



**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Órgano de Operación Administrativa**  
**Desconcentrada de Baja California**  
Unidad de Medicina Familiar No. 28

Universidad Autónoma de Baja California  
Facultad de Medicina  
Coordinación General de Posgrados e Investigación  
Protocolo de Investigación

Título:

Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en  
pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ  
30, Mexicali, B.C.

Trabajo para obtener el diploma de Especialidad en Medicina Familiar

R-2022-204-004

Presenta:

Dra. Ortiz Villarreal Brenda Isabel

Residente de la Especialidad de Medicina Familiar

Investigador Responsable:

Dra. Alberta Silvia Laborde López

Investigadores Asociados:

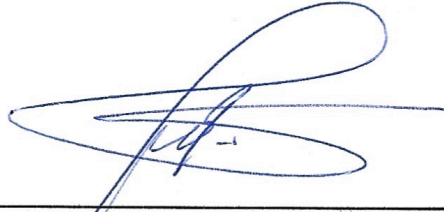
Dra. Vanessa Johanna Caro

Dr. Alberto Barreras Serrano

Dra. Heladia García

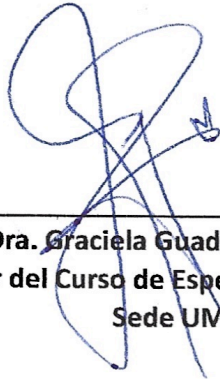
Mexicali, BC a 03 de Febrero 2022.

**AUTORIZACIONES**



---

**Dra. Alberta Silvia Laborde López**  
**Médico Especialista en Nefrología en Asesor Temático**  
**Sede HGZ 30**



---

**Dra. Graciela Guadalupe López López**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar**  
**Sede UMF No.28**



---

**Dra. Vanessa Johanna Caro**  
**Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud**  
**Sede UMF No. 28**



---

**Dra. Carmen Gorety Soria Rodriguez**  
**Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud**  
**OOAD Baja California**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 204  
H GRAL REGIONAL NUM 20

Registro COPEPRIS 17 C1 02 004 049  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 02 CEI 004 2018081

FECHA Miércoles, 09 de febrero de 2022

Dr. ALBERTA SILVIA LABORDE LOPEZ

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-204-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Juan pablo robles poncega**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 204

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### Investigador principal

Nombre: Dra. Ortiz Villarreal Brenda Isabel  
Adscripción: Residente de la especialidad de Medicina Familiar  
Matricula: 98028232  
Lugar de trabajo: Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 28 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).  
Teléfono: 664-166-47-92  
Correo electrónico: brenda.ibl@hotmail.com

### Investigador responsable:

Nombre: Dra. Alberta Silvia Laborde López  
Adscripción: Médico Especialista en Nefrología  
Matricula: 9282378  
Lugar de trabajo: Hospital General Regional de Especialidades No. 30 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).  
Teléfono: 686-213-34-12  
Correo electrónico: albertasilvalaborde@hotmail.com

### Investigador Asociado:

Nombre: Dra. Caro Vanessa Johanna  
Adscripción: Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud UMF 28  
Matricula: 99264825  
Lugar de trabajo: Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 28 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).  
Teléfono: 686-555-50-85  
Correo electrónico: vanessa.caro@imss.gob.mx

### Investigador Asociado:

Nombre: Dr. Alberto Barreras Serrano  
Adscripción: Universidad Autónoma de Baja California  
Matricula: Investigador Ordinario "C" Definitivo TC  
Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias  
Teléfono: 686 225 53 42  
Correo electrónico: abarreras@uabc.edu.mx

### Investigador Asociado:

Nombre: Dra. Heladia García  
Adscripción: Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la evidencia, CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).  
Matricula: 8368538  
Categoría: Investigador asociado C.  
Teléfono: 5556276932, Ext. 21071  
Correo electrónico: heladia.garcia@imss.gob.mx; hely1802@gmail.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ANTECEDENTES .....	9
JUSTIFICACIÓN .....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
OBJETIVOS.....	18
OBJETIVO GENERAL:.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	18
HIPÓTESIS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	28
ASPECTOS ÉTICOS.....	29
RECURSOS .....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN .....	37
CONCLUSIÓN.....	39
RECOMENDACIONES Y LIMITANTES .....	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42
ANEXOS.....	46

## RESUMEN

### **"Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C."**

**Autores:** Dra. Ortiz Villarreal Brenda Isabel, Dra. Alberta Silvia Laborde López, Dra. Caro Vanessa Johana, Dr. Alberto Barreras Serrano, Dra. Heladla Josefa García

**Introducción:** Se define la nefropatía diabética (ND) como la presencia de albuminuria persistente con reducción progresiva del filtrado glomerular (TFG) estimado y/o con evidencia de lesión renal por medio de estudios de imagen y/o histológicos en pacientes con Diabetes Mellitus (DM), en ausencia de otros datos de enfermedad renal o de infección urinaria. La ND es, en la actualidad, la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) terminal y del inicio de tratamiento sustitutivo renal (TSR). La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa no específico, que es clínicamente prescrito para pacientes con enfermedad vascular periférica, sin embargo, ha sido investigado como un potencial agente para el tratamiento de ERC, demostrando que en pacientes diabéticos ha resultado en una reducción de marcadores clínicos de daño glomerular y tubulointersticial, ya que muestra efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y propiedades antifibróticas que atenúan la progresión de la enfermedad renal inhibiendo la expresión del factor de necrosis tumoral, que ha demostrado reducir la proteinuria en pacientes con ND.

**Objetivo.** Evaluar el efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con ND atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C.

**Material y métodos.** Previa autorización por el Comité Local de Investigación y Ética se realizó un estudio cuasiexperimental en donde se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de ND que acudieron al HGZ No 30 a consulta de Nefrología que se encontraban en estadios primarios (hasta 3a) de función renal, se les administró pentoxifilina (400 mg/día) vía oral durante 6 meses, y se evaluó su efecto en la evolución de la nefropatía.

Análisis estadístico. Como la variable no provino de distribución normal se aplicó prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró significancia estadística  $p < 0.05$ .

**Resultados.** El total de la muestra fue conformada por 54 pacientes, del cual 59.26% fueron del sexo femenino con una edad promedio de  $53 \pm 9.13$  años de edad. En relación a la TFG se encontró un cambio significativo disminuyendo los pacientes que se encontraban en estadio 3A y aumentando los que se encontraban en estadio 1 y 2 posterior a la intervención con pentoxifilina. De acuerdo a la proteinuria, también se obtuvo un cambio significativo demostrando la disminución de proteunuria posterior a otorgar pentoxifilina.

**Conclusión.** La pentoxifilina otorgada en los estadios tempranos (hasta 3a) de enfermedad renal mejora la tasa de filtrado glomerular y la excreción de proteinuria en los pacientes con ND.

**Palabras clave:** Pentoxifilina, Nefropatía diabética, Tasa de filtrado glomerular, proteinuria, Enfermedad Renal Crónica.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Epidemiología**

La ERC (Enfermedad Renal Crónica) es considerada un padecimiento que pertenece al grupo de enfermedades crónicas no transmisibles. En 1990, la ERC de encontrarse en el lugar décimo primero con 2.84% de muertes para todas las causas (tasa de 14.77/100 000) pasó a ocupar el tercer lugar en el 2015, correspondiendo al 9% de muertes para todas las causas (tasa de 49.02/100 000). En México, en el año de 1990, la ERC relacionada con diabetes mellitus (ERC/DM) correspondía al lugar décimo noveno como causa de muerte pasando a ser el tercer lugar en el año 2015. <sup>1</sup>

Desde el año 2014, en el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) se implementó una herramienta para llevar a cabo una mejor administración de los gastos que se invierten en pacientes con ERC. Este sistema permite saber cuál es la prevalencia del uso de terapias de sustitución, de manera que los estados que representan el mayor uso de diálisis son: Jalisco y Ciudad de México, y por otro lado los que representan menor uso son: Campeche, Baja California Sur y Zacatecas. <sup>1</sup>

En México, en 1998, las cifras anuales por paciente para diálisis peritoneal fueron de 5,643 dólares, para hemodiálisis de 9,632 dólares y para trasplante renal de 3,022 dólares. En 2009, en un estudio que se realizó en Jalisco en el IMSS, la cifra anual por paciente incrementó a 14,273 dólares para diálisis peritoneal. En definitiva, la ERC genera discapacidad, alta mortalidad y costos demasiado elevados para el sistema de salud. <sup>1</sup>

### **Enfermedad Renal Crónica**

La ERC es definida ya sea por evidencia de lesión renal (anomalías morfológicas, biológicas y/o histológicas) y/o la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por un tiempo mayor a 3 meses. La enfermedad renal suele ser asintomática hasta que se encuentra en un estadio muy avanzado por lo que se requiere solicitar estudios para lograr detectarla. Entre las anomalías

morfológicas detectadas por ultrasonido pueden ser hipotrofia renal, riñones poliquísticos e hidronefrosis. Las anomalías histológicas son detectadas por medio de biopsia y las bioquímicas suelen ser proteinuria (>300mg/24 h) y/o albuminuria (30-300 mg/24 h).<sup>2</sup>

La ERC se puede clasificar en 5 estadios con base al grado de función renal. En el año 2009, se realizó una modificación en la clasificación del estadio 3 dividiéndolo en dos subgrupos; el 3A (de 45 a 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y el 3B (de 30 a 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). En estudios epidemiológicos recientes se ha sugerido agregar la determinación de albuminuria como factor pronóstico en estos pacientes.<sup>2</sup>

Esta clasificación además de permitir estadificar la función renal, también orienta hacia la elección del mejor tratamiento:

Estadio 1: TFG  $\geq$  90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 2: TFG entre 60 y 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 3A: entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 3B: entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 4: entre 15 y 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 5: < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> <sup>2</sup>

El grado de insuficiencia renal se cuantifica mediante esta clasificación de TFG el cual es considerado como el mejor indicador global de la función renal. Sin embargo, dependiendo del método, medir la función renal pudiera resultar costoso o requerir mucho tiempo además de perder confiabilidad ya que en el caso de recolección de orina la precisión depende de los pacientes, que en muchos casos son personas mayores con dificultad para realizar el procedimiento. Debido a lo anterior, se han desarrollado varias ecuaciones para estimar la función renal basadas en la creatinina sérica.<sup>3</sup>

Las ecuaciones que recientemente son más utilizadas debido a que brindan mayor precisión al evaluar la TFG son la Cockcroft-Gault (CG), la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).<sup>3</sup>

En un estudio realizado a 180 pacientes correspondientes a la Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Estado de México Oriente se evaluó la correlación entre la tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y la depuración de creatinina en orina de 24 horas (DCr mL/min). En este estudio se obtiene que la fórmula MDRD representa una sensibilidad entre un 87 a 97%, mientras que a la DCr representa de 73 a 89%. En relación a especificidad, MDRD representa cerca del 90%, mientras que a la DCr corresponde a una especificidad menor al 37%. Este estudio concluye en que la escasa correlación y concordancia entre estas dos mediciones muy probablemente es debido a los problemas que los pacientes presentan al recolectar la orina en 24 horas no siendo muestras adecuadas. Por este motivo se recomienda que la depuración de creatinina en orina de 24 horas sea sustituida por la fórmula MDRD para el cálculo de la TFG, ya que es un método más sencillo, práctico, de bajo costo y más confiable. <sup>4</sup>

### **Nefropatía Diabética**

La definición de nefropatía diabética (ND) es conocida como la presencia de albuminuria persistente con reducción progresiva del filtrado glomerular estimado y/o con evidencia de lesión renal por medio de estudios de imagen y/o histológicos en pacientes con DM2. Se deben descartar otros signos o síntomas que sugieran una etiología diferente de enfermedad renal o infección de vías urinarias.<sup>5</sup>

La ND es una de las complicaciones microangiopáticas más graves secundaria a DM. Tanto por su incidencia, como por su elevada mortalidad, en la actualidad es considerada como la primera causa de ERC terminal que requiere tratamiento renal sustitutivo. Entre los factores predisponentes para su desarrollo se encuentra el largo tiempo de evolución de la DM, llevar un mal control glucémico,

hipertensión arterial (HTA), microalbuminuria, factores genéticos, obesidad y tabaquismo.<sup>5</sup>

Otorgar a los pacientes de manera temprana todas las medidas terapéuticas conocidas para prevenir la aparición y/o la progresión de la ND es el objetivo primordial al tratar a un paciente con DM.<sup>5</sup>

En México, la DM por lo mencionado anteriormente es un importante problema de salud pública con una prevalencia de 14.7%, siendo la ND una complicación microvascular que se desarrolla en el 40 % de los pacientes con DM2 y presentándose con una incidencia máxima posterior a los 10 años del diagnóstico de DM. El grado de progresión a la presencia de albuminuria se considera lento, aproximadamente de 5 años o más en la progresión de cada estadio. La mitad de los pacientes presenta disminución en la tasa de filtrado glomerular sin presencia de albuminuria.<sup>6</sup>

Durante los primeros estadios de la ND, el grado de pérdida de la tasa de filtrado glomerular oscila en 1 a 2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC/año comparado con población general (0,5 a 1,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año), sin embargo, en los estadios avanzados, el grado de descenso se acelera con una disminución de 5 a 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC/año.<sup>7</sup>

En el Hospital General Guillermo Álvarez Macías en Hidalgo, México realizaron un estudio incluyendo a 56 pacientes que acudieron a consulta externa de nefrología a valoración por primera vez encontrando que los casos diagnosticados con ND tenían mayor tiempo de evolución del diagnóstico de DM2 (16.4 ± 8.9 años) y la mitad de los pacientes con DM2 ya tenían algún grado de microalbuminuria al momento del diagnóstico. También llamo la atención que el grupo con ND presentaba mayores cifras de hemoglobina glucosilada en comparación con el grupo sin nefropatía diabética (8.4 ± 1.8% vs 7.1 ± 1.1%, p = 0.002), lo que deja en evidencia la importancia de la hiperglucemia persistente en la fisiopatología de la ND.<sup>7</sup>

## **Fisiopatología**

En diversos estudios se reconoce que la hiperglucemia es una condición necesaria y elemento en el desarrollo de la ND, sugiriendo como meta de control metabólico mantener una hemoglobina glucosilada <7%. Sin embargo, recientemente, algunos artículos han señalado la importancia de las citocinas proinflamatorias como elementos determinantes del daño microvascular en la DM y específicamente en la ND. <sup>8</sup>

En el riñón, las células renales intrínsecas como lo son las células endoteliales, glomerulares, tubulares, y mesangiales son capaces de sintetizar citocinas proinflamatorias. Los niveles de estas sustancias como de interleucina (IL) -1, IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) aumentan a medida que avanza el daño renal y se encuentran relacionadas con albuminuria, lo que sugiere un papel importante en la patogenia de la ND.<sup>9</sup>

Al inicio del curso de la DM, las células renales muestran niveles aumentados de TNF $\alpha$  provocando citotoxicidad, activando la apoptosis y alterando la hemodinámica glomerular aumentando la permeabilidad endotelial vascular y el estrés oxidativo. El TNF $\alpha$  ejerce sus acciones biológicas a través de la interacción con dos receptores de superficie celular; TNFR1 y TNFR2, que se han mostrado prometedores como nuevos biomarcadores pronósticos de la ND.<sup>9</sup>

## **Pentoxifilina**

Debido a la fisiopatología anteriormente mencionada, las nuevas estrategias terapéuticas para la ND se han basado en agentes antiinflamatorios como posibles nuevos tratamientos. La pentoxifilina (PTX) conocida como una metilxantina inhibidora de la fosfodiesterasa con efectos beneficiosos sobre la microcirculación sanguínea ha demostrado tener un efecto antiproteinúrico sustancial en pacientes con ND, señalando la reducción de citocinas proinflamatorias como la explicación más probable para esta acción. <sup>9</sup>

La característica conocida como sello distintivo de la ERC es la inflamación excesiva, que a su vez conduce a la fibrosis del tejido intersticial. Los pacientes con ERC muestran niveles significativamente más altos de citocinas proinflamatorias que se asocian de manera independiente y significativa con una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) más baja y una albuminuria más alta.<sup>10</sup>

La PTX es utilizada regularmente para insuficiencia venosa periférica por sus propiedades reológicas. Recientemente ha sido investigada como un excelente agente de tratamiento de la ERC ya que muestra propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antifibróticas que atenúan la progresión de la enfermedad renal. Estos efectos antiproteinúricos y renoprotectores de la PTX en la ERC han demostrado un cambio en los niveles urinarios de TNF- $\alpha$  que ha sido correlacionado directamente con los cambios de excreción de albuminuria e inversamente con los cambios en la TFG.<sup>10</sup>

La PTX como un agente hemoreológico produce una reducción de la viscosidad sanguínea, de la agregación y rigidez de los eritrocitos y de la agregación plaquetaria. El aumento de la flexibilidad y deformabilidad de los glóbulos rojos conduce a un mejor flujo sanguíneo. Además, se ha demostrado que también presenta efectos inmunomoduladores.<sup>11</sup>

Algunos estudios han evidenciado que la reducción de la inflamación mediada por el uso de PTX se asocia con una disminución en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) el cual también juega un papel importante en las complicaciones de la DM. En estudios con animales en modelos diabéticos y no diabéticos, la PTX mostró un marcado efecto antiproteinúrico mientras atenuaba la inflamación intersticial y la progresión del daño renal.<sup>11</sup>

Dado que la fibrosis tubulointersticial es un indicador de mal pronóstico renal independientemente de la etiología subyacente, la PTX puede ejercer sus efectos beneficiosos al prevenir la fibrosis, además de sus ya mencionadas acciones antiinflamatorias y antiproliferativas.<sup>11</sup>

## **Adherencia al tratamiento**

En un artículo realizado en el 2020 investigadores realizan una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Pubmed acerca de las escalas validadas para la evaluación de la adherencia farmacológica en la práctica clínica habitual, fueron 15 las escalas identificadas y evaluadas, concluyendo en que a pesar de no poder determinar una sola escala como patrón de oro en todos los pacientes, la escala de adherencia a la medicación de Morisky 8 ítems (MMAS-8) resulta ser la que presenta mayor adaptabilidad a distintas patologías e idiomas, además de componerse de enunciados sencillos, sin complejidad alguna, con un número de preguntas adecuado. <sup>12</sup>

El primer estudio para validar el cuestionario MMAS-8 en relación a la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica se lleva a cabo en Colombia en el año 2016 concluyendo que dicho cuestionario traducido al español es válido para determinar la adherencia al tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes ya que muestra gran potencial como herramienta para identificar a los pacientes con ERC no adherentes al tratamiento en cualquier programa de nefroprotección. <sup>13</sup>

## **ANTECEDENTES**

En 2015, en Shanghai, se realizó un estudio experimental con 50 ratas dividiéndolas en 3 grupos. Al primer grupo se le otorgó PTX durante 12 semanas a dosis de 30 mg/kg/día, al segundo grupo dosis más alta de 50 mg/kg/día y al tercer grupo se le administró benazepril, 3 mg/kg/día. El estudio mostró que la excreción urinaria de proteínas disminuyó significativamente después del tratamiento con PTX y el efecto de una dosis más alta de PTX fue mejor que el de una dosis baja. Los resultados de este estudio mostraron que la PTX puede disminuir significativamente los niveles de malondialdehído (MDA) en suero y riñón de las ratas y aumentar los niveles de superóxido dismutasa (SOD), ( $p < 0.05$ ).<sup>14</sup>

El malondialdehído (MDA) es un producto de degradación de la peroxidación lipídica y su presencia refleja el contenido de radicales libres de oxígeno en los tejidos. El SOD es un antioxidante macromolecular importante que puede eliminar los radicales libres de oxígeno en los organismos y por lo tanto, su actividad representa la capacidad de los tejidos para eliminar los radicales libres de oxígeno. Se ha demostrado que el MDA aumenta y el SOD disminuye gradualmente con la progresión de la ND.<sup>14</sup>

En Estados Unidos, en el 2018, se realizó un estudio experimental donde se analizó el efecto de la pentoxifilina, administrando 400 mg del fármaco en un litro de agua a ratas con obstrucción ureteral unilateral durante 30 días. Los resultados que se obtuvieron en el estudio fueron que la tasa de filtrado glomerular a los 15 días disminuyó de igual forma en el grupo al que se le otorgó pentoxifilina que en el grupo control, sin embargo, a los 30 días, la tasa de filtrado glomerular fue notoriamente más alta en las ratas a las que se les administró pentoxifilina en comparación con el grupo control. Histológicamente, la fibrosis tubulointersticial a los 30 días del uso de pentoxifilina fue significativamente menor que en el grupo control ( $p < 0.01$ ). En relación con la expresión de alfa actinina de músculo liso; marcador de fibrosis tubulointersticial, también se encontró disminuida en las ratas a las que se administró pentoxifilina por 30 días en comparación con las que no se les administró.<sup>15</sup>

En conclusión, la pentoxifilina administrada por un periodo de tiempo más largo presenta beneficios en la protección renal, disminuyendo la fibrosis tubulointersticial y la expresión de alfa actinina del músculo liso en la obstrucción ureteral unilateral llevando así a una preservación de la función del filtrado glomerular.<sup>15</sup>

Otro estudio experimental se llevó a cabo en Alemania en el 2018 con 30 ratas a las cuales se les produjo estrés oxidativo y daño celular a nivel renal con el objetivo de evaluar el efecto del uso de pentoxifilina durante 4 semanas en el daño de las células tubulares renales y en la formación de cálculos por hiperoxaluria. Se observó que en el grupo tratado con pentoxifilina disminuyó la actividad del malondialdehído, de la oxidación total y de la mieloperoxidasa, y por el contrario, las actividades antioxidantes, el superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión peroxidasa aumentaron notablemente en comparación con el grupo al que no se le administró pentoxifilina. Los resultados de este estudio nos indica que la PTX puede reducir parcialmente la lesión tubular renal resultante del estrés oxidativo inducido por hiperoxaluria. <sup>16</sup>

En el Hospital General Regional No. 1 del IMSS, en la ciudad de Morelia, en el año 2009, se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 34 pacientes con diagnóstico de ND, en el cual evaluaron el efecto nefroprotector de la PTX, a dosis de 1.200 mg diarios. Los parámetros analizados fueron citocinas proinflamatorias y excreción de albúmina en orina (EAO). El tratamiento otorgado con PTX demostró tener efecto nefroprotector caracterizado por una reducción significativa en la EAO en los pacientes con ND ( $p < 0,01$ ). Este efecto se atribuyó al resultado de una disminución en los valores séricos de la proteína C reactiva (PCR), IL-6, TNF-a y leptina ( $p < 0,01$ ).<sup>17</sup>

En el ensayo clínico *The Pentoxifyline for Renoprotection in Diabetic Nephropathy* en el 2015, se evaluó el efecto de la PTX en pacientes con ND con albuminuria a pesar del tratamiento con inhibidores del sistema retina angiotensina aldosterona (iSRAA). Después de 24 meses con dosis de 1200mg/día, la TFG disminuyó  $2.1 \pm 0.4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> en los pacientes del grupo al que se otorgó PTX, en comparación con la disminución de  $6.5 \pm 0.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el grupo control ( $p < 0,001$ ). También hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la disminución del porcentaje de excreción de microalbuminuria (5.7% en el grupo control y 14,9% en el grupo con PTF,  $p = 0,001$ ).<sup>18</sup>

En un metaanálisis realizado en el 2016, en Italia, en el que se incluyeron 26 estudios, se comparó el tratamiento con PTX y placebo o terapia estándar. En 11 ensayos, el grupo control estuvo representado por un iSRAA. La dosis diaria de PTX administrada fue de 1200 mg en 15 estudios, 800 mg en cinco estudios, 600mg en 1 estudio y 400 mg en otros cinco estudios. La duración de los estudios varió de 21 días a 24 meses. Los beneficios sobre la proteinuria fueron estadísticamente evidentes en los estadios iniciales de la ERC (1-3) en 11 estudios que incluyeron 526 pacientes; diferencia de medias (DM)  $-0,27$  g/24 h; IC 95%  $-0,48, -0,06$ ), en comparación con los pacientes con ERC más avanzada obteniendo resultados más concretos en los estudios con un seguimiento más corto ( $\leq 6$  meses) representado en 12 estudios con 543 pacientes; (DM  $-0,34$  g/24 h; IC 95%  $-0,57, -0,11$ ). También se visualizó una mejoría significativa en la función renal de  $3,42$  ml/min. El efecto anti-proteinúrico aparentemente no se vio afectado por la dosis de PTX empleada ( $\leq$  o  $>$  800 mg/día) en 7 estudios con 321 pacientes, (DM  $-0,39$  g/24 h; IC 95%  $-0,70, -0,08$ ), para dosis más bajas frente a 7 estudios, con 276 pacientes; (DM  $-0,29$  g/24 h; IC 95%  $-0,54, -0,04$ ), para dosis más altas. En relación a la función renal hubo evidencia de un efecto ligeramente mejor para los regímenes diarios más altos ( $>$  800 mg/día).<sup>19</sup>

En un estudio de cohorte realizado en Taiwan en 2015, se estudió a 14,071 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 11,4 meses en los usuarios de pentoxifilina y de 12,1 meses en los del grupo de control. A los usuarios de pentoxifilina se les asoció a un menor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal que requiere terapia sustitutiva renal (HR ajustada 0,95; IC 95% 0,90 - 0,99).<sup>20</sup>

En Guizhou, China, se realizó un metaanálisis en el 2015 en el que se incluyeron 8 ensayos aleatorizados y controlados con un total de 587 pacientes. La mediana del número de participantes fue de 58. Sólo dos estudios tuvieron  $\geq 100$  participantes. Las características basales de los pacientes se equilibraron entre el grupo de PTX y el grupo control. En 5 estudios la dosis de PXF fue de 1200 mg/día; en 1 de 600 mg/día, y en 2 de 400 mg/día. La duración del tratamiento osciló entre 21 días y 2 años, con una mediana de 5 meses. El resultado en relación a proteinuria se informó en 5 estudios y los otros 3 informaron resultados de albuminuria. Los niveles de proteinuria se redujeron significativamente en el grupo de PTX más IECA/ARA II en comparación con el grupo control, DME (Deesviación media estandarizada) 0,76, IC 95%: 0,52 a 0,99,  $p < 0,001$ . Cuatro ensayos analizaron aclaramiento de creatinina y el tratamiento con PTX aunado a IECA/ARA II no cambió significativamente el nivel de aclaramiento de creatinina en comparación con el del grupo control; diferencia de medias ponderadas (DMP)  $-0,65$  ml/min, IC 95%  $-4,21$  a  $2,91$ ;  $p = 0,72$ ). Siete estudios informaron la presión arterial. No hubo diferencias significativas en la presión arterial sistólica ni en la presión arterial diastólica entre los dos grupos. Seis estudios informaron HbA1c, tampoco se observaron cambios entre los dos grupos. Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con PTX fueron síntomas gastrointestinales en 28 pacientes y mareos en 7 pacientes, pero en la mayoría de los casos, estos síntomas fueron leves, solo seis participantes se retiraron debido a náusea y vómito que no cedía.<sup>21</sup>

Navarro, et al, reportaron que el tratamiento con pentoxifilina en ND tuvo un aumento significativo en las concentraciones séricas y urinarias de Klotho, la cual es una proteína transmembrana que se expresa predominantemente en las células tubulares del riñón con efectos biológicos beneficiosos que incluyen funciones antienvjecimiento y nefroprotectoras. Concluyeron que la PTX debido a su efecto anti-proteinúrico y antiinflamatorio evita que a causa de las citocinas inflamatorias y a la excreción de proteinuria la expresión de esta proteína Klotho disminuya.<sup>22</sup>

En un artículo de revisión realizado en Taiwan en el 2017, incluyeron 27 estudios de los cuales 13 evaluaban el efecto de la PXF en pacientes con ND. Dentro de los estudios analizados, en un ensayo abierto aleatorizado (Navarro y *col.*) encontraron que la Pentoxifilina a dosis de 1200mg diarios aunada a los iSRAA durante 4 meses disminuía los niveles séricos y urinarios de TNF- $\alpha$  aumentando el efecto antiproteinúrico en los pacientes con ND. En otro estudio (Ghorbani y *col.* 2012) determinaron que la PTX a dosis de 400mg al día aunada a los iSRAA provocaba un mayor efecto en la disminución de proteinuria en pacientes con ND que se encontraban dentro de los estadios 1 a 3 de ERC, obteniendo que en el grupo de PTX, la tasa media de excreción urinaria de proteína disminuyó significativamente de 616,66 a 378,24 mg a los 3 meses ( $p = 0,000$ ) y a 192,05 mg a los 6 meses ( $p = 0,000$ ), y cuyo beneficio era independiente de su control metabólico o arterial. Además, al final del estudio, el aclaramiento medio de creatinina fue significativamente más elevado en el grupo de PTX ( $p = 0,04$ ) con un aumento de de 83.76ml/min a 84.05ml/min a los 3 meses y a 88.68ml/min a los 6 meses. En el grupo control no se observaron cambios significativos. En el estudio de Renke y colaboradores se observó una incidencia de efectos adversos en 5 pacientes (23%) representados por dispesia, diarrea y náusea, ellos consideraron que esto podría atribuirse a no haber ajustado de las dosis de PTX en pacientes con deterioro renal moderado. Por esta razón, se recomienda la reducción de la dosis a 400 mg dos veces al día en pacientes con TFG entre 30-80ml/min y dosis de 200-400 mg al día para pacientes con TFG <30 ml/min.<sup>26</sup>

En un ensayo clínico abierto, aleatorizado, de grupos paralelos realizado en Iran en el 2018 se estudiaron dos grupos de pacientes con nefropatía diabética con tasa de filtrado glomerular >30ml/min durante 3 meses; el primer grupo compuesto por 30 pacientes a los cuales se les otorgó PXF 800mg al día aunado a Losartan 50mg al día y el segundo grupo compuesto por 19 pacientes solo en monoterapia con Losartan 100mg al día. Dentro de los resultados, se obtuvo que tanto la intervención con PXF como con losarón fueron igualmente efectivas para reducir los niveles séricos de la porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B (NT-proBNP); el cual es un importante marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2. La intervención con pentoxifilina se asoció con una reducción superior de los niveles de excreción urinaria de albúmina y proteína c reactiva en comparación con la intervención de monoterapia con losartán. Por lo contrario, la monoterapia con losartán tuvo más éxito en reducir los valores de presión arterial sistólica y diastólica. En este estudio se concluyó que el agregar pentoxifilina al tratamiento con losartán es más eficaz para reducir la albuminuria y la inflamación en comparación con el aumento de dosis de losarón en el tratamiento para nefropatía diabética. <sup>27</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Las complicaciones derivadas de la enfermedad renal crónica son múltiples, destacando el incremento en el riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal, cuyos únicos tratamientos consisten en la diálisis o el trasplante renal. Aunque los factores de riesgo de enfermedad renal crónica incluyen edad mayor de 60 años, enfermedad cardiovascular establecida y antecedentes familiares de diálisis o de trasplante renal, los principales factores iniciadores de la enfermedad renal crónica que contribuyen por igual con la progresión de ésta son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial.

En 2013 la OMS reconoció de modo explícito el verdadero problema de salud pública que representa la enfermedad renal crónica caracterizando la gravedad del problema con una referencia parcial a las comunidades agrícolas de Centroamérica. En el 2015, la OMS en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología (SLN) reconoció que la enfermedad renal crónica muestra una prevalencia mundial de 10%, y la catalogó como “epidemia silenciosa” porque suele pasar inadvertida para la población general, los médicos y las instituciones de salud. En 2015, se hizo un llamado, al parecer un poco tardío, de dichas instituciones para prevenir la enfermedad renal y mejorar el acceso al tratamiento.<sup>23</sup>

El conocimiento de estos conceptos motiva a la optimización de estrategias de manejo de la enfermedad renal crónica dirigidas a todos los niveles de atención sanitaria en México, todos los grados clínicos de enfermedad renal crónica y todos los tipos de prevención, es decir, primaria, secundaria, terciaria.

La diabetes es uno de los principales motivos para que los pacientes acudan a consulta en el primer nivel de atención. Es importante que el médico familiar considere una evaluación integral, con énfasis en la detección temprana de la enfermedad, pues una vez que la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas, las consecuencias son irreversibles y los pacientes inician un camino difícil, que implica fuertes cargas económicas a nivel institucional y alteraciones en el ámbito familiar.

Debido a lo anterior, es de suma importancia se actué de inmediato en otorgar el abordaje clínico adecuado implementando estrategias como podría ser el agregar al tratamiento pentoxifilina para combatir la progresión de ERC con el fin de disminuir su incidencia en etapas terminales que requieran terapia de sustitución que además de ser de alto costo financiero para el país proporciona al paciente un deterioro en su calidad de vida, con aumento en las tasas de mortalidad asociadas directamente a esta enfermedad.

Este protocolo de investigación es factible que se lleve a cabo debido a que solo se requiere material de bajo costo y se cuenta con fácil acceso del fármaco requerido que es la pentoxifilina ya que se permite otorgar en primer nivel de atención y no es considerado un fármaco controlado. Los pacientes por estudiar son derechohabientes del HGZ 30, IMSS, de Mexicali B.C. que acuden al servicio de Nefrología.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es necesario estudiar e implementar nuevos abordajes terapéuticos con el objetivo de controlar la progresión de la nefropatía diabética. Son muchos los pacientes que acuden al servicio de Nefrología en estadios terminales de enfermedad renal no pudiendo otorgarles otro tratamiento en etapa tan avanzada más que terapia de sustitución renal. Existen diversos estudios que demuestran que los IECA y ARA II actúan como nefroprotectores, sin embargo, la combinación de éstos con pentoxifilina podría generar una mayor reducción de proteinuria y albuminuria en pacientes con nefropatía diabética, ya que se ha encontrado evidencia que respalda el retraso de la progresión de la enfermedad renal a estadios avanzados limitando así el daño renal con el uso de la combinación de estos fármacos en estos pacientes, posponiendo la necesidad de requerir terapia de sustitución renal.

La pentoxifilina es un fármaco con el cual se cuenta en el primer nivel de atención, donde además de otorgar educación para la salud, identificar factores de riesgo, promover hábitos dietéticos saludables, es fundamental el diagnóstico oportuno de la enfermedad para así llevar a cabo estrategias útiles para evitar la progresión del daño renal, entre las cuales se encuentra el prevenir la hiperfiltración mediante tratamientos farmacológicos como lo son los bloqueadores del SRAA y ahora, la pentoxifilina.

Por lo tanto surge la siguiente pregunta de investigación:





¿Cuál es el efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, BC?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:


Evaluar el efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:



-  Describir las características sociodemográficas de la población de estudio (edad, género, tiempo de evolución con diagnóstico de diabetes y tratamiento de la diabetes).
-  Evaluar la tasa de filtrado glomerular al inicio y posterior al tratamiento con pentoxifilina mediante el uso de la fórmula MDRD.
-  Evaluar la proteinuria al inicio y posterior al tratamiento con pentoxifilina mediante el uso del cociente albuminuria-creatinuria.
-  Identificar efectos adversos relacionados con la administración de pentoxifilina.

## HIPÓTESIS



### 1. GENERAL

-  El uso de la pentoxifilina en el paciente con nefropatía diabética mejora el índice de Tasa de Filtrado Glomerular y proteinuria.

### 2. ESPECÍFICAS

-  El uso de la pentoxifilina en el paciente con nefropatía diabética mejora el índice de Tasa de Filtrado Glomerular
-  El uso de la pentoxifilina en el paciente con nefropatía diabética disminuye la proteinuria.

### 3. NULAS

-  El uso de la pentoxifilina en el paciente con nefropatía diabética no mejora el índice de Tasa de Filtrado Glomerular.
-  EL uso de pentoxifilina en el paciente con nefropatía diabética no disminuye la proteinuria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

❖ Diseño del estudio. Cuasi-experimental.

❖ Población de estudio:

Población derechohabiente de la consulta externa de Nefrología del HGZ 30 del IMSS en Mexicali, B.C. Se cuenta con una población de 431 pacientes que acudieron al Servicio de Nefrología en estadios 1, 2 y 3A de Julio de 2020 a Junio de 2021.

❖ Periodo de estudio:

Julio 2020- Diciembre 2021

❖ Lugar de realización de estudio:

El servicio de nefrología del HGZ 30 del IMSS, Mexicali, B.C.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

❖ Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética, que al momento de iniciar el estudio se encuentren en los primeros estadios de enfermedad renal crónica, hasta estadio 3a de la clasificación de KDIGO 2012.
- ✓ Pacientes con prescripción de IECA o ARAII.
- ✓ Pacientes que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado.
- ✓ Pacientes de cualquier género.
- ✓ Pacientes en un rango de edad de 20 a 60 años

❖ Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes que se encuentren en estadios de función renal 3b, 4 y 5 de la clasificación de KDIGO 2012.
- ✓ Pacientes fuera del rango de edad.
- ✓ Pacientes con antecedente de hipersensibilidad a pentoxifilina o a otras metilxantinas.
- ✓ Pacientes con hemorragia cerebral o retiniana activa o reciente.
- ✓ Pacientes con enfermedad coronaria arterial.

❖ Criterios de eliminación:

- ✓ Pacientes que no acudan a consulta de seguimiento
- ✓ Paciente con mal apego al tratamiento indicado.
- ✓ Pacientes que no cuenten con los resultados de laboratorio solicitados
- ✓ Pacientes que presenten algún efecto adverso al tratamiento (estos pacientes se incluirán en el análisis de efectos adversos).

❖ Tamaño de muestra:

El tamaño de la muestra se realizó con base a la prevalencia de nefropatía diabética en el servicio de Nefrología del IMSS HGZ 30 en estadios 1, 2 y 3A.

El número de pacientes a incluir en el estudio se estimó de aplicar la siguiente fórmula para un muestreo simple aleatorio, con distribución proporcional al tamaño del grupo.

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \sigma_y^2}{(\bar{y} - \mu)^2}$$

donde:

$Z_{\alpha/2}$  = nivel de confianza al 95% = 1.96

$\sigma_y$  = valor de desviación estándar para TFG en el grupo 1 = 35.28

$(\bar{y} - \mu)$  = precisión en la estimación, 10 unidades

$n$  = 48 pacientes, más 10% (pérdidas) = 54 pacientes

El número total de pacientes se distribuye proporcionalmente a la cantidad registrada para el 2020 por grupo:

GRUPO	Registro 2020	$n_i$
1	23	3
2	128	16
3A	280	35
total	431	54

El poder de prueba considerado es de 90%, para un valor de error tipo I de 5%.

## VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición
<b>Variables dependientes</b>					
<b>Tasa de Filtrado Glomerular</b>	Volumen de plasma depurado de una sustancia ideal por unidad de tiempo (expresada en ml/minuto). La sustancia ideal es la que filtra libremente a través del glomérulo y no se secreta ni reabsorbe en el túbulo renal. <sup>12</sup>	<p>Se calculará utilizando la fórmula MDRD4-IDMS (para métodos trazables). Esta fórmula estima la TFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad. En esta fórmula se utilizan multiplicadores para ajustar mejor la estimación de acuerdo con la raza y el género, de la siguiente forma:</p> $eFG = 175 \times \left( \frac{\text{creatinina}}{-1,154} \right)^{-0,203} \times \left( \frac{\text{edad}}{88,4} \right)^x$ <p style="text-align: center;">x (edad) x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)</p> <p>Para su cálculo se usará un software:  <a href="https://qxmd.com/calculate/calculator_140mdrd-egfr">https://qxmd.com/calculate/calculator_140mdrd-egfr</a></p> <p>La TFG se clasificará en las siguientes categorías:  <b>G1.</b> Normal o elevada (<math>\geq 90</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup>).  <b>G2.</b> Ligeramente disminuida (60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).  <b>G3a.</b> Ligera o moderadamente disminuida (45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).  <b>G3b.</b> Moderada a gravemente disminuida (30-44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).  <b>G4.</b> Gravemente disminuida (15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).  <b>G5.</b> Falla renal (&lt;15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</p>	Cuantitativa	Capacidad de filtrado glomerular en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Ordinal
<b>Cociente Albuminuria/Creatinuria</b>	Excreción de proteínas en orina considerando microalbuminuria de 30-299mg/g, y proteinuria $\geq 300$ mg/g expresada como cociente albumina/creatinina	<p>Se calculará el cociente albuminuria/creatinuria, dividiendo la albúmina urinaria entre la creatinina urinaria, en orina de una sola muestra y se clasificará de la siguiente forma:</p> $\frac{\text{Albuminuria}}{\text{Creatinuria}}$ <p>A1 Normal a ligeramente elevado (&lt;30mg/g)  A2 Moderadamente elevada (30-300mg/g)  A3 Gravemente elevada (&gt;300mg/g)</p> <p>Esta información se recabará en dos ocasiones, al inicio del estudio, previo a la administración de pentoxifilina y al final del tratamiento, es decir, 6 meses después de haber iniciado.</p>	Cualitativa	mg/g	Ordinal

Variables independientes					
Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Se registrará la edad en años cumplidos.	Cuantitativa	Años	Razón
		La información será recabada del expediente clínico.			
<b>Género</b>	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde el punto de vista exclusivamente biológico.	Se registrará el género al que pertenece el paciente, ya sea hombre o mujer.	Cualitativa	Masculino	Nominal
		El dato se obtendrá del do del expediente clínico, físico y/o electrónico.		Femenino	Dicotómica.
<b>Tiempo de evolución de la diabetes</b>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de la diabetes.	Se registrará el tiempo expresado en años que ha tenido la persona con el diagnóstico de Diabetes Mellitus. El dato se recabará del expediente clínico.	Cuantitativa	Años	Razón
<b>Efectos adversos</b>	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	Se registrará si durante el tratamiento con pentoxifilina más algún IECA o ARAII el paciente presentó algún signo o síntoma relacionado con el (los) medicamento (s).	Cualitativa	Si	Nominal
		Se preguntará directamente al paciente en cada una de sus consultas mensuales de seguimiento, durante los 6 meses que dure el estudio.		No	Dicotómica
<b>Tipo de efectos adversos.</b>	Signos o síntomas que se presentan durante la administración de algún tratamiento.	Se registrarán los signos y síntomas que manifiesta el paciente durante el tratamiento con pentoxifilina más un IECA o ARA II.	Cualitativa	a.- Náusea b.- Vómito c.- Diarrea d.- Cefalea e.- Palpitaciones	Nominal
<b>Gravedad de los efectos adversos</b>	Signos o síntomas secundarios a algún tratamiento que pueden tener complicaciones importantes o secuelas.	En los pacientes que presenten algún efecto adverso del (los) medicamento (s), se registrará la gravedad de estos.	Cualitativa	1. Leve 2. Moderado 3. Grave	Ordinal
	Estas complicaciones se clasifican en:	El dato se recabará del expediente clínico.			
	Leve: lesión o complicación sin estancia hospitalaria.				
	Moderado: estancia hospitalaria al menos de un día de duración				
	Grave: ocasiona la muerte, contribuye a ella, produce discapacidad o genera intervención quirúrgica.				
<b>Adherencia al tratamiento farmacológico</b>	Según la Organización mundial de la salud (OMS), la adherencia terapéutica se define como el grado en que el comportamiento de una persona –tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida– se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria.	Se registrará la evaluación del cumplimiento a la adherencia terapéutica mediante la aplicación del instrumento Escala MMAS-8 para Nefropatía diabética, adaptado para el apego al fármaco pentoxifilina.	Cualitativa	Puntuación 8: Alta adherencia Puntuación 6-7: Adherencia media Puntuación < 6: Baja adherencia	Ordinal

## **PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA INVESTIGACIÓN**

Previa autorización por el Comité Local de Investigación y por el Comité de Ética, se seleccionaron a los pacientes dentro del rango de edad de 20 a 60 años con diagnóstico de nefropatía diabética que acudieron al HGZ No. 30 a consulta de Nefrología en el turno matutino con estudios de laboratorio, creatinina y albúmina séricas y urinarias.

Los pacientes se clasificaron dentro de los grupos correspondientes de acuerdo con el estadio de su función renal de la clasificación de KDIGO 2012, para lo cual se utilizó la fórmula MDRD.

Se incluyeron en el estudio únicamente a los pacientes que se encuentran en los estadios 1, 2 y 3A, que recibían dentro de su prescripción de fármacos algún IECA o ARAll.

Se seleccionaron de manera simple aleatorizada aplicando una extracción aleatoria con el programa Excel.

A los pacientes con las características anteriores, en su consulta médica de rutina, se les invitó a participar en el estudio y se le proporcionó información detallada acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto. A cada uno se les explicó que dada su condición de salud se podían beneficiar con el tratamiento a base de pentoxifilina 400 mg al día (1 tabletas vía oral diaria) además del IECA o ARAll que ya estaban recibiendo, durante un periodo de 6 meses, con la finalidad de retrasar la progresión del daño renal a estadios más avanzados y la necesidad de terapia sustitutiva. Se aseguró con el Director de la Unidad y proveedor de Farmacia acerca de las características del protocolo para que no se presentara desabasto del fármaco durante los 6 meses que se otorgó el tratamiento así como se identificó el lote, marca y laboratorio del fármaco que se entregó en farmacia a los pacientes.

A los pacientes que decidieron participar libremente, se les solicitó su consentimiento informado por escrito (Anexo 1) y una vez obtenida su autorización se procedió a la recolección de su información en una hoja de recolección diseñada ex profeso para el estudio (Anexo 2).

Una vez que se obtuvo la información otorgada por cada uno de los participantes que no presentaron alguna contraindicación para la prescripción de pentoxifilina (antecedente de hipersensibilidad a pentoxifilina o a otras metilxantinas (cafeína, teofilina, teobromina), hemorragia cerebral o digestiva activa o reciente y/o enfermedad coronaria arterial) se procedió a otorgarles receta médica para que iniciaran el tratamiento con pentoxifilina 400 mg/día (1 tableta vía oral cada 24 horas) durante 6 meses.

Seguimiento. A los participantes se les otorgó consulta subsecuente 6 meses posterior al inicio del tratamiento con pentoxifilina en el consultorio de Nefrología turno matutino del HGZ No 30, se aseguró por vía telefónica el abasto del fármaco y el apego al tratamiento farmacológico utilizando el instrumento MMAS-8 de adherencia al tratamiento (Anexo 5), se excluyeron los pacientes con baja adherencia o menos de 6 puntos en la escala. Se realizó búsqueda intencionada de efectos adversos por vía telefónica por medio de interrogatorio directo en cada uno de los pacientes que participaron en el estudio. No se identificaron efectos adversos en el estudio.

Posterior a los seis meses de tratamiento con pentoxifilina, se realizó una segunda toma de laboratorios, solicitando estudios sanguíneos (creatinina) y de orina (cociente albuminuria/creatinuria) para evaluar el efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y sobre la proteinuria. Una vez contando con los resultados de laboratorio se estadificó nuevamente su función renal de acuerdo a la clasificación de KDIGO 2012 por medio de la fórmula MDRD, se evaluó el resultado de cociente albuminuria/creatinuria mediante el estudio de orina. Los resultados de laboratorio post intervención con pentoxifilina se compararon con los resultados de laboratorio iniciales, es decir, los que tomaron previos a iniciar la intervención farmacológica con pentoxifilina.

De este modo, se analizó el efecto de la pentoxifilina sobre la progresión del daño renal de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular y proteinuria.

Se les dió a conocer a todos los participantes en el estudio sus resultados de laboratorio de manera confidencial dentro del consultorio médico.

Una vez obtenidos los resultados posteriores a la intervención farmacológica, se procedió a realizar una base de datos electrónica para su análisis posterior.

Para la elaboración de la base de datos electrónica y el análisis estadístico se uso el programa estadístico SPSS versión 24.

## **INSTRUMENTO DE MEDICIÓN**

- ❖ Pruebas sanguíneas de funcionamiento renal
- ✓ Creatinina
- ✓ Albúmina
- ❖ Prueba de proteínas en orina
- ✓ Cociente albuminuria/creatininuria<sup>28</sup>
- ❖ Fórmula para estimar el índice de filtrado glomerular (Anexo 3)
- ✓ MDRD
- ❖ Clasificación de la KDIGO 2012

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se usó estadística descriptiva para la descripción general de la población de estudio. Para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias y porcentajes. Para variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), de acuerdo con la distribución de la muestra.

Para evaluar la distribución de la muestra, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparación de los grupos, antes y después del tratamiento, como la distribución de la muestra no fue semejante a la normal, se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon considerando significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo 1, disposiciones comunes, artículo 17; esta investigación se considera de riesgo mínimo ya que se realizó con un medicamento considerado de uso común, autorizado para su venta, empleando dosis y vía de administración establecida.

El presente estudio se realizó bajo las normas establecidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, así como en lo estipulado en la Ley General de Salud Mexicana.

A todos los pacientes que decidieron libremente participar en este estudio se les realizó búsqueda intencionada de efectos adversos y en caso de haberse identificado alguno se notificaría al comité de farmacovigilancia de la unidad y se suspendería su administración al participante.

Posterior a la autorización por el director del IMSS HGZ No.30 (Anexo 4) este protocolo fue enviado para su evaluación al Comité Local de Investigación, CLIEIS No. 201 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se le entregó a cada participante una carta de consentimiento informado (Anexo 1) la cual fue explicada por uno de los investigadores, informando sobre la finalidad de la intervención propuesta, especificando cuál será la participación del paciente, y que los resultados son absolutamente confidenciales. Se le pidió al participante, en caso de estar de acuerdo voluntariamente en participar, que firmara dicho documento.

Se mantuvo la confidencialidad del participante generando una base de datos electrónica con su información la cual fue resguardada por uno de los investigadores (BIOV).

Este estudio se realizó manteniendo siempre presentes los principios de bioética; beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

**Relación riesgo/beneficio:** El beneficio de la investigación supera el riesgo, ya que es un fármaco conocido en donde la información para prescribir se utiliza para otros fines, sin embargo en los antecedentes existe el sustento científico que comprueba el beneficio de los pacientes sobre la tasa de filtrado glomerular y la proteinuria, con efectos adversos menores principalmente asociados a efectos gastrointestinales leves.

## **RECURSOS**

### **Recursos Humanos:**

- ❖ Investigador principal: Dra. Brenda Isabel Ortiz Villarreal
- ❖ Investigador responsable: Dra. Alberta Silvia Laborde López
- ❖ Investigador asociado: Dra. Heladia García
- ❖ Investigador asociado: Dra. Vanessa Johanna Caro
- ❖ Asesor asociado: Dr. Alberto Barreras Serrano

### **Recursos Materiales:**

- Computadora (Base de datos)
- Hojas blancas (Solicitud y resultados de laboratorios)
- Receta médica por Pentoxifilina
- Fármaco otorgado (Pentoxifilina)

### **Recursos Financieros:**

- Fueron provistos por el investigador principal.

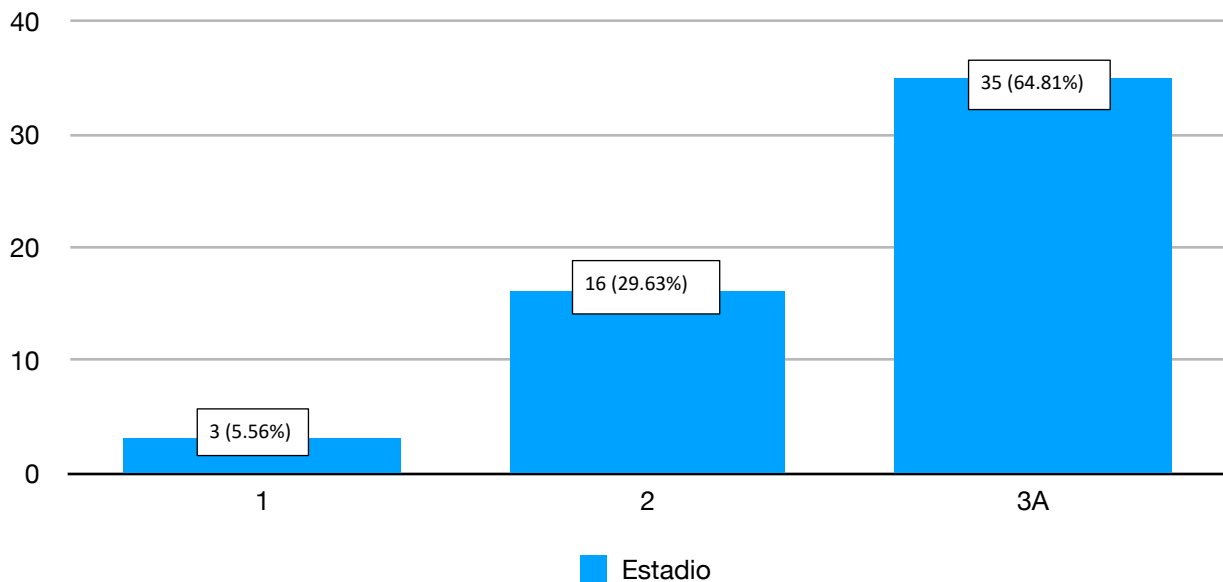
## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 54 pacientes con nefropatía diabética que utilizaron pentoxifilina.

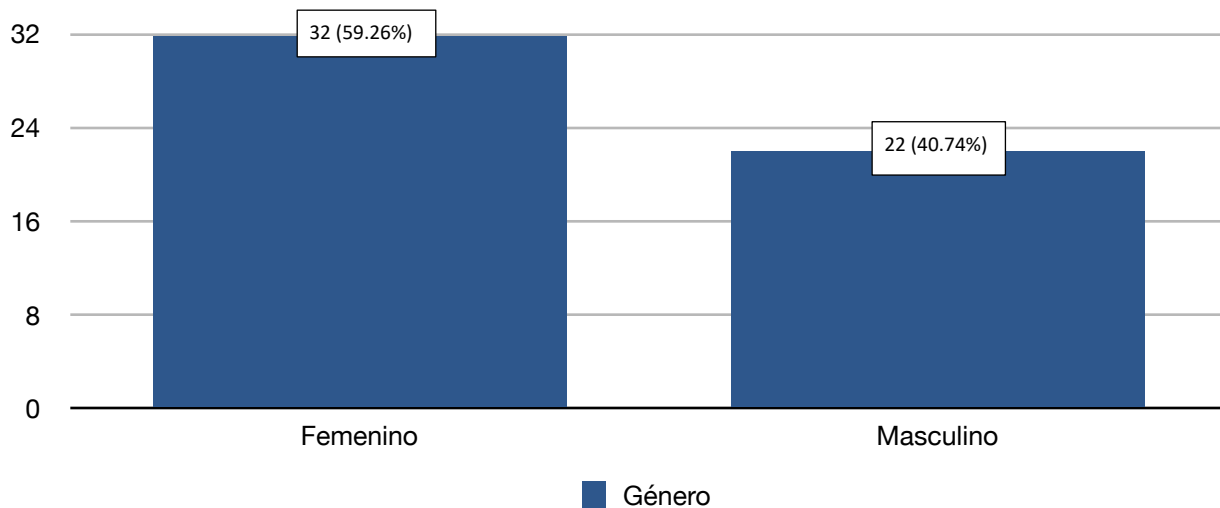
### Características sociodemográficas de la población

De acuerdo al estadio de la nefropatía, el 5.56% esta en Estadio 1, el 29.63% en Estadio 2 y el 64.81% en Estadio 3A. Gráfica 1.

**Gráfica 1. Distribución de la población de acuerdo al Estadio de la Enfermedad**

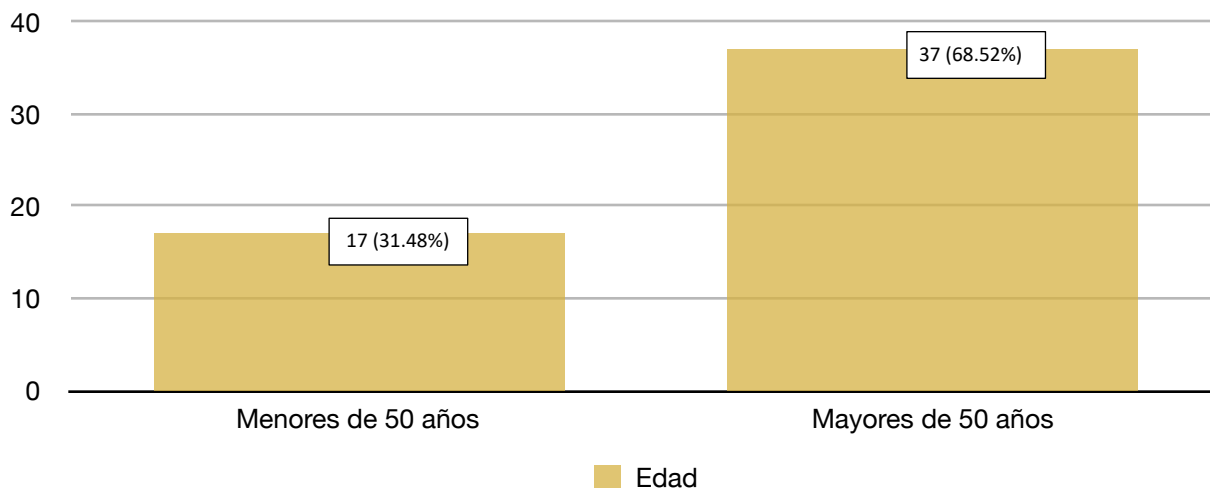


De acuerdo al género el 59.26% fue femenino y el resto masculino. Gráfica 2.



**Gráfica 2. Distribución de la población de acuerdo al Género**

En cuanto a la edad, la edad promedio de los pacientes fue de  $53 \pm 9.13$  años, con un valor mínimo de 20 años y un máximo de 60 años. Clasificando los grupos de edad en menores de 50 y mayores de 50 años, obtenemos que 17 pacientes (31.48%) fueron menores de 50 años de edad y 37 pacientes (68.52%) fueron mayores de 50 años de edad. Gráfica 3.



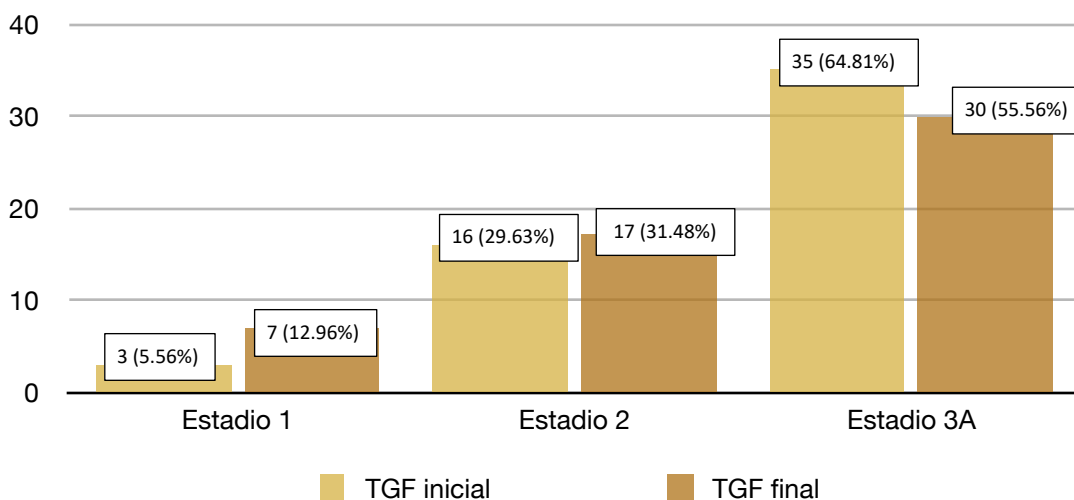
**Gráfica 3. Distribución de acuerdo a la edad**

De acuerdo a los años de evolución de la diabetes, el promedio fue de 11.09 años  $\pm$ 4.27, con un mínimo de 4 años y un máximo de 20 años.

El tratamiento llevado por los pacientes fue el siguiente: 26 pacientes (48.15%) con Hipoglucemiantes Orales, 21 (38.89%) con Hipoglucemiantes Orales más Insulina y 7 (12.96%) con Insulina únicamente.

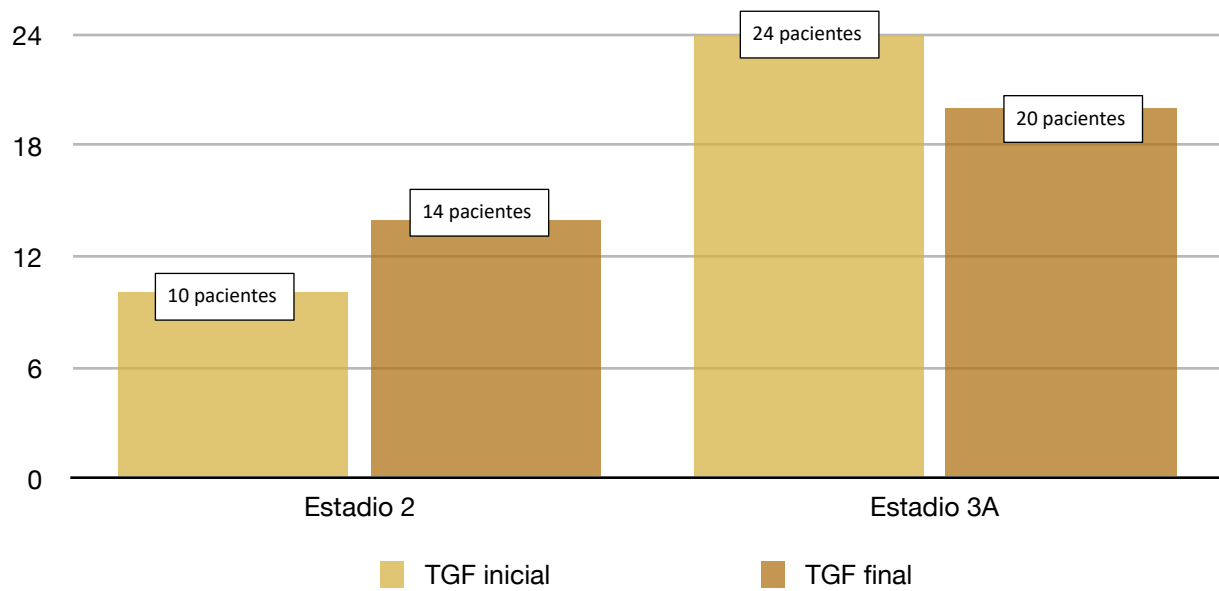
### **Evaluación de la tasa de Filtrado Glomerular al inicio y posterior al tratamiento con pentoxifilina.**

Al analizar el comportamiento de los valores de TFG por categorías (Estadio 1, 2, y 3A) en sus proporciones de pacientes al inicio y después de los 6 meses, se observó que al inicio las proporciones de pacientes por estadios 1, 2 y 3A fueron del 5.56, 29.63 y 64.81% respectivamente, sin embargo después de 6 meses de recibir el tratamiento con pentoxifilina las proporciones de pacientes por estadios fueron diferentes estadísticamente ( $P < .05$ ) a las iniciales, en las cuales se observó una disminución en la proporción del estadio 3A de un 9.25%, cambiando al 55.56%, mientras que la proporción de pacientes en estadio 2 permaneció sin cambio, 29.63 vs 31.48% y para el estadio 1 se incrementó cambiando de 5.56 a 12.96%, como se muestra en la Gráfica 4.



**Gráfica 4. Conteo de pacientes pre intervención y post intervención con pentoxifilina según estadio de TFG.**

De los pacientes mayores de 50 años de edad, previo al tratamiento, 24 se encontraban en estadio 3A y 10 en estadio 2, posterior a otorgar pentoxifilina, 20 se encontraron en estadio 3A y 14 en estadio 2, lo que nos indica que en estos pacientes el uso de pentoxifilina mejoro su tasa de filtrado glomerular. (P=0.003). Gráfica 2.



**Gráfica 2. Comparación de pacientes mayores de 50 años en estadios 2 y 3A preintervención y post intervención.**

En el análisis de los valores inicial y final tanto para TGF como para proteinuria en los pacientes participantes en este estudio, se generó el valor de la diferencia entre ellos para someterla a la hipótesis de no cambio entre ellos vs existió un cambio por efecto del uso de la pentoxifilina. Previo a la realización de la prueba de hipótesis se comprobó estadísticamente la distribución normal de los valores diferenciales generados aplicando la prueba de Shapiro-Wilk, la cual como resultado indicó que ambos valores seguían una distribución no-normal ( $Pr < 0.0001$ ). Entonces, la evaluación de la presencia de un cambio se realizó aplicando la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon la cual indica diferencias significativas ( $Pr < .0001$ ), lo que se traduce como cambios en los valores antes vs después, tanto para la variable TGF como para proteinuria (Cuadro 1).

**Cuadro 1. TFG y proteinuria pre y post intervención con pentoxifilina**

Variable	n	Media	DE	Min	Max
TFG inicial ml/min/1.73m <sup>2</sup>	54	59.65	16.14	45.50	121
TFG final ml/min/1.73m <sup>2</sup>	54	64.23	22.97	40	135
TFG diferencia	54	8.59	12.87	0.50	72
Proteinuria inicial mg/g	54	196.37	148.80	0	550
Proteinuria final mg/g	54	86.53	123.83	0	489
Proteinuria diferencia	54	109.83	81.69	0	331

**Efectos adversos relacionados con la administración de pentoxifilina.**

Ningún paciente presentó efectos adversos a la pentoxifilina.

## DISCUSIÓN

En el estudio se incluyeron 54 pacientes similar a la población estudiada en estudios previos; Navarro *et al.* <sup>22</sup> incluyó 45 pacientes en su estudio, Harmankaya *et al.*<sup>21</sup> 50 pacientes. La mayoría de los pacientes seleccionados se encontraron en estadio 3A de enfermedad renal, a diferencia de un estudio realizado en Michoacán, Morelia por Leyva-Jimenez *et al.* <sup>17</sup> en el que predominó en los pacientes una tasa de filtrado glomerular promedio de 84.65ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Estadio 2). El género que predominó en el estudio fue el sexo femenino con 59.26% al compararlo con el meta análisis de Leporini C *et al.* <sup>19</sup> obtenemos que en la mayoría de los estudios incluidos predomina el género femenino en un 54 a 68%.

En relación a los años de evolución de la diabetes de la población de este estudio fue en promedio de 11.09 años  $\pm 4.27$ , comparándolo con ocho estudios incluidos en un metaanálisis de Mao-Lu *et al.* <sup>21</sup> el promedio fue de 11.16 años  $\pm 7.5$ . El tratamiento para diabetes mas utilizado en este estudio fueron los hipoglucemiantes orales, únicamente utilizando insulina el 38.89%, porcentaje menor al del estudio PREDIAN realizado en el 2015<sup>18</sup>, donde el 48% de los pacientes incluidos utilizaba insulina.

De acuerdo a la tasa de filtrado glomerular, en este estudio encontramos que la diferencia previo al tratamiento con pentoxifilina y posterior al tratamiento con pentoxifilina fue una mejoría del valor promedio de 4.60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>  $\pm 6.83$ . En estudios incluidos en un metaanálisis se seleccionaron pacientes en los estadios 1, 2 y 3 de función renal en un lapso  $\leq 6$  meses comparando el uso de pentoxifilina vs placebo obteniendo de resultado una mejoría en los pacientes que utilizaron pentoxifilina de 3.42ml/min  $\pm 4.75$ .<sup>19</sup> En un estudio prospectivo controlado aleatorizado que incluyó pacientes en estadios 3-4 de función renal durante 24 meses encontraron que la tasa de filtrado glomerular disminuyó 2.1 $\pm$ 0.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en el grupo con pentoxifilina en comparación con 6.5 $\pm$ 0.4ml/min/1.73m<sup>2</sup>

en el grupo control.<sup>18</sup> En otro estudio realizado en 2012 por Ghorbani *et al.*<sup>26</sup> donde también incluyó pacientes en estadios del 1 a 3 de función renal otorgando pentoxifilina 400mg al día durante 6 meses se obtuvo mejoría en la tasa de filtrado glomerular en promedio de 4.92ml/min.

En relación a la proteinuria, en este estudio obtuvimos diferencia significativa ya que hubo una disminución notoria de proteinuria posterior al tratamiento con pentoxifilina, presentando proteinuria previo al tratamiento en promedio de 196.37mg/g  $\pm$ 148.80 y posterior al tratamiento de 86.53mg/g  $\pm$ 123.83. En un metaanálisis realizado en 2016 se evaluó el grado de proteinuria en pacientes en estadio 1-3 de función renal durante  $\leq$  6 meses con  $\leq$  o  $>$  800 mg/día de pentoxifilina encontrando una mejoría promedio de proteinuria de 340mg/d.<sup>19</sup>

En otro estudio se comparó la excreción de albuminuria en pacientes a los que se otorgo pentoxifilina + IECA y ARA II vs un grupo control que solo utilizaban IECA o ARA II obteniendo como resultado promedio en el grupo control un aumento de albuminuria de 1000mg/d a 1117mg/d a diferencia del grupo en el que se utilizó pentoxifilina en el cual disminuyó la albuminuria de 1100 a 973mg/d.<sup>18</sup> En un artículo de revisión incluyeron un estudio donde demostraron que al otorgar pentoxifilina durante 6 meses en los estadios 1 2 y 3 de daño renal disminuía el grado de proteinuria de 616.66 a 192.05 mg/dl.<sup>26</sup>

En este estudio no se presentaron efectos adversos al uso de pentoxifilina, se utilizó la dosis de 400mg/día. En el estudio de Renfe *et al.*<sup>27</sup> refieren una incidencia de efectos adversos en 5 pacientes caracterizados por dispepsia, diarrea y náusea, ellos consideraron estos efectos podían atribuirse a no haber ajustado la dosis de pentoxifilina de acuerdo a la función renal.

## **CONCLUSIÓN**

La pentoxifilina mejora la tasa de filtrado glomerular y disminuye la proteinuria en los pacientes con nefropatía diabética que se encuentran en los estadios 1, 2 y 3A de función renal. Se requiere de una mayor población de estudio para obtener resultados más específicos en relación a la mejoría de tasa de filtrado glomerular por estadios. Sin embargo, a pesar de esta limitante, en este estudio se logra evidenciar que sí existe una mejoría de la tasa de filtrado glomerular en los pacientes mayores de 50 años de edad que se encontraban en estadio 3A de función renal.

## RECOMENDACIONES Y LIMITANTES

### Recomendaciones:

- Fomentar el calcular la TFG a todos los pacientes con DM2 que acudan a consulta en primer nivel para identificar a los que se encuentren en primeros estadios de daño renal.
- Agregar pentoxifilina a los pacientes con ND en los primeros estadios de función renal (hasta 3A) desde el primer nivel de atención para ayudar a retrasar la progresión de daño renal a estadios terminales.

### Limitantes:

- Necesidad de mayor muestra de población de estudio.
- Conocer si a los pacientes se les realizó modificación en tratamiento de DM2 que ayudara a mejorar su función renal.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Junio-Diciembre 2020	Junio-Nov 2021	Jul 2020-Jun 2021	Ene 2021 - Diciembre 2021	Ene -22	Feb-22
Elaboración del proyecto	x					
Registro ante Comité de Investigación		x				
Intervención con Pentoxiflina			x			
Medición de parámetros laboratoriales				x		
Captura de datos			x	x		
Análisis de resultados				x	x	
Elaboración de reporte final					x	
Presentación						x

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres-Toledano, M. M, Granados-García V, López-Ocaña LR. Global burden of disease of chronic kidney disease in Mexico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55 (Suppl 2):S118-23.
2. Boffa J-J, Cartery C. Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. Vol. 19, EMC - Tratado de Medicina. 2015. 1–8 p.
3. Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(9):1376–83.
4. Aveutia Guerrero A, Ballesteros Angeles L, Lopez Parra M del C, Santos Barajas R. Correlación y concordancia entre el filtrado glomerular primario MDRD-6 y la depuración de creatinina por el método convencional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(2):148.
5. Barrio FM, Torres CC, Esparragoza JKP. Renal impairment in diabetes mellitus. *Med*. 2019;12(80):4735–44.
6. Mejía Ramón, Ortega Luz, Méndez Antonio. El gran reto del Gobierno en la salud pública de México: la nefropatía diabética como causa principal de enfermedad renal crónica. *Gac Médica Bilbao*. 2020;117(3):246–56.
7. Polanco-flores NA, Rodríguez-Castellanos F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética Results of a program of early detection of diabetic. *Med Interna Mex*. 2019;35(2):198–207.
8. Martínez Castillo E, Bazana Núñez MG. Nefropatía diabética elementos sustantivos para el ejercicio clínico del médico familiar. *Atención Fam*. 2018;25(2):80.

9. Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*. 2019;143(1):12–6.
10. Liu D, Wang LN, Li HX, Huang P, Qu LB, Chen FY. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(2):383–98.
11. Bhanot S, Leehey DJ. Pentoxifylline for Diabetic Nephropathy: an Important Opportunity to Re-purpose an Old Drug? *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):1–5.
12. Rodríguez-Chamorro M, García-Jiménez E, Rodríguez-Pérez A, Batanero-Hernán C, Pérez-Merino E. Revisión de test validados para la valoración de la adherencia al tratamiento farmacológico utilizados en la práctica clínica habitual. *Pharm Care Esp*. 2020;22(3):148–72.
13. Chaves Torres NM, Echeverri Sarmiento JE, Ballesteros DA, Quijano Rodríguez J, Camacho D. Validación de la escala de Morisky de 8 ítems en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Med*. 2016;24(2):23–32.
14. An Z mei, Dong X gang, Guo Y, Zhou J liang, Qin T. Effects and clinical significance of pentoxifylline on the oxidative stress of rats with diabetic nephropathy. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2015;35(3):356–61.
15. Ma H, Lee S, Yang Y, Bedi P, Chou SY. Pentoxifylline protects against loss of function and renal interstitial fibrosis in chronic experimental partial ureteral obstruction. *Pathophysiology*. 2018;25(4):419–25.
16. Ozturk H, Cetinkaya A, Firat TS, Tekce BK, Duzcu SE, Ozturk H. Protective effect of pentoxifylline on oxidative renal cell injury associated with renal crystal formation in a hyperoxaluric rat model. *Urolithiasis*. 2019;47(5):415–24.

17. Leyva-Jiménez R, Rodríguez-Orozco AR, Ortega-Pierres LE, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Alvarez-Aguilar C. Effect of pentoxifylline on the evolution of diabetic nephropathy. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(20):772–8.
18. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros De Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: The PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–9.
19. Leporini C, Pisano A, Russo E, D'Arrigo G, De Sarro G, Coppolino G, et al. Effect of pentoxifylline on renal outcomes in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2016;107:315–32.
20. Kuo KL, Hung SC, Liu JS, Chang YK, Hsu CC, Tarng DC. Add-on Protective Effect of Pentoxifylline in Advanced Chronic Kidney Disease Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade - A Nationwide Database Analysis. *Sci Rep*. 2015;5:1–9.
21. Tian ML, Shen Y, Sun ZL, Zha Y. Efficacy and safety of combining pentoxifylline with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(5):815–22.
22. Navarro-González JF, Sanchez-Nino MD, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Ferri C, Pérez-Delgado N, et al. Effects of pentoxifylline on soluble klotho concentrations and renal tubular cell expression in diabetic kidney disease. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1817–20.
23. Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, Peña-García R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Med Interna Mex*. 2018;34(4):536–50.

24. Huidobro E. JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):344–50.
25. Burballa C, Crespo M, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Arias-Cabrales C, et al. MDRD o CKD-EPI en la estimación del filtrado glomerular del donante renal vivo. *Nefrologia.* 2018;38(2):220–1.
26. Chen YM, Chiang WC, Lin SL, Tsai TJ. Therapeutic efficacy of pentoxifylline on proteinuria and renal progression: An update. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):1–15.
27. Rabizadeh S, Dehghani Firouzabadi F, Noshad S, Esteghamati S, Afarideh M, Ghajar A, et al. Beneficial Effects of Pentoxifylline Plus Losartan Dual Therapy in Type 2 Diabetes with Nephropathy. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):442–8.
28. Guía de práctica clínica GPC Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad renal crónica. 2019.

## ANEXOS.

### ❖ Anexo 1. Consentimiento informado

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD</b> <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b> <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>Nombre del estudio:</b>	"Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C."
<b>Lugar y fecha:</b>	IMSS HGZ 30 Mexicali, B.C., 2021-2022
<b>Número de registro:</b>	
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	<p>Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación titulado "Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C." debido a que usted padece diabetes y un problema en su riñón llamado nefropatía diabética.</p> <p>El propósito de este estudio es evaluar si el uso del medicamento llamado pentoxifilina, disminuye la progresión de la enfermedad de su riñón a etapas más avanzadas y graves, que requieran otros manejos como la diálisis peritoneal.</p> <p>Para lograr este propósito, al igual que usted participarán en el estudio otros 53 pacientes con esta enfermedad.</p> <p>Su participación es completamente voluntaria, por lo que antes de decidir si desea o no participar, le pedimos que lea la información que a continuación le proporcionamos y si así lo desea puede hacer las preguntas que considere necesarias.</p>
<b>Procedimientos:</b>	<p>Su participación en el estudio consiste en lo siguiente: al iniciar el estudio, se le entrevistará en un consultorio en donde será invitado a participar libremente y se le informará ampliamente sobre los detalles del procedimiento de esta investigación con sus riesgos y beneficios. Si decide participar en el estudio se recogerán algunos de sus datos personales, los cuales solo serán utilizados para fines de la investigación. En caso de no presentar alguna contraindicación para el uso de pentoxifilina, se le otorgará una receta médica por pentoxifilina, tabletas de 400 mg cada una, de la cual tomará una tableta cada 12 horas por vía oral diariamente durante 6 meses, no debiendo suspender otros medicamentos que ya está recibiendo, además de las indicaciones higiénico dietéticas habituales que le haya indicado su médico. Se le dará seguimiento mensual en el consultorio de nefrología para evaluar si está cumpliendo con el tratamiento y se le preguntará si ha presentado alguno de los posibles efectos adversos del medicamento. Al finalizar el tratamiento con pentoxifilina por 6 meses se le solicitarán estudios de laboratorio de sangre como parte de su control de rutina que se realiza en su revisión por el servicio de nefrología, sin tomar muestras adicionales para el estudio. También se le solicitará estudio de orina. Una vez que se haya realizado estos estudios de laboratorio, se le dará una cita a la consulta de nefrología para revisar los resultados y evaluar el efecto que tuvo la pentoxifilina sobre el funcionamiento de su riñón. Se le informará acerca de los resultados del estudio de forma personal y respetando su privacidad en todo momento.</p>
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	<p>Los posibles efectos adversos que puede presentar posterior a la ingesta de la pentoxifilina pueden ser náusea, malestar gastrointestinal, mareos, dolor de cabeza, dolor en el pecho, palpitaciones, latidos anormales de su corazón y reacciones de alérgicas. Los efectos adversos al medicamento son poco frecuentes, pero en caso de presentar alguno que sea grave se le suspenderá el medicamento.</p> <p>En caso de presentar alguno de los efectos adversos al medicamento debe acudir al servicio de urgencias que le quede más cercano y suspender inmediatamente el medicamento. Después de recibir la atención médica, en cuanto le sea posible, debe acudir al consultorio de Nefrología a informarnos la situación para notificarles a las autoridades necesarias, y el médico evaluará si por motivos de su seguridad es necesario que deje de participar en el estudio. En caso de que ya no siga participando en el estudio, continuará recibiendo su atención médica de manera habitual.</p> <p>De igual forma, durante la obtención de las muestras de sangre es posible que presente dolor al momento del piquete y es posible que después presente un moretón, los cuales son pasajeros. Otras complicaciones que puede presentar son sangrado en el sitio de la punción, dolor en el sitio de la punción, desmayo o sensación de mareo, o pueden ser necesarias varias punciones para localizar la vena. Sin embargo, la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia con lo que se disminuye al máximo las molestias.</p> <p>En caso de presentar alguna complicación importante tras la extracción de sangre, deberá acudir al servicio de urgencias más cercano para recibir atención médica.</p>

<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	La toma de este medicamento (llamado pentoxifilina) le ayudará a mejorar la función de sus riñones, retrasando la progresión a enfermedad renal crónica terminal y requerimiento de terapia renal sustitutiva (diálisis).
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	Se le otorgará información actualizada sobre los beneficios que surjan durante la investigación que pudieran ser ventajosas para usted como paciente. Una vez terminado el estudio si el tratamiento fue efectivo, se implementará la adopción del uso de pentoxifilina en las unidades de atención de primer nivel y se continuará con el uso del fármaco indefinidamente mientras se encuentre en etapa temprana de su daño renal.
<b>Participación o retiro:</b>	Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y en caso de que acepte participar y posteriormente desea retirarse del estudio, lo puede hacer en cualquier momento que usted lo decida sin que eso afecte su atención médica en el instituto.
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	Su información personal no será pública ni se utilizará en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y se guardará siempre la confidencialidad de su información.

**Declaración de consentimiento para la toma de muestra:**

Después de haber leído y de que me aclararon todas mis dudas respecto a mi participación en este estudio:

<input type="checkbox"/>	No autorizo que se me tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se me tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se me tome la muestra para este estudio y estudios posteriores hasta por 3 años.

**Declaración de consentimiento para la participación en el estudio:**

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas de este estudio:

<input type="checkbox"/>	No acepto participar en este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar en este estudio y que se tome la información necesaria solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la información necesaria para este estudio y estudios posteriores hasta por 3 años.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigador Responsable	<a href="mailto:albertasilvalaborde@hotmail.com">Dra. Laborde López Alberta Silvia Médico Nefrólogo Adscrito al HGZ 30, Mexicali, Mat., correo: albertasilvalaborde@hotmail.com</a>
Colaboradores:	<a href="mailto:brenda.ibl@hotmail.com">Dra. Brenda Isabel Ortiz Villarreal, Residente de Med. Fam. Sede UMF 28, Mexicali, Mat. 98028232, correo brenda.ibl@hotmail.com</a>
	Dra. Vanessa Johanna Caro, Médico Familiar, Adscrito a UMF No. 28, BC. Mat. 99264825, correo: <a href="mailto:vanessa.caro@imss.gob.mx">vanessa.caro@imss.gob.mx</a>
	Dr. Alberto Barrera Serrano, Investigador Ordinario "C" Definitivo TC de UABC, correo: <a href="mailto:abarreras@uabc.edu.mx">abarreras@uabc.edu.mx</a> <a href="mailto:heladia.garcia@imss.gob.mx">Dra. Heladia García, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la evidencia, CMN SXXI, IMSS, correo: heladia.garcia@imss.gob.mx</a>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Local de Ética de Investigación del CLIS 204 del IMSS: Blvd. Díaz Ordaz esquina Lázaro Cárdenas s/n La Mesa, Tijuana Baja California CP 22450. Tel. Conmutador 664 6296350 Ext.31315. Correo electrónico: [antonio.molina@imss.gob.mx](mailto:antonio.molina@imss.gob.mx)

_____		_____	
Nombre y firma del participante		Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1		Testigo 2	
_____		_____	
Nombre, dirección, relación y firma		Nombre, dirección, relación y firma	
_____		_____	

Clave: 2810-009-013

❖ **Anexo 2.** Hoja de Recolección de Datos

*Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C.*

<b>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>			
<b>Folio:</b>		<b>Fecha</b>	<b>UMF:</b>
<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>NSS</b>	<b>Teléfono</b>
<b>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS (PRE INTERVENCIÓN)</b>			
<b>DM2:</b>  _____ año s de evolución  <b>Tratamiento:</b>  _____	<b>HAS:</b>  _____ SI. _____ NO.  <b>Tratamiento:</b>  _____	<b>Alergias:</b>  _____ SI.  _____ NO.  <b>Especificar:</b>  _____	<b>Comorbilidades:</b>  <b>H e m o r r a g i a s</b> <b>recientes o activas</b> SI                      NO  <b>Enfermedad coronaria</b> <b>arterial:</b> SI                      NO  <b>Hipersensibilidad a</b> <b>metilxantinas:</b> SI                      NO  <b>Otras:</b> _____  <b>Tratamiento:</b> _____
<b>Otros manejos que esté recibiendo (incluyendo dieta y/o ejercicio):</b>  _____			
<b>LABORATORIOS (PRE INTERVENCIÓN)</b>			
	<b>Creatinina</b> <b>Sérica</b>		<b>Cociente albuminuria/</b> <b>creatinuria</b>

	_____ mg/dl		_____ mg/g
TFG MDRD _____		CLASIFICACIÓN KDIGO 2012 _____	
<b>LABORATORIOS (POST INTERVENCIÓN 6 MESES)</b>			
	Creatinina Sérica  _____ mg/dl		Cociente albuminuria/ creatinuria  _____ mg/g
TFG MDRD _____		CLASIFICACIÓN KDIGO 2012 _____	
<b>SEGUIMIENTO (POST INTERVENCIÓN)</b>			
Fecha de inicio de tratamiento con Pentoxifilina:  _____	Cumplimiento (adherencia) al tratamiento:  ____ SI. ____ NO.	Tipo de efectos adversos:  _____	Fecha de presentación de efectos adversos:  _____
Dosis:  _____	Efectos adversos:  ____ SI. ____ NO.	Gravedad de efectos adversos:  _____	Se excluyó del estudio:  ____ SI. ____ NO.
		Tratamiento recibido:  _____	

### ❖ Anexo 3. Aplicación "Calculate by QxMD"

The screenshot shows the web interface for the "Calculate by QxMD" application. At the top, there is a navigation bar with the "Calculate by QxMD" logo on the left and links for "All Calculators", "Become a Contributor", "Support", "Login", and a blue "Sign Up" button on the right. Below the navigation bar, a blue sidebar contains a menu icon and the word "Calculator". The main content area is divided into three tabs: "Calculator" (active), "About", and "References".

The "Calculator" tab displays the "MDRD eGFR" calculator. It includes a star icon, a share icon, and the text "Calculate eGFR using the MDRD formula". Below this, there are sections for "Questions", "About", and "References".

The "Questions" section lists four items:

1. Gender?
2. Race?
3. Age?
4. Creatinine?

The "About" section contains the following text: "This formula may not be accurate when used in children, elderly patients, specific ethnic groups, pregnant women, those with unusual muscle mass, body habitus, and weight (eg, morbid obesity, amputees) and patients with a normal GFR."

The "References" section states: "(no author information available yet)".

On the right side of the calculator, there is a question "1. Gender?" with two input fields: "Male" and "Female".

At the bottom of the calculator interface, there is a section for "Download the app for offline access" with buttons for "Download on the App Store" and "GET IT ON Google Play".

At the very bottom of the page, there is a progress indicator showing "0/4 completed" with a blue progress bar.

❖ **Anexo 4.** Carta de No Inconveniente Director

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 204

Presente

Por este medio me permito hacer de su conocimiento que estoy enterado de la propuesta de investigación titulada:

"Efecto de la pentoxifilina sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con nefropatía diabética atendidos en el servicio de nefrología del HGZ 30, Mexicali, B.C."

Que, de ser aprobada, no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en unidad médica familiar No. 28 para lo cual se designa a la Dra. Laborde López Alberta Silvia, con matrícula 9282378 adscrita al HGZ 30 como **investigador responsable**.

En caso de ser aprobado el proyecto se le brindarán todas las facilidades para el desarrollo del mismo.

Sin más por el momento, quedo atento a comentarios o aclaraciones.

Atentamente



Dr. Francisco Javier López Parra  
Director HG.Z. II No. 30  
Mexicali, B.C.  
Matrícula 9282378  
C.P. 928267

Dr. Francisco Javier López Parra

Director del IMSS Hospital Regional de Especialidades No. 30

❖ **Anexo 5.** Instrumento adherencia al tratamiento farmacológico <sup>21</sup>

Escala MMAS-8 para Nefropatía diabética		
1. ¿Se le olvida alguna vez tomar la pentoxifilina?	SI = 0	NO = 1
2. En las dos semanas pasadas. ¿Dejó de tomar la pentoxifilina?	SI = 0	NO = 1
3. ¿Alguna vez ha tomado menos pastillas, o ha dejado de tomarlas, sin decirse al médico porque se sentía peor cuando las tomaba?	SI = 0	NO = 1
4. ¿Cuando viaja o sale de casa se olvida de llevar o de tomar la pentoxifilina alguna vez?	SI = 0	NO = 1
5. ¿Se tomó la pentoxifilina el día de ayer?	SI = 1	NO = 0
6. ¿Cuando siente que no tiene problemas en su riñón, ¿deja a veces de tomar pentoxifilina?	SI = 0	NO = 1
7. Tomar los medicamentos todos los días puede ser un problema para algunas personas, ¿se siente alguna vez molesto por seguir el tratamiento con pentoxifilina?	SI = 0	NO = 1
8. ¿Con qué frecuencia tiene usted problemas para recordar tomar la pentoxifilina?		
Nunca / Raramente	1	
De vez en cuando	0.75	
A veces	0.50	
Normalmente	0.25	
Siempre	0	
<b>Puntuación 8: Alta adherencia</b> <b>Puntuación 6-7: Adherencia media</b> <b>Puntuación &lt; 6: Baja adherencia</b>		