebo



### Hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos tipo 2 manejados con pentoxifilina y placebo



### Depuración de creatinina en pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pentoxifilina y placebo



### Albuminuria de pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a tratamiento con pentoxifilina vs. placebo

