

## Efecto de la pentoxifilina sobre la proteinuria de rango nefrótico en glomerulopatías y nefropatía crónica del injerto. Resultados a los 6 meses de tratamiento.

César Agost Carreño<sup>1</sup>, Marina Gadea<sup>1</sup>, Carlos González<sup>1</sup> y Gonzalo Carrizo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Hospital Aeronáutico Central. Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

La Proteinuria ha sido considerada como expresión de daño o disfunción de la permeabilidad glomerular.

Citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en el desarrollo de ese daño. Pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de fosfodiesterasa y tiene efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.

Este estudio evaluó la eficacia de PTX para reducir la proteinuria de rango nefrótico en un grupo de pacientes con glomerulopatías primarias, diabética y nefropatía crónica del injerto (NCr.I). Diecisiete pacientes adultos con proteinuria  $\geq$  a 3.5 gr /24 hs con un filtrado glomerular calculado por MDRD  $\geq$  a 25 ml /min fueron tratados con 400 mg de PTX 2 veces por día durante 6 meses sin suspender el tratamiento previo.

Se compararon resultados antes y 6 meses después del tratamiento. Hubo una reducción de la proteinuria significativa ( $p=0.0006$ ) y un aumento de la albúmina sérica también significativo ( $p=0.0002$ ).

No hubo cambios de la función renal y mejoraron el colesterol y los triglicéridos.

**Conclusión:** PTX en dosis de 800 mg /día es seguro y eficaz para reducir la proteinuria en afecciones glomerulares y en NCr I al margen del grado de función renal.

**Palabras Clave:** Pentoxifilina. Proteinuria. Enfermedad Renal Crónica. Glomerulopatías. Nefropatía Crónica del Injerto.

### ABSTRACT

The proteinuria has been considered as an expression of damage or disfunction of glomerular permeability. The pro-inflammatory cytokines play an essential role in the development of this damage.

Pentoxifylline (PTX) is an inhibitor of phosphodiesterase and have an anti-inflammatory as well as immunomodulator effect.

This study assessed the efficiency of PTX to reduce the proteinuria of nephrotic type in a group of patients with primary glomerulopathies, diabetes and chronic allograft nephropathy (CAN).

Seventeen adult patients, with proteinuria  $\geq$  to 3.5 gr /24 hs and a glomerular filtration rate  $\geq$  to 25 ml /min (MDRD) were treated with 400 mg of PTX twice a day during 6 months, without leaving the previous treatment. Laboratory results were compared before the treatment and 6 months after.

There was an significant decrease of proteinuria ( $p=0.0006$ ) as well as a remarkable increase of serum albumina ( $p=0.0002$ ).

There were no modifications as regards the renal function and besides, cholesterol and trigliceryds levels improved. In conclusion, 800 mg /day of PTX is harmless, sure and effective to reduce the proteinuria in glomerulopathies and CAN, despite the renal function degree.

**Key words:** Pentoxifylline. Proteinuria. Chronic Renal Disease. Glomerulopathies. Chronic Allograft Nephropathy.

### INTRODUCCIÓN

La proteinuria ha sido considerada como una expresión de daño glomerular, un marcador de alteración de su permeabilidad y un buen predictor de progresión en la evolución de las glomerulopatías<sup>(1,2)</sup>. De tal suerte, que la caída temprana de la proteinuria ante cualquier intervención terapéutica ha sido tomada como indicativo de buen pronóstico, además de ser el principal parámetro para definir el "punto final" en la respuesta terapéutica<sup>(3,4,5)</sup>.

Diferentes procesos (inflamatorios y no inflamatorios) pueden desatar un mecanismo inmune capaz de producir daño en la permeabilidad glomerular y originar proteinuria. Un individuo sano puede excretar proteínas por debajo de 150 mg /24 hs; esto se debe a la dificultad que tienen las proteínas séricas para ser excretadas. Su carga eléctrica (negativa) hace que sean repelidas por cargas del mismo signo presentes en las proteínas de la membrana basal glomerular (MBG) representadas por heparan sulfato/proteinglicanos y por las que están en las superficies celulares del endotelio y el epitelio glomerular (sialoproteínas). Por último hay una barrera para la filtración sustentada entre los pies de los podocitos y que constituyen un diafragma compuesto de proteínas (podocina, nefrina etc.) superpuestas a manera de una "cremallera", ubicada por fuera de la MBG que también impide la salida de proteínas séricas<sup>(6)</sup>. Hay evidencias sobre la consecuencia de mutaciones genéticas, sobre aquellos genes que codifican para las proteínas que componen esa barrera, de ser responsables de algunos síndromes nefróticos congénitos y de la resistencia a esteroides de alguna esclerosis focal y segmentaria (E F y S). Lo cierto es que al margen del mecanismo inicial del daño glomerular los mediadores del mismo son citoquinas, quimoquinas, etc. cuya presencia se ha demostrado en diversas patologías como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) interleuquina 1 beta (Il1 $\beta$ )<sup>(8,9)</sup> y quimioattractante proteico monocitario (MCP-1)<sup>(10,11)</sup>.

Por otro lado además se ha establecido un buen correlato entre estos mediadores de la inflamación y la magnitud de la proteinuria<sup>(12)</sup>.

Teniendo en cuenta la importancia de los mismos en la patogenia de la proteinuria se ha intentado utilizar fármacos capaces de suprimir o bloquear sus efectos. Uno de esos agentes es la pentoxifilina (PTX); se trata de un inhibidor de la fosfodiesterasa usada clínicamente en la claudicación intermitente por sus propiedades hemorreológicas<sup>(13)</sup>. Como ocurre con otros fármacos, se le descubrieron otras acciones: antiinflamatorias e inmunomoduladoras<sup>(14)</sup>. Hay reportes de su utilización en nefrología evidenciando un efecto antiproteinúrico en glomerulopatía membranosa (GM)<sup>(15)</sup> en nefritis lúpica y en nefropatía diabética<sup>(17,18)</sup> en este caso hubo una reducción de proteinuria que fue independiente de la etapa temprana o avanzada de la enfermedad. Finalmente se publicó un estudio piloto sobre la reducción de proteinuria con el uso de PTX en trasplantados renales con nefropatía crónica del injerto (NC rI) donde se obtuvo además estabilización de la función renal en más de la mitad de los pacientes<sup>(19)</sup>. Se ha vinculado el mecanismo de acción de PTX a la subregulación del TNF  $\alpha$  <sup>(15,17)</sup> pero un trabajo reciente demostró que la disminución de la proteinuria, utilizando PTX tenía relación muy estrecha con la caída en los valores urinarios del MCP-1<sup>(20)</sup>. En vista de estos resultados decidimos realizar un estudio prospectivo observacional, no aleatorizado, en condiciones de práctica clínica habitual y en forma consecutiva para evaluar el efecto antiproteinúrico de la PTX, en pacientes con glomerulopatías con proteinuria de rango nefrótico, y en glomerulopatía del trasplante renal, que no habían tenido respuesta con tratamientos anteriores durante 20 semanas como mínimo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes fueron informados sobre las condiciones del estudio, el mismo no implicaba un mayor número de controles que los habituales por su patología, no estaba vinculado a la industria farmacéutica, y no se suspendería la medicación que estaba tomando, solo se agregaría la PTX. Se incorporaron entre el 1º de Junio de 2006 y el 1º de Junio de 2007, 17 pacientes adultos (5 mujeres y 12 hombres), con edades entre 24 y 86 años, pesos corporales entre 52 y 102 kg, todos con biopsia renal (PBR), proteinuria /24 hs  $\geq$  3.5 gr / día y un filtrado glomerular calculado por MDRD <sup>(21)</sup>  $\geq$  a 25 ml /min que fueron observados por un mínimo de 6 meses. Nueve eran portadores de Glomerulopatía primaria: 4 Esclerosis Focal y Segmentaria (EFS), 3 Cambios Mínimos (CM), 2 glomerulopatía membranosa grado II (GM); 2 pacientes presentaban nefropatía diabética (ND) por Diabetes tipo II; 6 pacientes tenían un trasplante renal (TX) disfuncional, 4 de origen cadavérico y 2 de donante vivo, con una antigüedad de 2 a 240 meses, presentaban nefropatía crónica del injerto (NCI), 4 de ellos con Glomerulopatía del Trasplante (GTX), vinculable a rechazo crónico humoral. Los restantes pacientes presentaban: uno, recidiva de EFyS y el otro, diagnóstico de microangiopatía trombótica (toxicidad por anticalcineurínicos) más EFyS (recidiva?).

Fueron evaluados mensualmente con examen clínico y controles de laboratorio: hemograma, glucemia, uremia,

uricemia, creatinina, transaminasas, proteínas totales, albuminemia, proteinuria de 24 hs., ionograma plasmático, colesterol total y triglicéridos. Se compararon los resultados de los valores basales y a los 6 meses de tratamiento con PTX. Los pacientes portadores de glomerulopatías primarias y nefropatía diabética recibían inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y antireceptores de angiotensina (ARA), estatinas y furosemida. Recibían metilprednisona en dosis de 8 a 16 mg /día como mantenimiento excepto los portadores de ND y dos pacientes octogenarios con CM; además quienes padecían EFyS y GM llevaban 6 meses de tratamiento con micofenolato sódico (720 a 1440 mg/día). Los que habían recibido un TX renal estaban bajo triple terapia (metilprednisona, anticalcineurínicos y micofenolato sódico) excepto uno, que no recibía anticalcineurínicos por su microangiopatía trombótica.

Todos recibieron PTX en forma oral 400 mg 2 veces por día, (con desayuno y cena).

El análisis estadístico se presenta como la media  $\pm$  S D y frecuencia. La diferencia entre dos valores se estableció por el test de Student y la prueba de Chi cuadrado. Un valor de  $p < 0.005$  se consideró significativo.

## RESULTADOS

Ningún paciente debió abandonar la PTX por intolerancia o efectos secundarios. No hubo cambios durante el seguimiento clínico: de la presión arterial sistólica o diastólica, valores de hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas, de la glucemia, transaminasas, sodio y potasio séricos, como tampoco de la uricemia. Si hubo un marcado efecto antiproteinúrico:  $7.65 \pm 2.38$  vs  $2.96 \pm 2.40$  gr/24 hs  $p = 0.0006$  (Fig. 1) y un significativo aumento de la albúmina sérica  $2.9 \pm 0.68$  vs  $3.46 \pm 0.68$  gr/24 hs  $P = 0.0002$  (Fig. 2). Del mismo modo el descenso de Colesterol total y triglicéridos fue significativo  $303 \pm 107$  mg /dl vs  $202 \pm 44$  mg /dl  $P = 0.0007$  y  $272 \pm 164$  mg /dl vs  $167 \pm 77$   $P = 0.0001$  (Tabla 1). La función renal se mantuvo estable, si bien parece haber un menor rango de creatinina sérica y algún incremento en el FG (tabla 1) estos no mostraron significación. No obstante el 70% de los pacientes (12 /17) mejoraron el FG (Figura 3).

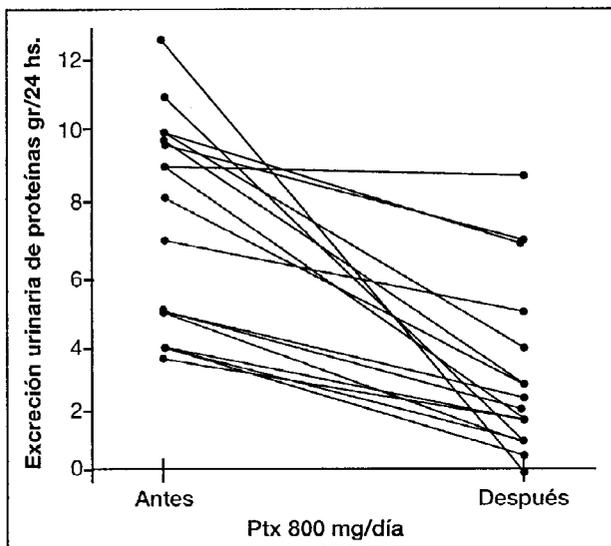
## DISCUSIÓN

Este estudio pudo establecer que el uso de PTX en pacientes adultos con proteinuria de rango nefrótico fue capaz de reducirla en todos los casos; independientemente del grado de función renal y a pesar de la falta de respuesta al tratamiento previo. La remisión llevó el nivel de proteinuria a un rango subnefrótico en 13/17 casos (76.5%); los restantes 4 casos (23.5%) redujeron sus niveles proteinúricos pero dentro del rango nefrótico. El incremento de la albúmina sérica y la mejoría del colesterol y triglicéridos fueron significativos y podrían ser la consecuencia de la reversión del estado nefrótico. No hubo cambios significativos en el FG, destacando que 15/17 (88%) de los pacientes ya tenían deterioro de la función renal (enfermedad renal crónica ERC estadio 2 a 4) no obstante lo cual hubo reducción de la proteinuria con el uso de PTX. La dosis utilizada (800 mg/día) parece ser la máxima aconsejada en esas circunstancias<sup>(22)</sup>. No se detectaron cambios hemodi-

námicos en los pacientes del estudio por lo que se excluyó cualquier potencial efecto antiproteinúrico de PTX por esa vía. El mecanismo de acción de este fármaco tiene evidencia experimental anterior<sup>(23,24)</sup>, pero solo recientemente se estableció que su efecto antiproteinúrico está vinculado en forma estrecha con el bloqueo del MCP-1 en humanos<sup>(20)</sup>. Se debe destacar que la mayoría de los pacientes en ese trabajo tenían proteinuria subnefrótica. Sabido es el efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA en ND y otras patologías no relacionadas con la diabetes<sup>(3,4)</sup>. Se ha visto que PTX es tan efectiva como IECA<sup>(25)</sup> más aún se constató un interesante efecto aditivo con su uso simultáneo y el agregado de ARA, independiente de la existencia o no de hipertensión arterial<sup>(26,27)</sup>. También son reconocidos los efectos renoprotectores de IECA y ARA<sup>(28)</sup> y que podrían ser equiparables

a los obtenidos por PTX<sup>(14)</sup>. Nuestro estudio está limitado por la falta de un grupo control. Sin embargo, los resultados previos en el tratamiento de glomerulopatías primarias o secundarias y en NCr I<sup>(15,16,17,18,19,20,26,27,29,30)</sup> más el hecho de la recuperación del efecto antiproteinúrico al reiniciar PTX posterior al abandono del fármaco<sup>(20)</sup> permiten avalar los resultados obtenidos en nuestros pacientes. Debemos tener en cuenta que la falta de tratamientos específicos para las patologías que nos ocupan nos obligan a utilizar medidas de soporte comunes (dieta, control hipertensión arterial, dislipemia, proteinuria, etc.) por lo que un buen número de fármacos deben ser administrados. En este concierto es que la PTX parece comenzar a tener lugar sobre todo al poder utilizarla en condiciones de insuficiencia renal, como en nuestro caso y mantener el efecto antiprotei-

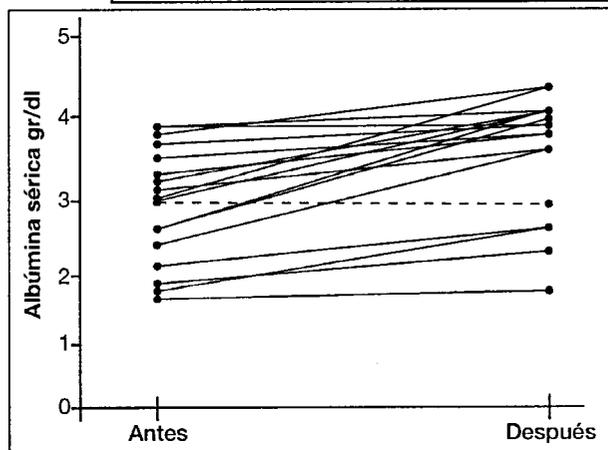
**FIG. 1** Proteinuria 24 hs. Antes y después del tratamiento con PTX. Evaluación a seis meses del tratamiento.



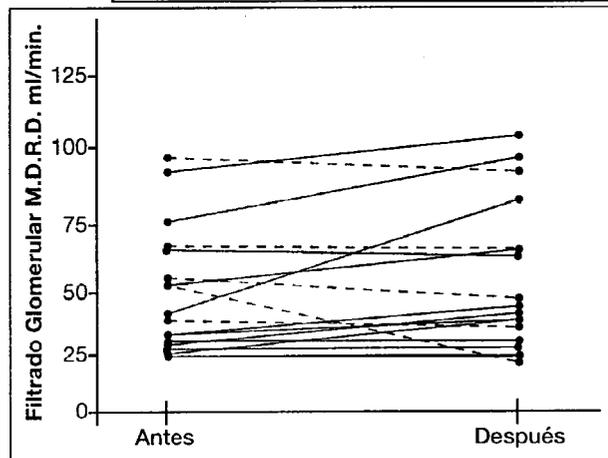
**TAB. 1** Valores de estudios de laboratorio pre y postratamiento con PTX. Resultados a los 6 meses.

Valores	Basal	Post-tratamiento	P
Proteinuria/24 hs gr/24 hs	7.65 ± 2.38	2.96 ± 2.4	P=0-0006
Creatinina serica mg/dl	1.76 ± 0.64	1.67 ± 0.65	P=0.45
FG (MDRD) ml /min	47.95 ± 23.07	51.8 ± 25.43	P=0.31
Albumina serica Gr/dl	2.9 ± 0.68	3.46 ± 0.68	P=0.0002
Colesterol total mg /dl	303 ± 107	202 ± 44	P=0.0007
Triglicéridos mg /dl	272 ± 164	167 ± 77	P=0.0001

**FIG. 2** Albúmina sérica evolución a los seis meses de tratamiento con PTX. En línea punteada, el único descenso no significativo



**FIG. 3** Tasa de F.G. medida por M.D.R.D. En línea punteada cinco pacientes con caída de F.G. (tres pacientes GPTX, un paciente GP membranosa tipo II, y el restante paciente GP Cambios Mínimos) pre tratamiento y control a los seis meses del mismo.



núrico logrando estabilidad o mejoría del FG (70% de estos pacientes). Tal vez pueda abrir una posibilidad terapéutica en la N Cr I y podría ser ensayado en la proteinuria observada con el uso de inhibidores de la señal de proliferación (Sirolimus, Everolimus). Es indudable que la evaluación de resultados en patologías complejas, con el uso de fármacos buscando efectos aditivos es difícil y exige estudios controlados, prospectivos, aleatorizados y multicéntricos. Sería deseable encarar algún estudio bajo estas condiciones ya que el mecanismo de acción de la PTX ha sido aclarado en forma evidente.

En conclusión: hemos podido observar que PTX 800 mg/día ha sido seguro y eficaz para reducir proteinuria de rango nefrótico en pacientes portadores de glomerulopatías primarias, secundaria a diabetes y nefropatía crónica del injerto al margen del grado de función renal y manteniendo el tratamiento previo con el que no había habido respuesta.

*Agradecimiento: a la Dra. Alcira Otero por su colaboración en la evaluación estadística.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Keane W. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S 97-105.
- Igeki K, Ikemiya Y, Iseki K. Takishita. Proteinuria and the risk of developing end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type II diabetes N *E J Med* 2002; 346: 1145-1151.
- Levey A S. Nondiabetic kidney disease. *N E J Med* 2002; 347: 1505-1511.
- Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 2254-2261.
- Comprehensive Clinical Nephrology- 3rd. Edition 2007. John Feehally et al. Mosby Elsevier- pag. 187.
- Antignac C. Molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nefrología* 2005, 25 (suppl. 2) 25-28.
- Honkanen E, Treppo A M, Meri S, et al. Urinary excretion of cytokines and complement ScSb-9 in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1553-1559.
- Honkanen E, Von Willebrand E, Treppo A M et al. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.*1998; 53: 909-917.
- Rovin B H, Dol N, Tan L C. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 640-646.
- Tam F W, Sanders J S, George A et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2761-2768.
- Zandi-Nejad K, Eddy A A, Glassock R J, Bremer B M. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease?. *Kidney Int* 2004; 66 (suppl 92) 576-589.
- Jacoby D, Mohler III E R. Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs* 2004; 64: 1657-1670.
- Lin S L, Chen Y M, Chiang W C et al. Pentoxifylline a potential therapy for chronic kidney disease. *Nephrology* 2004; 9: 198-204.
- Ducloux D, Bresson-Vauntrin C, Chalopin J. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 2001; 357: 1672-1673.
- Galindo-Rodriguez G, Bustamante R, Esquivel Nava G et al. Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2382-2384.
- Navarro J F, Mora C, Rivero A et al. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 458-463.
- Navarro J F, Mora C, Muros M et al. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetylglucosaminidase excretion on type 2 diabetic patients; a short-term, prospective randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 2916-2929.
- Shu K H, Wu M J, Cheng H et al. Effect of pentoxifylline on graft function of renal transplant recipients complicated with chronic allograft nephropathy. *Clin Nephrol* 2007; 67 (S) 157-163.
- Chen Y M, Lin S L, Chiang W C et al. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2006; 69: 1410-1415.
- Levey A S, Greene T, Kusek J W, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000 Sep; 11: 155A.
- Paap C M, Simpson K S, Horton M W et al. Multiple-dose pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites during renal insufficiency. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 724-729.
- Shimizu S, Nakashima H, Masutami K et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates nephritis in MRL/lpr mice. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1121-1128.
- Wu H, Wang Y, Tay Y et al. DNA vaccination with naked DNA encoding MCP-1 and RANTES protects against renal injury in adriamycin nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 2178-2186.
- Aminorroaya A, Janghorbani M, Rezvanian H et al. Comparison of the effect of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces and additional reduction in microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients.
- Harrnankaya O, Seber S, Yilmaz M. Combination of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces an additional reduction in microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Renal Fail* 2003; 25: 465-470.
- Navarro J F, Mora C, Muros M et al. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetic under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16: 2119-2126.
- Brenner B M, Zargobeln J. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonist and angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl. 82)377-585.
- Rodriguez-Morán M, González G, Bermúdez-Barba M V et al. Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clin Nephrol* 2006; 66(1): 3-10.
- Ravera R E M, Weiss U et Al. Emerging therapeutic strategies in diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20 (S 12) 23-32.

En su forma corregida: 06 de marzo de 2008

Aceptación final: 22 de marzo de 2008

Dr. César Agost Carreño

Hospital Aeronáutico Central

Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal

Ventura de la Vega 3697

(1437) Ciudad de Buenos Aires. Argentina

Tel.: (54 11) 4911-9261

E-mail: cesarac@fibertel.com.ar