



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

“EFECTO DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN LA RETENCIÓN HIDROSALINA
INDUCIDA POR TIAZOLIDINEDIONAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
CARLOS GRACIDA OSORNO

TUTOR
DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de firmas de responsable del campo disciplinario y asesor

**“EFECTO DEL TRATAMIENTO DIURÉTICO EN LA RETENCIÓN
HIDROSALINA INDUCIDA POR TIAZOLIDINEDIONAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

Dr. Fabio A. Salamanca Gómez

Responsable de la entidad y/o campo disciplinario

Dra. Silvia Palomo Piñón

Tutor

Carlos Gracida Osorno

Alumno

AGRADECIMIENTOS:

A Gloria por todo su amor, cariño, pasión y ejemplo diario, quien es la razón que este grado sea posible y es el principal motivo de mi diario vivir, en quien me fortalezco cada día y quien me ha mostrado nuevos horizontes. Te amo corazón.

A mis padres Lilia y Bernabé por el cariño y apoyo, ellos me han enseñado en todo momento el camino a seguir.

A mi hermana Lulú por estar presente en los momentos de alegría y tristeza de manera incondicional con palabras que hacen diferencia y a Rodrigo por su ejemplo de esfuerzo constante.

Un reconocimiento especial a Lupita que me acompañó en esta aventura desde el inicio y he contado con su apoyo permanente en cada paso sin un solo titubeo.

A mi abuelita mami que me mostró la importancia de la perseverancia.

A mis tíos (Jorge, Vicky, Lourdes, Max, Héctor y Tere) por sus consejos y ánimos.

A mis primos (Sandra, Rocío, Liliana, Héctor, Marisol y Miguel Ángel) por sus sonrisas y momentos gratos.

A mis sobrinos Montse y Diego por hacerme muy feliz, así como a Meli por esa sonrisa encantadora.

A mis amigos Alex, Ramón, Lenin, Jesús, José, Jorge, Tony, Roberto, Julián, Omar, José Carlos, Manolo y Octavio por enseñarme el valor de la amistad.

A mi nueva familia Domy, Mirna, Raúl, Juan, Cynthia, Elio, Raulito, Rodrigo, Myrnita, Loretta y José Raúl por recibirme sincera y cariñosamente.

A mi tutora la Dra. Silvia Palomo por confiar en mi y mostrarme un camino para lograr este especial objetivo.

A mis sinodales los Dres. Ramón Paniagua, María del Carmen Martínez, Edgar Zenteno y Juan Garduño por su voto de confianza.

A mis profesores y compañeros por sus enseñanzas y guía.

A mis alumnos por darme esperanzas de un futuro brillante.

Al pequeño Kanook por su compañía y distracción en cada día.

A la UNAM por darme la oportunidad de crecer y mostrarme nuevos paradigmas.

Y finalmente a Dios por guiarme en cada paso y ser la luz que ha iluminado cada una de mis noches.

A todos muchas gracias

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	6
1. MARCO TEÓRICO.....	8
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3 JUSTIFICACIÓN	13
4 OBJETIVO GENERAL.....	14
5 MÉTODOS	14
5.1 Tipos de estudios	14
5.2 Tipos de participantes	14
5.2.1 Criterios de inclusión	14
5.2.2 Criterio de exclusión	14
5.3 Tipos de intervenciones	15
5.4 Tipos de medidas de resultado	15
5.4.1 Resultados primarios	15
5.4.2 Resultados secundarios	15
5.5 Métodos de búsqueda para identificación de estudios	16
5.5.1 Búsquedas electrónicas	16
5.6 Recopilación y análisis de datos	16
5.6.1 Selección de estudios	16
5.6.2 Extracción y manejo de datos.....	16
5.6.3 Medidas del efecto del tratamiento	16
5.6.4 Datos faltantes	17
6 RESULTADOS.....	18
6.1 Tiazolidinedionas, diuréticos y enfermedad renal crónica	18
6.2 Tiazolidinedionas y diuréticos	18
6.2.1 Resultados primarios.....	18
6.2.2 Resultados secundarios	20
6.2.3 Seguridad.....	22
6.3 Tiazolidinedionas y enfermedad renal crónica	23
6.3.1 Resultados primarios.....	24
6.3.2 Resultados secundarios	24
6.4 POSIBLES SESGOS EN EL PROCESO DE REVISIÓN	28
7 DISCUSIÓN	29
8 PERSPECTIVAS.....	32
9 CONCLUSIONES	33

BIBLIOGRAFÍA.....	34
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	38
A. Karalliedde 2006.....	38
B. Viswanathan 2013.....	40
C. AleNephro 2014.....	42
D. Jin 2007.....	44
E. Abe 2007.....	46
F. Abe 2008.....	47
G. Abe 2010.....	48
H. Pfutzner 2011.....	50
I. Wong 2005.....	52
J. Nakamura 2001.....	53
APÉNDICE.....	54
Estrategias de búsqueda electrónica.....	54

RESUMEN

Antecedentes

La diabetes mellitus 2 (DM2) es la causa más común de enfermedad renal crónica (ERC), ambas condiciones comúnmente coexisten. El tener ERC limita el uso de medicamentos antidiabéticos para su control, debido a que la eliminación de la mayoría de los fármacos y sus metabolitos es por vía renal, lo que genera una mayor posibilidad de presentar eventos catastróficos como la hipoglucemia; uno de los grupos farmacológicos indicados en la ERC son las tiazolidinedionas (TZDs). Existen varios efectos asociados con el uso de las TZDs, el más importante de ellos es la retención de líquidos; la presente revisión busca examinar la eficacia y seguridad de los diuréticos para disminuir la retención hídrica en pacientes con ERC. Es necesaria una revisión crítica que pueda incidir en la práctica clínica y distinga las áreas que requieren investigación adicional, especialmente en pacientes con ERC que es una condición en la cual la utilidad de los diuréticos varía debido a la disminución de la tasa de filtración glomerular, lo que implica un cambio en la excreción y regulación del Na⁺.

Objetivos

Examinar la eficacia y seguridad de los diuréticos para disminuir la retención hídrica inducida por TZDs en pacientes con DM2 y ERC estadios 3 y 4.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos CENTRAL, MEDLINE y EMBASE.

Criterios de selección

Todos los ensayos controlados aleatorios y los ensayos controlados cuasi aleatorios que analizan comparaciones directas de regímenes activos de terapia diurética para manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZD en personas mayores de 18 años y ERC con tasa de filtración glomerular estimada menor a 60 ml/min/1.73 m² y mayor a 15 ml/min/1.73 m² fueron elegibles.

Recolección y análisis de datos

Se evaluaron la elegibilidad del estudio y la calidad de los datos, posteriormente se realizó la extracción de los datos. Los resultados continuos se expresaron como diferencias de medias posteriores al tratamiento. Los eventos adversos se expresaron como diferencias de riesgo absoluto posteriores al tratamiento. Los resultados clínicos dicotómicos se presentaron como índices de riesgo con intervalo de confianza del 95%.

Resultados principales

No existen estudios clínicos de la utilización de diuréticos para el manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZDs en pacientes con ERC de tal forma que se requiere realizar investigaciones que exploren este escenario. Se evaluaron 2 estudios que compararon tratamientos diuréticos para el manejo de retención hidrosalina secundario a uso de TZDs en pacientes sin ERC. En uno de ellos se comparó furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona y placebo, los hallazgos sugieren que los agentes diuréticos como espironolactona y la hidroclorotiazida son medios efectivos para revertir la retención de líquidos inducida por rosiglitazona (RSG). El segundo estudio comparó espironolactona, amilorida y placebo como terapia preventiva a la retención hidrosalina inducida por RSG, el resultado sugiere que la amilorida, es eficaz para detener la retención prolongada de líquidos inducida por RSG. Debido a que no existen estudios con diurético para manejo de retención hidrosalina inducida por TZD en ERC se amplió la revisión para analizar la eficacia y seguridad de las TZDs en pacientes con ERC estadios 3 y 4; este segundo abordaje condujo a la comparación de 8 estudios clínicos, 7 de éstos utilizaron TZDs y placebo y el otro estudio comparó una TZDs con una glinida. La mayoría de los estudios mostraron un sesgo debido a la financiación. Los resultados no son concluyentes para demostrar un efecto de las TZDs sobre la hemoglobina glucosilada, glucosa plasmática en ayuno, muerte (todas las causas), insuficiencia cardíaca, peso, riesgo de hipoglucemia, retención hidrosalina y riesgo de hipoglucemia.

Conclusiones

No existen estudios clínicos de la utilización de diuréticos para el manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZDs en pacientes con ERC. Los agentes diuréticos son medios efectivos para revertir la retención de líquidos inducida por TZDs en pacientes sin ERC. La evidencia del uso actual de las TZDs en la DM2 y la ERC es de certeza limitada. Se requieren más estudios de alta calidad que conduzcan a conclusiones sobre eficacia y seguridad que permitan guiar la elección terapéutica con TZDs en pacientes con DM2 y ERC.

1. MARCO TEÓRICO

La Organización Mundial de la Salud estima que globalmente el nivel alto de glucosa es la tercera causa de muerte prematura después de la presión arterial elevada y el consumo de tabaco.¹ La Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha identificado a la diabetes mellitus 2 (DM2) como una de las principales emergencias de salud global del siglo XXI; en 2015 la IDF estimó que 415 millones de adultos padecen diabetes y 318 millones de adultos tienen intolerancia a la glucosa, lo que los coloca con alto riesgo de desarrollar la enfermedad en un futuro.²

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición común en personas con diabetes, más de la mitad de los pacientes desarrollan signos de daño renal a lo largo de su vida.³ La diabetes es la causa principal de enfermedad renal crónica etapa terminal (ERCT) y representa aproximadamente el 50% de los casos en los países desarrollados. Si bien las tasas de incidencia de ERCT atribuibles a DM2 se han estabilizado en los últimos años, los afroamericanos, nativos americanos e hispanos de mediana edad continúan presentando las tasas más altas de ERCT.⁴ De las complicaciones de la diabetes, el desarrollo de la enfermedad renal por diabetes puede ser la más devastadora con respecto a la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.⁵

El control glucémico óptimo establecido tan pronto como sea posible después del diagnóstico reduce el riesgo de desarrollo de enfermedad renal por diabetes.^{6,7} La progresión del daño renal en la diabetes puede reducirse a través del control glucémico intensivo.⁸

Posterior al decremento de la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) por debajo de 60 ml/min/1.73 m², la terapia antidiabética debe volver a evaluarse. Algunos fármacos antidiabéticos orales están formalmente contraindicados, y otros requieren una reducción de la dosis. A pesar de estas recomendaciones, el ajuste de la dosis rara vez se realiza.⁹ El riesgo de hipoglucemia aumenta al tener un mayor deterioro renal; este efecto es de tal frecuencia que la hipoglucemia debida a la terapia con medicamentos antidiabéticos se encuentra entre las cuatro causas principales de hospitalización por reacciones adversas a medicamentos en ancianos.¹⁰

Uno de los grupos farmacológicos que están indicados en ERC son las tiazolidinedionas (TZDs) debido a que tienen metabolismo hepático y excreción fecal.¹¹

Las TZD reducen la glucosa sanguínea ejerciendo su acción en la producción de glucosa hepática y al aumentar la sensibilidad periférica a la insulina. El mecanismo de acción implica la modulación de la expresión génica a través de la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que se expresa en muchos tejidos, incluidas las células beta pancreáticas, el sistema nervioso central y el endotelio vascular.¹²

Los PPAR tienen tres isoformas: PPAR α , PPAR δ (también conocido como PPAR β o PPAR β/δ) y PPAR γ , cada uno codificado por un gen separado y con una distribución tisular específica. El PPAR γ es el principal objetivo blanco de las TZD e interactúa con múltiples compuestos, que muestran una amplia diversidad estructural, afinidad de unión y activación del receptor. PPAR γ es conocido generalmente como el receptor glitazona.¹³ Este nombre hace referencia a los activadores sintéticos de moléculas pequeñas de PPAR γ que contienen un grupo funcional tiazol-2,4-diona (tiazolidinediona), estas moléculas se conocen colectivamente como glitazonas.¹⁴

Las TZD son fármacos antidiabéticos únicos porque funcionan como agentes sensibilizadores de la insulina sin aumentar la secreción de insulina pancreática. La mayoría de los efectos del tratamiento con TZD se deben a la inducción de la diferenciación de los adipocitos, lo que aumenta el número de transportadores de glucosa como GLUT4 e induce genes lipogénicos como AP2 y CD36.¹⁵ Sin embargo, las TZD también inducen la expresión de genes metabólicamente benéficos en adipocitos maduros, convirtiendo así el tejido adiposo en un reservorio metabólicamente seguro para almacenar energía como grasa.¹⁶

Adicional al control glucémico las TZD producen reducciones pequeñas pero consistentes en la presión sistólica como en diastólica (de 3 a 5 mm/Hg después de 12 meses de terapia). Las TZD han demostrado efectos protectores en una variedad de biomarcadores de aterosclerosis y medidas sustitutivas de la enfermedad cardiovascular (ECV). Las TZD atenúan los niveles circulantes de mediadores proinflamatorios en pacientes con DM2, incluyendo la proteína C reactiva, interleucina 6, CD40L, proteína-1 quimio atrayente de monocitos y metaloproteinasa-9. Estos agentes terapéuticos también aumentan los niveles de adipocina protectora vascular. La importancia clínica de estos hallazgos está apoyada por la evidencia de una mejora en la función endotelial, reducción del grosor íntima-media de la carótida y disminución de la estenosis después del implante de stent en la arteria coronaria. Además, las TZD también mejoran los niveles circulantes y la actividad funcional de las células progenitoras de endotelio angiogénico que pueden predecir independientemente la incidencia y muerte por ECV.¹⁷

Existen varios efectos asociados con el uso de las TZD, el más importante de ellos es la retención de líquidos.^{18,19} Se estima que las TZD inducen edema periférico en 5-10% de los pacientes si se utilizan como monoterapia y en 15-20% de las personas tratadas con insulina. El edema que resulta de la retención de líquidos se manifiesta como un aumento del peso corporal y del agua corporal total, alrededor del 6-7% en el volumen de plasma y reducción de concentraciones de hematocrito (Hct), hemoglobina (Hb) y albúmina sérica. La prevalencia y severidad del edema en los pacientes tratados con las dos TZD actualmente disponibles, rosiglitazona (RSG) y pioglitazona (PGZ) son similares; el edema inducido por las TZD suele ser

periférico. El mecanismo de retención de líquidos inducido por las TZD es mucho más complejo y controvertido de lo que se apreciaba inicialmente.²⁰

Las TZD inducen la retención de líquidos principalmente por mecanismos que involucran a los túbulos.^{21,22} Se ha reportado una disminución de la eTFG por uso de agonistas de PPAR γ (RSG) en la administración a corto plazo en animales, sin embargo, el efecto desaparece después de un tratamiento prolongado debido al aumento en el volumen de líquido extracelular, así como mecanismos neurohormonales sistémicos adaptativos.²³ En cuanto al efecto de las TZD a nivel tubular inicialmente se realizaron estudios en voluntarios humanos sanos; la PGZ (45 mg/día durante 6 semanas) no produjo efecto en la sensibilidad a la insulina, presión sanguínea, eTFG o flujo sanguíneo renal en dieta baja o alta en sal, sin embargo se documentaron cambios en la excreción de Na $^{+}$ y un aumento de la reabsorción de Na $^{+}$ en el túbulo proximal (medido en base a la depuración de litio) en la dieta baja y alta en sal.²⁴

Posteriormente se determinaron las localizaciones de los PPAR dentro del sistema renal por métodos de hibridación *in situ*, reportando que el PPAR α se expresa en el túbulo proximal y en la porción medular gruesa ascendente del asa, mientras que PPAR γ se expresa exclusivamente en la porción medular del túbulo colector. Debido a que el conducto colector desempeña un papel crítico en la regulación del balance de Na $^{+}$ este hallazgo es altamente sugerente de una contribución mediada por PPAR γ distal en la reabsorción de Na $^{+}$.²⁵

La expresión y actividad del canal epitelial del sodio (ENaC) constituyen el paso limitante de la velocidad para el transporte del Na $^{+}$ a través del epitelio del conducto colector. El ENaC se localiza en la membrana celular apical de la célula principal dentro del túbulo colector de la nefrona distal, su síntesis y actividad está regulada por la aldosterona en respuesta a las fluctuaciones en el volumen sanguíneo arterial efectivo y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Este canal se compone de tres subunidades, designadas α , β y γ de ENaC. El mantenimiento de la electroneutralidad durante el transporte de sodio a través del túbulo colector epitelial es posible gracias a la secreción de potasio en la luz tubular a través del canal de K $^{+}$ en el túbulo colector que también está bajo el efecto de la aldosterona.²⁶

La actividad del ENaC está regulada por las hormonas aldosterona e insulina, principalmente a través de la coordinación acciones sobre la kinasa 1 regulado por suero y glucocorticoide (SGK1).²¹ La actividad SGK1 es estimulada por el tratamiento de una línea celular del túbulo colector cortical con agonistas de PPAR γ , paralelo a un aumento de SGK1 que se suprime con el tratamiento previo con un antagonista específico de PPAR γ y esto conduce a niveles incrementados de la superficie celular ENaC α . El cambio de la movilidad electroforética en los ensayos sugiere que estos efectos son causados por la unión de PPAR γ a un elemento de respuesta específico en el promotor SGK1. Esta vía puede desempeñar un papel en la retención de Na $^{+}$ causada por la activación de PPAR γ .²⁷

Estudios *in vivo* en modelos murinos tratados experimentalmente con TZD mostraron un aumento de peso con un incremento temprano del agua corporal total. El incremento de peso fue bloqueado por la amilorida, que es un diurético específico del conducto colector. El tratamiento con TZD de los cultivos celulares de conductos colectores aumentó la expresión de la absorción de Na⁺ sensible a la amilorida y el ARNm de Scnn1g (que codifica la expresión del canal de Na⁺ epitelial ENaC γ) a través de una vía dependiente de PPAR γ . Estos estudios identifican a Scnn1g como un gen diana PPAR γ en el conducto colector.²⁸

Un elemento relacionado a la retención de líquidos inducida por TZD mediado por ENaC α son las proteínas aquaporina 2 (AQP2). Se han documentado *in vitro* dos aspectos principales: el aumento de AQP2 citoplásmico y la promoción de vesículas de AQP2 para que se sometían a fusión de membrana, lo que aumenta la expresión de la membrana ENaC α , acelerando así la reabsorción de Na⁺, lo que aumenta aún más la absorción de agua.^{29,30,31}

Es conveniente mencionar que el edema periférico puede resultar adicionalmente de la fuga de líquido a través de las células endoteliales; a este respecto se han examinado los efectos de los agonistas de PPAR γ sobre la migración de las células endoteliales vasculares y la permeabilidad para determinar los mecanismos subyacentes³²; se ha documentado que la RSG promueve significativamente la migración de células endoteliales e induce la permeabilidad a través de la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)-Akt o proteína quinasa C.³³

Por lo referido existen varias razones para manifestar un gran interés en estas moléculas, no solo por su capacidad para reducir la glucosa, sino también por una variedad de efectos pleiotrópicos, como el aumento de las lipoproteínas de alta densidad, la disminución de los triglicéridos, reducción del grosor de la íntima carotídea y modulación inflamatoria;³⁴ todos estos parámetros de gran relevancia en pacientes con alta mortalidad cardiovascular como lo es la ERC; con el propósito de no restringir la administración de las TZD por la retención hídrica asociada a su uso se ha propuesto como estrategia utilizar diuréticos.

El propósito del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los diuréticos para disminuir la retención hídrica inducida por TZDs en pacientes con DM2 y ERC estadios 3 y 4.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes con DM2 el mantener un adecuado control metabólico proporciona beneficios en la morbi-mortalidad, sin embargo, el tener ERC limita el uso de medicamentos antidiabéticos para su control, esto debido a que la eliminación de la mayoría de los fármacos o sus metabolitos es por vía renal, lo que genera una mayor posibilidad de presentar eventos catastróficos como la hipoglucemia; uno de los grupos farmacológicos que no está contraindicado en ERC avanzada son las TZDs.

Las TZDs tienen como mecanismo de acción un agonismo del PPAR γ lo que le proporciona efectos adicionales al control glucémico; por un lado beneficios a nivel tanto metabólico de lípidos, como CV e inclusive endotelial, y por otro los efectos asociados a la estimulación del PPAR γ a nivel tubular renal lo que puede provocar retención hidrosalina que limita su uso; para tratar este efecto asociado se puede optar por iniciar diuréticos con el fin de resolverlo y con ello continuar el tratamiento con las TZDs.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diuréticos para disminuir la retención hídrica inducida por TZDs en pacientes con DM2 y ERC estadios 3 y 4?

3 JUSTIFICACIÓN

Lograr niveles de glucosa casi normales en personas con diabetes y ERC plantea una tarea desafiante. El desarrollo y la progresión de la ERC producen cambios glucometabólicos (aumento de la salida de glucosa hepática, reducción de la eliminación de glucosa y mayor resistencia a la insulina) que aumentan los niveles de glucosa en sangre. Al mismo tiempo, la reducción de la insulina y el aclaramiento de los fármacos aumentan el riesgo de hipoglucemia.³⁵

Los estudios sobre el control intensivo de niveles de la glucosa no han podido incluir un número significativo de pacientes con ERC, por lo que la mayor parte de la evidencia proviene de estudios con personas con diabetes sin ERC o en etapas más tempranas de la enfermedad renal. Considerando la evidencia actualmente disponible las directrices internacionales continúan abogando por un control óptimo de la glucosa como parte de un enfoque de tratamiento integral para las personas con diabetes y ERC.³⁶

Uno de los pocos grupos farmacológicos que se han utilizado en el manejo de la DM2 en pacientes con ERC en etapas avanzadas son las TZDs, sin embargo, se ha limitado su uso debido a reportes de una retención hidrosalina asociada a la estimulación de receptores PPAR γ en el sistema de regulación del Na⁺, (principalmente ENaC); ante este hecho se ha sugerido implementar estrategias para disminuir este efecto asociado a través de la administración de diuréticos.

Dada la incertidumbre actual sobre la eficacia y la seguridad del uso de diuréticos para el manejo de la retención hidrosalina asociada a TZDs, es necesaria una revisión sistemática que pueda incidir en la práctica clínica y distinga las áreas que requieren investigación adicional, especialmente en pacientes con ERC que es una condición en la cual la utilidad de los diuréticos varía debido a la disminución de la eTFG, lo que implica un cambio en la excreción y regulación del Na⁺.

4 OBJETIVO GENERAL

Examinar la eficacia y seguridad de los diuréticos para disminuir la retención hídrica inducida por TZDs en pacientes con DM2 y ERC estadios 3 y 4.

5 MÉTODOS

5.1 Tipos de estudios

1. Todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA).
2. Cuasi-ECA (ECA en los cuales la asignación al tratamiento se obtuvo por alternancia, uso de registros médicos alternativos, fecha de nacimiento u otros métodos predecibles).
3. Estudios cruzados (primera fase considerada solamente).

5.2 Tipos de participantes

5.2.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 18 años.

ERC con eTFG menor a 60 ml/min/1.73 m² y mayor a 15 ml/min/1.73 m² o los resultados globales de mejora de la enfermedad renal (KDIGO) etapas 3 a 4 (KDIGO 2011; KDOQI 2002).

5.2.2 Criterio de exclusión

1. Receptores de trasplante (riñón, páncreas).

5.3 Tipos de intervenciones

Comparaciones directas de regímenes activos (incluidas comparaciones de monoterapia o terapia combinada con dos o más intervenciones farmacológicas para reducir el edema, comparaciones de diferentes dosis y duraciones de la misma intervención) o régimen activo en comparación con placebo, control o cuidado estándar.

1. Diuréticos bloqueadores de los canales de sodio.
2. Diuréticos ahorradores de potasio.
3. Diuréticos antagonistas del receptor de mineralocorticoides.
4. Diuréticos inhibidores del simporter de cloruro de sodio.

5.4 Tipos de medidas de resultado

1. Eficacia.
2. Seguridad.

5.4.1 Resultados primarios

1. Aumento del Hct mayor a 0.5%.
2. Disminución de volumen extracelular.

5.4.2 Resultados secundarios

1. Función renal (creatinina, eTFG, albuminuria).
2. Presión arterial sistólica y diastólica.
3. Lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos).
4. Peso corporal.
5. Mortalidad por todas las causas.
6. Eventos macrovasculares (muerte cardiovascular, no fatal).
7. Eventos microvasculares (enfermedad renal nueva o que empeora, o retinopatía).
8. Seguridad
 - a. Insuficiencia cardíaca.
 - b. Hiperkalemia.
 - c. Hipoglucemia.
 - d. Descontinuación de la medicación por eventos adversos.
 - e. Otros eventos adversos descritos por los autores.

5.5 Métodos de búsqueda para identificación de estudios

5.5.1 Búsquedas electrónicas

Búsqueda de ensayos utilizando los términos de exploración relevantes para esta revisión.

1. Búsquedas del Registro Central de Ensayos Controlados Cochrane (CENTRAL).
2. Búsquedas de MEDLINE Pub Med.
4. Búsqueda de EMBASE OVID.

5.6 Recopilación y análisis de datos

5.6.1 Selección de estudios

La estrategia de búsqueda descrita se utilizó para obtener títulos y resúmenes de estudios que podían ser relevantes para la revisión. Los títulos y los resúmenes fueron evaluados descartando los estudios que no sean aplicables, sin embargo, los estudios y revisiones que podían incluir datos relevantes o información sobre los estudios se conservaron inicialmente. Se evaluaron los resúmenes recuperados y si era necesario, el texto completo de estos estudios para determinar cuáles satisfacían los criterios de inclusión.

5.6.2 Extracción y manejo de datos

La extracción de datos se llevó a cabo de utilizando formularios estándar de extracción de datos.

Se buscaron los siguientes datos: características de los participantes (incluida la información demográfica y las comorbilidades), intervenciones (incluidos los medicamentos e intervenciones concomitantes) y los resultados primarios y secundarios previamente especificados (tipos de medidas de resultado).

5.6.3 Medidas del efecto del tratamiento

Para los resultados dicotómicos (mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares), los resultados se expresaron como riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Cuando se utilizaron escalas continuas de medición para evaluar los efectos del tratamiento: Hct, Hb, hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucemia en ayunas, presión arterial, lípidos, peso corporal; se utilizó la diferencia media (DM) o la diferencia media estandarizada (DME) si se utilizaron diferentes escalas.

Para los eventos adversos, los resultados se expresaron como diferencias de riesgo absolutas posteriores al tratamiento.

5.6.4 Datos faltantes

La evaluación de los datos numéricos importantes, como los pacientes seleccionados, aleatorizados, así como la intención de tratar y la población que concluyó el protocolo se realizó cuidadosamente.

Se investigaron las tasas de deserción, por ejemplo, abandonos, pérdidas durante el seguimiento y retiros. Los datos faltantes y los métodos de imputación (por ejemplo, la última observación realizada) se evaluaron críticamente.

6 RESULTADOS

6.1 Tiazolidinedionas, diuréticos y enfermedad renal crónica

En las bases de datos consultadas no se documentan estudios clínicos sobre la utilización de diuréticos para el manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZDs en pacientes con DM2 y ERC 3 y 4.

Ante la ausencia de estudios clínicos que proporcionen información para contestar la pregunta de investigación se decidió realizar una búsqueda en dos sentidos.

El primero sobre la eficacia y seguridad de los diuréticos para el manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZD en pacientes con DM2 sin ERC y el segundo sobre la eficacia y seguridad de las TZD en pacientes con DM2 y ERC 3 y 4.

A continuación, se describen los resultados de la revisión.

6.2 Tiazolidinedionas y diuréticos

La búsqueda identificó 34 estudios. Tras la evaluación de títulos, resúmenes y artículos a texto completo, se incluyeron 2 estudios que compararon tratamientos diuréticos para el manejo de la retención hidrosalina relacionada al uso de TZDs, los dos estudios excluyeron pacientes por ERC (Karalliedde 2006³⁷ y Viswanathan 2013³⁸).

6.2.1 Resultados primarios

6.2.1.1 Aumento del Hct mayor a 0.5%

Karalliedde 2006: Después de 12 semanas de terapia con RSG, 260 pacientes mostraron una disminución en el Hct de $\geq 0.5\%$. La disminución en el Hct estuvo acompañada por una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de Hb y albúmina sérica. La reducción en Hct se relacionó significativamente con la disminución en la concentración de Hb ($r = 0.82$; $P < 0.001$).

En el grupo de RSG-control el Hct continuó disminuyendo desde la línea de base de la aleatorización hasta el día 7 (-0.89%). Existieron reducciones significativas, aunque más pequeñas para los grupos RSG S/D (-0.12%), RSG + furosemida (-0.70%) y RSG + hidroclorotiazida (-0.02%); se observó un aumento promedio de 0.24% en el grupo RSG + espironolactona. Los valores medios para las diferencias ajustadas en el día 7 en relación con el grupo RSG-control fueron 0.77% (<0.05 a 1.59; $P = 0.073$) para el grupo RSG S/D, 0.19% (-0.66 a 1.03; $P = 0.961$) para el grupo RSG + furosemida, 0.87% (0.03 a 1.71; $P = 0.041$) para el grupo RSG +

hidroclorotiazida y 1.14% (0.29 a 1.98; P = 0.004) para el grupo RSG + espironolactona. Los cambios en la concentración total de Hb y albúmina sérica durante la fase de tratamiento diurético agudo de 7 días coincidieron con los cambios de Hct de manera consistente.

Al realizar múltiples comparaciones con diuréticos el Hct mostró una diferencia entre RSG + espironolactona y RSG + furosemida de 0.88% (95% CI 0.12 a 1.87%; P = 0.095), entre RSG + furosemida y RSG + hidroclorotiazida 0.74% (95% CI -0.28 a 1.75%; P = 0,205), y entre RSG + espironolactona y RSG + hidroclorotiazida de 0.14% (0.90 a 1.19%; P = 0.943). Para los cambios de LEC, las diferencias entre los grupos diuréticos fueron para RSG + espironolactona versus RSG + furosemida de -0.75 L/1.73m² (-1.52 a 0.03; P = 0.06), para RSG + hidroclorotiazida versus RSG + furosemida de -0.41 L/1.73m² (-1.20 a 0.38; P ≤ 0.433) y para RSG + espironolactona versus RSG + hidroclorotiazida de -0.33 L/1.73m² (0.15 a 0.48; P = 0.596).

Viswanathan 2013: Después de 4 semanas de tratamiento con RSG, el 70% de los 260 pacientes (n = 180) mostraron una disminución en el Hct de ≥1.5 puntos porcentuales.

Los niveles de Hct continuaron disminuyendo significativamente en el grupo de control con un cambio absoluto promedio 21.2 puntos porcentuales (de 20.3 a 22.2; P = 0.01) y en el grupo de espironolactona en 20.7 puntos porcentuales (20.1 a 21.4; P = 0.02), lo que sugiere una expansión continua del volumen de plasma. En contraste, no se produjeron cambios significativos con la amilorida.

El análisis entre grupos demostró que la amilorida fue superior al régimen de control para prevenir una mayor disminución del Hct, con una diferencia de Hct media de 1.27 puntos porcentuales (0.21–2.55; P = 0.04). En contraste, la espironolactona no fue superior al registro de control, con una diferencia de Hct media de 0.49 puntos porcentuales (20.79 a 1.77; P = 0.61).

Los cambios en los niveles de Hb concordaron con los cambios en el Hct y los niveles de Hb total disminuyeron solo en los grupos de placebo y espironolactona. Los niveles de albúmina sérica disminuyeron de 4.4 a 4.1 g/dl (P = 0.05) en el grupo de placebo; los cambios no fueron significativos en los grupos de amilorida (de 4.36 a 4.39 g/dl) y espironolactona (de 4.41 a 4.46 g/dl).

6.2.1.2 Disminución del volumen extracelular

Karalliedde 2006: Se asoció inversamente de manera significativa la disminución del Hct con los cambios en el volumen del líquido extracelular (LEC) ($r = -0.25$; $P < 0.01$). El agua corporal total (ACT) y el LEC aumentaron significativamente.

El LEC mostró la mayor reducción en el grupo RSG + espironolactona, con una diferencia de tratamiento media ajustada de $-1.00 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ (-1.81 a -0.19 ; $P = 0.010$), en comparación con el control. Los efectos medios en LEC para los otros grupos comparados con el control fueron de $-0.21 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ (-1.01 a 0.59 ; $P = 0.929$) para el retiro de RSG, $-0.14 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ (-0.95 a 0.67 ; $P = 0.982$) para RSG + furosemida, y $-0.47 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ (-1.29 a 0.36 ; $P = 0.463$) para RSG + hidroclorotiazida. El ACT se redujo en los tres grupos diuréticos.

El peso corporal después de la asignación al azar al tratamiento con diuréticos había aumentado en un promedio de 0.32 kg en el grupo de RSG-control. Se observaron reducciones medias en todos los otros grupos, y las diferencias de tratamiento de la media ajustada en el día 7 en relación con RSG-control fueron las siguientes: RSG + espironolactona -1.09 kg (-1.59 a -0.59 ; $P < 0.001$), RSG + hidroclorotiazida -1.00 kg (-1.50 a -0.50 ; $P < 0.001$), RSG + furosemida -0.83 kg (-1.33 a -0.32 ; $P < 0.001$), y RSG S/D -0.48 kg (-0.97 a 0.01 ; $P = 0.057$).

Viswanathan 2013: El volumen de pie y tobillo aumentó de 26 a 54 ml en los tres grupos. El aumento de 54 ml en el grupo placebo (desde 1149.7 a 1203.8 ml) fue el único cambio significativo. Los cambios en el volumen de pie y tobillo no difirieron significativamente entre los grupos diuréticos y el grupo control.

6.2.2 Resultados secundarios

6.2.2.1 Nivel de Hb A1c

Karalliedde 2006: La HbA1c basal fue comparable en pacientes con ($7.5 \pm 0.9\%$) y aquellos sin expansión de volumen ($7.3 \pm 0.9\%$) y mejoró de manera similar en aproximadamente 0.6% en ambos grupos con tratamiento con RSG.

Viswanathan 2013: La HbA1c mejoró de manera similar, de 0.8 a casi 1 punto porcentual en los tres grupos, sin diferencias significativas entre los grupos.

6.2.2.2 Función renal (creatinina, eTFG, albuminuria)

Karalliedde 2006 Todos los pacientes tenían nivel de creatinina sérica $>130 \mu\text{mol/L}$ fueron excluidos.

Viswanathan 2013: Todos los pacientes tenían niveles de creatinina sérica menores a 1.2 mg/dl y la creatinina sérica no cambió significativamente durante el ensayo.

6.2.2.3 Presión arterial sistólica y diastólica

Karalliedde 2006: Durante las 12 semanas de tratamiento con RSG, la presión arterial sistólica y diastólica se redujo de 139.0 mm/Hg (16.8) a 136.2 mm/Hg (16.3; $P < 0.004$) y de 81.9 mm/Hg a 79.7 mm/Hg (10.0; $P < 0.001$) respectivamente. Este cambio fue confirmado por medio de registros ambulatorios de presión arterial de 24 horas, en los cuales la presión arterial sistólica disminuyó de 130.5 mm/Hg (12.4) a 128.1 mm/Hg (11.0) y la presión arterial diastólica cayó de 75.6 mm/Hg (7.9) a 72.8 mm/Hg (7.50; $P < 0.005$ para ambos).

Viswanathan 2013: No se observaron cambios significativos en la presión arterial sistólica o diastólica durante y al final del estudio, no hubo diferencias significativas de presión arterial entre los tres grupos (grupo de espironolactona: presión arterial sistólica 118 mm/Hg y presión arterial diastólica 75 mm/Hg; grupo amilorida: presión arterial sistólica 117 mm/Hg y presión arterial diastólica 74 mm/Hg, en el grupo de control la presión arterial sistólica 120 mm/Hg y presión arterial diastólica 76 mm/Hg).

6.2.2.4 Lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos)

Karalliedde 2006: El 16% estaba en terapia hipolipemiente. Los autores no refieren cambios en la misma.

Viswanathan 2013: En la cohorte, el 18% de los pacientes estaban recibiendo terapia hipolipemiente. La distribución, el número, las dosis y los tipos de medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes no difirieron significativamente entre los tres grupos, los autores no refieren cambios en la misma.

6.2.2.5 Peso corporal

Karalliedde 2006: El peso aumentó en un promedio de 1.78 kg.

Viswanathan 2013: El peso aumentó de manera similar y significativa, de 2.5 a 3.1 kg, desde el inicio hasta el final del tratamiento en cada grupo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el peso ganado.

6.2.2.6 Muertes y eventos macrovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no mortal), eventos microvasculares (enfermedad renal nueva o que empeora, o retinopatía)

No se tiene información al respecto en ninguno de los estudios analizados.

6.2.3 Seguridad

6.2.3.1 Insuficiencia cardiaca

Karalliedde 2006: Los autores no mencionan casos de insuficiencia cardiaca.

Viswanathan 2013: Los autores no mencionan casos de insuficiencia cardiaca.

6.2.3.2 Hiperkalemia

Karalliedde 2006: El potasio sérico no mostró cambios.

Viswanathan 2013: Ningún paciente desarrolló hiperkalemia significativa (definida como un nivel de potasio sérico de > 6.0 mmol/L) durante la fase de tratamiento.

6.2.3.3 Hipoglucemia

Karalliedde 2006: Los autores no mencionan casos de hipoglucemia.

Viswanathan 2013: Los autores no mencionan casos de hipoglucemia.

6.2.3.4 Interrupción del tratamiento por eventos adversos

Karalliedde 2006 El cumplimiento con el tratamiento con RSG fue consistente, con un 86% de los pacientes que concluyeron la intervención. Los pacientes que no concluyeron fueron asignados aleatoriamente a la fase de tratamiento diurético: uno en el grupo RSG + espironolactona, dos en el grupo RSG + hidroclorotiazida y uno en el grupo RSG + furosemida se retiraron debido a una infección, mareo, pérdida de seguimiento y violación de protocolo, respectivamente.

Viswanathan 2013: Los autores no mencionan interrupción por efectos adversos.

6.3 Tiazolidinedionas y enfermedad renal crónica

En este apartado describen los resultados de la revisión sobre el segundo tópico “eficacia y seguridad de las TZD en pacientes con DM2 y ERC 3 y 4”.

Se consideró como punto de partida la revisión sistemática realizada por el grupo colaborativo Cochrane en 2018, ³⁹ que incluye en sus apartados las TZD. Los datos se presentan con la estructura establecida en la sección anterior, adecuando únicamente los puntos correspondientes a los resultados primarios de eficacia sobre los valores de HbA1C y glucemia en ayuno.

Se identificaron 74 estudios, de los cuales se incluyeron 7 que compararon TZD con placebo, seis de ellos fueron estudios paralelos y 1 estudio cruzado. En seis estudios se compararon PGZ con placebo (Abe 2007 ⁴⁰; Abe 2008 ⁴¹; Abe 2010 ⁴²; Jin 2007 ⁴³; Nakamura 2001 ⁴⁴; Pfutzner 2011 ⁴⁵) y en un estudio se comparó RSG con placebo (Wong 2005 ⁴⁶).

La mayoría de los participantes estaban recibiendo hemodiálisis (HD) pero un estudio incluyó personas con una eTFG de 15 a 59 ml/min/1.73 m² (Jin 2007).

Además, un estudio comparó glitazares (aleglitazar) con PGZ (AleNephro 2014 ⁴⁷) en personas con una eTFG 30 a < 60 ml/min/1.73 m². Se debe tener en cuenta que el desarrollo de aleglitazar fue detenido por Roche en 2013 debido a preocupaciones sobre su seguridad y eficacia (ALECARDIO 2013 ⁴⁸).

Estudios excluidos

Se excluyeron artículos por las siguientes razones:

Población de estudio errónea, información inadecuada (datos para personas con un eTFG < 60 ml/min/1.73 m² que no estaba disponible por los autores), intervención incorrecta o no hay resultados relevantes.

6.3.1 Resultados primarios

6.3.1.1 HbA1c

AleNephro 2014 comparó aleglitazar con PGZ (302 participantes) en personas con un eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73m². En este estudio, aleglitazar generó poca o ninguna diferencia con HbA1c en comparación con PGZ (DM 0.09%, -0.19 a 0.37).

6.3.1.2 Glucemia en ayunas

En personas con ERC en estadio 3 (60 participantes), después de 12 meses, Jin 2007 informó que el tratamiento con PGZ-losartán produjo una mayor tasa de disminución para los valores de glucosa plasmática en ayuno en comparación con el tratamiento con losartán solo (cambio después de 12 meses $-22.7 \pm 6.9\%$ para PGZ-losartán en comparación con $-15.1 \pm 6.3\%$ para losartán solo; $P < 0.01$). En la etapa 4 de la ERC, se informó que esta combinación de fármacos tuvo poco o ningún efecto sobre la glucosa plasmática en ayuno después de 12 meses en comparación con el tratamiento con un solo fármaco ($-22.9 \pm 8.9\%$ versus $-17.6 \pm 5.9\%$; $P = 0.07$).

AleNephro 2014 comparó aleglitazar con PGZ (302 participantes) en personas con un eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m². Este estudio informó que aleglitazar tuvo poco o ningún efecto sobre la glucosa plasmática en ayuno en comparación con la PGZ (MD -0.32 mmol/L, -0.91 a 0.27).

6.3.2 Resultados secundarios

6.3.2.1 Función renal (creatinina, eTFG, albuminuria)

La mayoría de los estudios incluyeron personas que tenían ERCT y que estaban en diálisis por lo que se informa que la cuantificación de la eTFG, creatinina y albuminuria no tenían sentido (Abe 2007 (PGZ); Abe 2008 (PGZ); Abe 2010 (PGZ); Nakamura 2001 (PGZ); Pfutzner 2011 (PGZ); Wong 2005 (RSG)).

Jin 2007 (60 participantes) comparó la PGZ agregada a losartán con solo el losartán en personas con un eTFG de < 60 a 15 a ml/min/1.73 m². Se informó que la PGZ más losartán reduce la creatinina sérica más que el losartán solo en la etapa 3 y 4 de la ERC. Se informó que la eTFG disminuyó de manera más evidente y significativa en aquellos con solo losartán en comparación con PGZ más losartán. En las personas con ERC en estadio 3 se informó que el cambio medio en la proteinuria fue significativamente mayor después del tratamiento con PGZ más

losartán en comparación con el losartán solo a los 12 meses (-50.0 versus -26.2 g/L; $P < 0.001$, respectivamente). En las personas con ERC en estadio 4 se informó que el cambio en la proteinuria a los 12 meses fue significativamente mayor después del tratamiento con PGZ más losartán que con losartán solo (-44.7 versus -28.0 g/L; $P < 0.001$).

AleNephro 2014 (302 participantes) comparó aleglitazar con PGZ en personas con un eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73m². Se informó una reducción en la eTFG media desde el inicio en el grupo de aleglitazar en la semana 2 y se estabilizó después de 8 semanas, volviendo al inicio después de la interrupción del tratamiento. El cambio medio de la eTFG al final del tratamiento con aleglitazar fue de -15.0% (-19.1 a -10.8) versus -5.4% (-9.6 a -1.2) con PGZ. La diferencia de tratamiento en eTFG al final del seguimiento fue del 0.77% (-4.5 a 6.0; $P = 0.77$).

Se informó que el aleglitazar redujo la albuminuria al final del tratamiento a 35.0% (-46.8 a -20.5) en comparación con el 29.4% con PGZ (-42.4 a -13.4). Además, Aleglitazar redujo la albuminuria al final del seguimiento al 19.8% (-36.3 a 0.9) en comparación con el 18.2% con PGZ (-35.3 a 3.3).

6.3.2.2 Presión arterial sistólica y diastólica

Jin 2007 (60 participantes; eTFG 15 a 59 ml/min /1.73 m²) informó poca o ninguna diferencia en la presión arterial entre la PGZ y el grupo control.

AleNephro 2014 comparó aleglitazar con PGZ (302 participantes) en personas con un eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m².

6.3.2.3 Lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos)

En las personas que reciben HD y diálisis peritoneal, las TZDs pueden tener poco o ningún efecto sobre el colesterol total (DM 0.60 mmol/L; -0.02 a 1.23), en comparación con el placebo (2 estudios; 72 participantes, Pfutzner 2011; Wong 2005). Es incierto si las TZDs tienen algún efecto sobre el colesterol HDL (DM 0.07 mmol/L; -0.25 a 0.40), colesterol LDL (MD 0.39 mmol/L; 0.60 a 1.39) y niveles de triglicéridos, (DM -0.34 mmol/L; -2.99 a 2.30) en comparación con el placebo (2 estudios; 72 participantes, Pfutzner 2011; Wong 2005).

En personas con una eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m², AleNephro 2014 (302 participantes) informaron que el aleglitazar redujo el colesterol LDL -7.3% (-13.2 a -1.0) mientras que la PGZ no (-0.3%; -6.8 a 6.6). Aleglitazar produjo un aumento mayor en el HDL (22.0%; 17.4 a 26.6) en comparación con la PGZ (11.6%; 6.9 al 16.3%) y una mayor reducción en los triglicéridos (-33.6%; -41.1 a -26.1%) en comparación con PGZ (-14.1%; -21.7 a -6.5).

6.3.2.4 Peso corporal

En 3 estudios (un total de 110 participantes), la PGZ no produce un aumento significativo del peso seco en comparación con el placebo en personas que reciben HD (Abe 2007; Abe 2008; Pfutzner 2011) o un aumento significativo del peso corporal en comparación con el placebo en personas con una eTFG de 15 a < 60 ml/min/1.73 m² (Jin 2007: 60 participantes). A la inversa, la RSG produce un aumento de peso mayor (media ± DE) en comparación con el placebo (2.0% ± 5.6% versus -0.8% ± 4.4%; P = 0.049) (Wong 2005: 52 participantes).

En personas con una eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m² (302 participantes), AleNephro 2014 informó que el aleglitzar mostró un aumento de peso similar (DM 2.4 kg; 1.6 a 3.2) a la PGZ (DM 2.5 kg; 1.7 a 3.3).

6.3.2.5 Muerte (todas las causas)

En las personas que recibieron diálisis peritoneal, Wong 2005 informó que la RSG hizo poca o ninguna diferencia en el riesgo de muerte en comparación con el placebo (RR 0.50; 0.05 a 5.18; P = 0.56; 52 participantes).

Las personas con una eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m² AleNephro 2014 (302 participantes) informaron que aleglitzar tuvo poco o ningún efecto sobre el riesgo de muerte en comparación con la PGZ (RR 1.02, 0.21 a 4.97; P = 0.98; 302 participantes).

6.3.2.6 Otras comparaciones

En las personas con una tasa de eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m² (AleNephro 2014: 302 participantes), se informó que aleglitzar tuvo poco o ningún efecto sobre el riesgo de muerte cardiovascular (RR 1.02, 0.15 a 7.15; P = 0.98), infarto de miocardio (RR 0.34; 0.01 a 8.28; P = 0.51) o accidente cerebrovascular (RR 0.34; 0.01 a 8.28; P = 0.51) comparado con PGZ.

6.3.2.7 Seguridad

En las personas que recibieron HD (70 participantes) no se sabe si la PGZ tiene un efecto sobre el riesgo de hipoglucemia (RR 0.95; 0.15 a 6.08) en comparación con las que no recibieron PGZ/placebo (2 estudios, 70 participantes) (Abe 2007; Pfutzner 2011).

En un estudio que recibieron PGZ o placebo no se informaron episodios de hipoglucemia en ninguno de los grupos (Abe 2007: 31 participantes).

En personas con una eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m² (302 participantes), AleNephro 2014 informó que aleglitzar tuvo poco o ningún efecto sobre el riesgo de hipoglucemia (RR 1.34; 0.81 a 2.23; P = 0.25) en comparación con la PGZ.

6.3.2.8 Interrupción del tratamiento por eventos adversos

Abe 2010 (63 participantes) comparó PGZ con ningún tratamiento en personas con HD y no informó que nadie se retiró de la terapia de PGZ por un evento adverso.

6.3.2.9 Insuficiencia cardiaca

En las personas con una eTFG < 60 ml/min/1.73 m², incluidas las de HD, no se sabe si las TZDs tienen algún efecto sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 0.34; 0.01 a 8.13) en comparación con grupo de control que no recibió TZDs (2 estudios, 123 participantes), Abe 2010 y Jin 2007.

6.3.2.10 Edema periférico

En las personas con HD, no se sabe si la PGZ tiene un efecto sobre el riesgo de edema periférico (RR 3.05, 0.33 a 28.32), en comparación con el grupo control que no toma PGZ (3 estudios, 134 participantes; Abe 2007; Abe 2008; Abe 2010).

6.3.2.11 Sobrecarga de fluidos

En personas en HD (Abe 2007; Abe 2008) (71 participantes) que recibieron PGZ y en personas en diálisis peritoneal que recibieron RSG (Wong 2005) (52 participantes) no hubo episodios de sobrecarga de líquidos.

6.3.2.12 Fracturas

En las personas con HD que recibieron PGZ (Abe 2008: 40 participantes), no se informaron fracturas.

6.3.2.13 Insuficiencia hepática

En las personas con HD que recibieron PGZ (Abe 2007; Abe 2008; Abe 2010) y en las personas con diálisis peritoneal que recibieron RSG (Wong 2005), no hubo

episodios de insuficiencia hepática (186 participantes). Además, en un estudio que comparó PGZ con placebo en personas con una eTFG de 15 a < 60 ml/min/1.73 m² (Jin 2007: 60 participantes) las concentraciones de aspartato aminotransferasa aumentaron ligeramente después de seis meses en cinco personas (1 con estadio 3 y 4 con ERC en estadio 4 tratados con PGZ). Estas concentraciones posteriormente vuelven a valores normales sin tratamiento específico.

AleNephro 2014 informó en personas con una eTFG de 30 a < 60 ml/min/1.73 m² (302 participantes), aleglitazar tuvo poco o ningún efecto sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 9.12; 0.50 a 167.92; p = 0.14), edema periférico (RR 0.61, 0.36 a 1.05; P = 0.07), fractura (RR 1.53, 0.26 a 9.03; P = 0.64) y malignidad (RR 3,06; 0.32 a 29.09; P = 0.33) en comparación con el placebo.

6.4 POSIBLES SESGOS EN EL PROCESO DE REVISIÓN

Una debilidad potencial es que, a pesar de una búsqueda exhaustiva a través de bases de datos apropiadas, no podemos excluir la posibilidad de que los estudios con resultados negativos permanezcan sin publicar.

7 DISCUSIÓN

La expansión volumétrica asociada al uso de TZD implica una disminución del Hct mayor al 0.5%, esto basado en un reporte de 344 pacientes con DM2 cuya reducción en el valor de Hct ($\geq 0.5\%$) estuvo acompañada por la disminución significativa en los valores de Hb y concentración de albúmina sérica, concomitante con estos cambios, se presentó aumento del agua corporal total y el líquido extracelular (medido por bioimpedancia), confirmando la expansión del volumen. Por lo anterior se consideró como el resultado primario de eficacia el aumento del valor Hct.⁴⁹ Con respecto a los cambios en el agua corporal total se documentó una reducción del 20 al 80% respecto al aumento registrado inicialmente, esto dependiente del tipo de diurético, con mayor valor en el grupo de espironolactona. Los flujos urinarios aumentaron con respecto al valor inicial entre 200 a 400 ml en 24 h; con estas cifras no se reportó un cambio en la tensión arterial ni en los niveles de sodio o potasio.

El tiempo de administración utilizado en ambos estudios (Karalliedde 2006³⁷, Viswanathan 2013³⁸) se basa en reportes que sitúan los datos de retención hidrosalina relacionados a la TZD después de 12 semanas tratamiento, considerándolo así un efecto temprano.⁴⁹

El porcentaje de pacientes que pueden presentar retención hidrosalina relacionada a TZD se ha cuantificado entre 10 al 20% (basado en edema clínico), sin embargo, en los artículos que utilizan la disminución del Hct como marcador de expansión volumétrica el porcentaje de casos aumenta considerablemente, en los estudios antes referidos que toman como base este último criterio se reporta un porcentaje del 68 al 75%; es conveniente mencionar que el aumento de peso promedio esperado es de alrededor de 1 a 3 kg, lo que no implica una alteración clínica significativa que comprometa la seguridad de los pacientes al ingerir glitazonas.^{37,49}

Explorando otros efectos asociados a la retención hidrosalina relacionado al uso de TZD se ha informado la insuficiencia cardíaca; los estudios analizados en la presente revisión carecen de una conclusión al respecto, sin embargo el consenso realizado en 2003 y 2008 por la American Heart Association y la American Diabetic Association recomienda evitar las TZD en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio III y IV de la New York Heart Association (NYHA); también recomiendan que la terapia con TZD se inicie a dosis bajas y que se aumente y controle lentamente en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en estadios NYHA I y II, aquellos con fracciones de eyección deprimidas ($<40\%$) y uno o más factores de riesgo cardíaco sin enfermedad cardíaca.⁵⁰

En cuanto a medidas adicionales de seguridad para el manejo del fármaco como una titulación lenta de la dosis no ha tenido resultados efectivos; se conoce que la insuficiencia cardíaca es un efecto reportado varios meses después del inicio de las TZD por lo que los pacientes poseen un margen de seguridad a este respecto. La recomendación actual implica enfocarse en supervisión clínica y un manejo

oportuno a base diuréticos.⁵¹ Es conveniente mencionar que la información incierta en el paquete de PGZ advierte contra el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca únicamente en estadio III y IV de la NYHA.⁵²

En los valores de laboratorio no se reportaron modificaciones significativas en los niveles de sodio y potasio; una consideración especial en los niveles de potasio lo tiene el grupo tratado con espironolactona, debido a que el mecanismo de acción implica un antagonismo de los receptores de aldosterona lo que podría causar una hiperkalemia; se conoce además que la elevación de potasio es más probable que se desarrolle en pacientes tratados con un diurético ahorrador de potasio que también tengan un eTFG reducida (especialmente en ancianos), en aquellos que concomitante con TZD reciban cualquiera de los siguientes: suplementos o sustitutos de la sal (60 mmol/15 ml), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o analgésicos no esteroideos;⁵³ por este motivo podría presentarse un incremento moderado en el potasio sérico al incluir pacientes con ERC 3 y 4.

En concordancia con la disminución de la retención hidrosalina las concentraciones plasmáticas de aldosterona disminuyeron y las de BNP aumentaron al término del tratamiento diurético en relación con el inicio de este.⁵⁴ En cuanto al valor de la presión arterial existió una disminución estadísticamente significativa para los valores sistólicos y diastólicos, los cuales oscilaron de 3 a 5 mm/Hg y 2 a 3 mm/Hg respectivamente, pero que no representan alguna alteración hemodinámica significativa o de riesgo para los pacientes.

De acuerdo a la información recolectada, para el 33 al 38% de los pacientes se realizó el ajuste de la dosis de diurético con respecto al nivel inicial, con el objetivo adecuar los flujos urinarios;³⁷ con base a lo anterior se puede esperar que el porcentaje de ajustes al diurético posterior a la dosis inicial sea mayor en pacientes con ERC, debido a que las dosis terapéuticas de diurético tienden a incrementarse al disminuir la eTFG. En la literatura se conoce que los diuréticos de asa son generalmente los fármacos de elección en pacientes con ERC, por lo que se puede esperar un efecto mayor de este fármaco al encontrado en los estudios revisados. En lo concerniente a los diuréticos de tipo tiazídico se reporta su uso únicamente en pacientes con ERC leve, ya que la respuesta en pacientes con un eTFG < 50 ml/min/1.73 m² es menor que la observada con un diurético de asa; se requieren dosis más altas de diuréticos de tipo tiazida en pacientes con ERC que en aquellos con función renal normal, ya que estos fármacos deben alcanzar el lumen de nefrona para ser eficaces, por lo tanto, la mayoría de los casos de pacientes con ERC de moderada a grave que no responden a un diurético de tipo tiazida se atribuye a la subdosificación y no a la resistencia; para la hidroclorotiazida se requeriría una dosis de 50-100 mg (ERC moderada) o 100-200 mg (ERC grave) para una respuesta diurética representativa, un punto adicional es que incluso si los diuréticos de tipo tiazida se dosifican correctamente para el nivel de la función renal, su uso es limitado ya que tienen una potencia baja y una curva de dosis-respuesta plana.⁵⁵

Los pacientes con DM2 y ERC tienen un riesgo particularmente alto de ECV. Se ha descrito un incremento del riesgo relativo ajustado para mortalidad por todas las causas incluyendo ECV de aproximadamente 30% al comparar los individuos con ERC y los que tienen función renal preservada.⁵⁶

De los escasos estudios de intervención documentados en relación con ECV en pacientes con DM2 y ERC destaca el PROACTIVE, (PROspective PioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events, siglas en ingles) el cual no reunió criterios para incluirlo en esta revisión, sin embargo es conveniente mencionarlo en la discusión por los resultados obtenidos, debido a que se incluyó la relación entre la ERC y la ECV incidente en una población de pacientes con DM2 y enfermedad macrovascular documentada, así como los efectos del tratamiento con PGZ en la ECV recurrente. En los resultados destaca que un número mayor de pacientes con ERC alcanzaron el punto final primario compuesto (mortalidad por todas las causas) como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica coronaria/carótida, revascularización de la pierna o amputación por encima del tobillo que los pacientes sin ERC (27.5% vs 19.6%; $P < 0.0001$). Además, los pacientes con ERC mostraron más probabilidades de alcanzar un punto final compuesto secundario (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio y ECV), y los pacientes con ERC y tratados con PGZ menos probabilidades de alcanzar el punto final secundario (índice de riesgo 0.66; 0.45 a 0.98), pero esta asociación no se observó entre los pacientes con mejor función renal; asimismo se presentó una menor disminución en el valor de glucosa plasmática en ayuno con PGZ. De tal forma se concluyó que los pacientes con ERC tratados con PGZ presentaron menos probabilidades de alcanzar un punto final compuesto de muerte por todas las causas, independientemente de la gravedad de la insuficiencia renal.³⁴

Al resolver la retención salina asociada a TZD se espera que un número mayor de pacientes pueda continuar con la administración estas moléculas y disponer de un fármaco con altas posibilidades de otorgar un beneficio cardiovascular agregado, ya que la DM2 es una enfermedad metabólica no limitada a niveles de glucosa. Una contribución adicional es el papel de las TZD en el estado inflamatorio, en este escenario los pacientes con DM2 tratados con PGZ presentan mejora de la disfunción endotelial, que es independiente de su acción metabólica.^{57,58} En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego se encontró que después de seis meses los pacientes en tratamiento con PGZ tenía una función endotelial coronaria significativamente mejor que el grupo control, lo que apoya considerablemente su indicación junto al diurético para el tratamiento de pacientes con alto riesgo cardiovascular como lo son DM2 y ERC.⁵⁹

8 PERSPECTIVAS

Con un mayor conocimiento de la fisiopatología de la DM2 resulta imperante el abordaje de tratar la enfermedad y modificar su curso, y no solo limitarse a la reducción de los niveles de la glucosa plasmática. El abordaje podría lograrse incidiendo en los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 llamados por DeFronzo⁶⁰ el octeto ominoso: 1) deterioro de la función de las células β , 2) secreción inadecuada de glucagón, 3) metabolismo alterado de los adipocitos, 4) aumento de la producción hepática de glucosa, 5) disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina, 6) alteración de la secreción/acción hormonal de incretina, 7) aumento de la reabsorción de glucosa renal y 8) resistencia del sistema nervioso central al efecto anoréxico de la insulina son los principales defectos que conducen a la DM2.

La PGZ mejora el metabolismo de los linfocitos, tiene un efecto protector directo e indirecto sobre las células β , mejora la captación de glucosa dependiente de la insulina y ayuda a contener la producción de glucosa hepática. Por lo tanto, de forma directa o indirecta afecta positivamente a cuatro de los ocho mecanismos principales que se consideran responsables de la aparición y progresión de la DM2. Adicionalmente un agente antidiabético ideal debería tener un impacto positivo en el riesgo de ECV, la PGZ cuenta con un estudio clínico diseñado específicamente para este fin (estudio PROactive), que documentó una disminución en el riesgo cardiovascular independiente del control de la glucosa.

A pesar de que las TZDs poseen ventajas, algunos clínicos son escépticos a los beneficios, otros tienen inquietudes persistentes de su seguridad, señalando la posibilidad de que estos agentes promuevan la retención de líquidos y aumenten el riesgo de insuficiencia cardíaca.

La revisión sistemática realizada documenta que los diuréticos son medios efectivos para revertir la retención de líquidos inducida por TZDs. La patogénesis clave para el desarrollo de insuficiencia cardíaca relacionada a TZD implica una retención de líquidos, a este respecto se analizaron las intervenciones para el control glucémico con TZDs realizadas en pacientes con ERC por tener una mayor probabilidad de manifestar datos de retención hídrica, sin embargo, no se encontró un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca.

Finalmente, en los últimos años el costo de las TZD ha disminuido considerablemente, por lo que el aspecto económico no es una limitante para su uso; esperamos que la presente revisión contribuya a disminuir el escepticismo en la prescripción de TZD que conduzca a aumentar el uso de un fármaco con alto potencial antidiabético y no solo hipoglucemiante.

9 CONCLUSIONES

No existen estudios clínicos de la utilización de diuréticos para el manejo de retención hidrosalina relacionada al uso de TZDs en pacientes con ERC.

Se han documentado resultados efectivos con el uso de diuréticos para el manejo de la retención hidrosalina inducida por TZDs en pacientes sin ERC.

La evidencia del uso actual de las TZDs en la DM2 y la ERC es de certeza limitada, en comparación con el placebo, es incierto si las glitazonas tienen efecto sobre la HbA1c, glucosa plasmática en ayuno, muerte (todas las causas), insuficiencia cardíaca, peso, retención hidrosalina y riesgo de hipoglucemia.

Se requieren más estudios de alta calidad que conduzcan a conclusiones sobre su eficacia y seguridad que permitan guiar la elección terapéutica con TZDs en pacientes con DM2 y ERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Bull. World Health Organ.* **87**, 646–646 (2009).
2. *Diabetes Atlas De La Fid.* © International Diabetes Federation (2017).
3. Reenders, K., de Nobel, E., van den Hoogen, H. J., Rutten, G. E. & van Weel, C. Diabetes and its long-term complications in general practice: a survey in a well-defined population. *Fam. Pract.* **10**, 169–72 (1993).
4. Tuttle, K. R. *et al.* Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference. *Am. J. Kidney Dis.* **64**, 510–533 (2014).
5. Stanton, R. C. Frontiers in diabetic kidney disease: Introduction. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, S1–S2 (2014).
6. Trial, C. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* **47**, 1703–1720 (1995).
7. Shichiri, M., Kishikawa, H., Ohkubo, Y. & Wake, N. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients. **23**, 1–13 (2014).
8. Zoungas, S. *et al.* Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **5**, 431–437 (2017).
9. Meyers, J. L., Candrilli, S. D. & Kovacs, B. Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment in a Large Outpatient Electronic Medical Records Database: Rates of Diagnosis and Antihyperglycemic Medication Dose Adjustment. *Postgrad. Med.* **123**, 133–143 (2011).
10. Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N. & Richards, C. L. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2002–2012 (2011).
11. Budde, K. *et al.* The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **55**, 368–74 (2003).
12. Yki-Järvinen, H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1106–1118 (2004).
13. Lehmann, J. M. *et al.* An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.* **270**, 12953–6 (1995).
14. Lalloyer, F. & Staels, B. Fibrates, Glitazones, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30**, 894–899 (2010).
15. Medina-Gomez, G., Gray, S. & Vidal-Puig, A. Adipogenesis and lipotoxicity: role of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and PPAR γ coactivator-1 (PGC1). *Public Health Nutr.* **10**, 1132–7 (2007).
16. Sauer, S. Ligands for the Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. *Trends Pharmacol. Sci.* **36**, 688–704 (2015).
17. Schernthaner, G. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non-traditional atherosclerotic risk factors. *Int. J. Clin. Pract.* **63**, 912–929 (2009).
18. Abbas, A., Blandon, J., Rude, J., Elfar, A. & Mukherjee, D. PPAR- γ agonist in

- treatment of diabetes: cardiovascular safety considerations. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **10**, 124–34 (2012).
19. Bourg, C. A. & Phillips, B. B. Rosiglitazone, Myocardial Ischemic Risk, and Recent Regulatory Actions. *Ann. Pharmacother.* **46**, 282–289 (2012).
 20. Berlie, H. D., Kalus, J. S. & Jaber, L. A. Thiazolidinediones and the risk of edema: A meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **76**, 279–289 (2007).
 21. Hong, G. *et al.* PPAR γ activation enhances cell surface ENaC α via up-regulation of SGK1 in human collecting duct cells. *FASEB J.* **17**, 1966–8 (2003).
 22. Staruschenko, A., Pavlov, T. S. & Imig, J. D. Regulation of ENaC-mediated sodium reabsorption by peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res.* **2010**, (2010).
 23. Song, J., Knepper, M., Hu, X. & Verbalis, J. Rosiglitazone activates renal sodium-and water-reabsorptive pathways and lowers blood pressure in normal rats. *Pharmacol.* **308**, 426–433 (2004).
 24. Zanchi, A. *et al.* Effects of the peroxisomal proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone on renal and hormonal responses to salt in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1140–1145 (2004).
 25. Guan, Y. F. *et al.* Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat. Med.* **11**, 861–866 (2005).
 26. Chifflet, S. & Hernandez, J. A. The Epithelial Sodium Channel and the Processes of Wound Healing. *Biomed Res. Int.* **2016**, 1–14 (2016).
 27. Pao, A. C. SGK regulation of renal sodium transport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **21**, 534–540 (2012).
 28. Guan, Y. *et al.* Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat. Med.* **11**, 861–866 (2005).
 29. Zhang, H. *et al.* Collecting duct-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor γ blocks thiazolidinedione-induced fluid retention. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 9406–9411 (2005).
 30. Fu, Y. *et al.* PPAR γ agonist-induced fluid retention depends on α ENaC expression in connecting tubules. *Nephron* **129**, 68–74 (2015).
 31. Xu, J. *et al.* Fluid Retention Caused by Rosiglitazone Is Related to Increases in AQP2 and α ENaC Membrane Expression. **2017**, (2017).
 32. Sinagra, T. *et al.* Reversible inhibition of vasoconstriction by thiazolidinediones related to PI3K/Akt inhibition in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Pharmacol.* **85**, 551–559 (2013).
 33. Naruse, K. *et al.* Activation of vascular protein kinase C- β inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance. *Diabetes* **55**, 691–8 (2006).
 34. Schneider, C. A. *et al.* Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 182–187 (2008).
 35. Moen, M. F. *et al.* Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**, 1121–1127 (2009).
 36. S, C. *et al.* Prevention and management of chronic kidney disease in type 2

- diabetes. *Nephrology* **15**, S162–S194 (2010).
37. Karalliedde, J. *et al.* Effect of Various Diuretic Treatments on Rosiglitazone-Induced Fluid Retention. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 3482–3490 (2006).
 38. Viswanathan, V. *et al.* Effect of spironolactone and amiloride on thiazolidinedione-induced fluid retention in South Indian patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 225–232 (2013).
 39. Lo, C. *et al.* Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018). doi:10.1002/14651858.CD011798.pub2
 40. Abe, M., Kikuchi, F., Kaizu, K. & Matsumoto, K. Combination therapy of pioglitazone with voglibose improves glycemic control safely and rapidly in Japanese type 2-diabetic patients on hemodialysis. *Clin. Nephrol.* **68**, 287–94 (2007).
 41. Abe, M., Okada, K., Kikuchi, F. & Matsumoto, K. Clinical investigation of the effects of pioglitazone on the improvement of insulin resistance and blood pressure in type 2-diabetic patients undergoing hemodialysis. *Clin. Nephrol.* **70**, 220–8 (2008).
 42. Abe, M. *et al.* Clinical effectiveness and safety evaluation of long-term pioglitazone treatment for erythropoietin responsiveness and insulin resistance in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *Expert Opin. Pharmacother.* **11**, 1611–1620 (2010).
 43. Jin, H. M. & Pan, Y. Angiotensin type-1 receptor blockade with losartan increases insulin sensitivity and improves glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**, 1943–1949 (2007).
 44. Nakamura, T. *et al.* Effect of pioglitazone on dyslipidemia in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Ren. Fail.* **23**, 863–4 (2001).
 45. Pfutzner AH, Schondorf T, Dikta G, Krajewski V, Fuchs W, Forst T, *et al.* Use of Pioglitazone vs. Placebo in Addition to Standard Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Requiring Hemodialysis Treatment | American Diabetes Association. *Diabetes* 60(Suppl 1):A315–6 (2011). Available at: <https://professional.diabetes.org/abstract/use-pioglitazone-vs-placebo-addition-standard-insulin-treatment-patients-type-2-diabetes>. (Accessed: 4th November 2018)
 46. Wong, T. Y.-H. *et al.* Rosiglitazone Reduces Insulin Requirement and C-Reactive Protein Levels in Type 2 Diabetic Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **46**, 713–719 (2005).
 47. Ruilope, L. *et al.* Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor- α/γ agonist aleglitazar on renal function in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes: A Phase IIb, randomized study. *BMC Nephrol.* **15**, 1–13 (2014).
 48. Nainggolan L. ALECARDIO aleglitazar trial halted for safety. *Medscape: News and Perspective*: www.medscape.com/viewarticle/79330 July 10 (2013). Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/793304>. (Accessed: 4th November 2018)
 49. Karalliedde J, Hider A, Donaldson J, Stewart M, V. G. Abstracts. *Diabetologia* **48**, A281 (2005).

50. Nesto, R. W. *et al.* Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* **27**, 256–63 (2004).
51. Singh, S., Loke, Y. K. & Furberg, C. D. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* **30**, 2148–53 (2007).
52. *ACTOS™ (Pioglitazone Hydrochloride) Tablets.*
53. Sica, D. A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr. Heart Fail. Rep.* **2**, 65–71 (2005).
54. Rozansky, D. J. The Role of Aldosterone in Renal Sodium Transport. (2006). doi:10.1016/j.semnephrol.2005.09.008
55. Wollam, G. L., Tarazi, R. C., Bravo, E. L. & Dustan, H. P. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am. J. Med.* **72**, 929–38 (1982).
56. Shlipak, M. G., Smith, G. L., Rathore, S. S., Massie, B. M. & Krumholz, H. M. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 2195–2203 (2004).
57. Martens, F. M. A. C., Visseren, F. L. J., de Koning, E. J. P. & Rabelink, T. J. Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **46**, 773–8 (2005).
58. Forst, T. *et al.* Influence of Glucose Control and Improvement of Insulin Resistance on Microvascular Blood Flow and Endothelial Function in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Microcirculation* **12**, 543–550 (2005).
59. Wöhrle, J. *et al.* Impact of pioglitazone on coronary endothelial function in non-diabetic patients with coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol.* **97**, 726–733 (2008).
60. DeFronzo, R. A., Eldor, R. & Abdul-Ghani, M. Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **36**, S127–S138 (2013).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

A. Karalliedde 2006³⁷

Métodos

- Diseño del estudio: Estudio de prueba abierta, aleatorizado, de grupos paralelos, de prueba de concepto.
- Marco de tiempo del estudio: no informado.
- Duración del seguimiento: Los pacientes elegibles continuaron con sus agentes antidiabéticos establecidos durante un período de 2 semanas, luego de lo cual se agregó RSG durante 12 semanas. Al finalizar el tratamiento con RSG, los pacientes que lograron una reducción absoluta de Hct de 0.5% o más fueron asignados al azar a uno de los cinco grupos de tratamiento durante 7 días.

Participantes

- País: Reino Unido.
- Ajuste: Multicéntrico.
- Criterios de inclusión: Todos los pacientes tenían entre 35 y 80 años en el momento de la selección, y las pacientes mujeres tenían que ser posmenopáusicas. Los pacientes debían tener una glucosa plasmática en ayunas estable de ≥ 7.0 y < 12.0 mmol/l con HbA1c $< 10\%$ en el tratamiento establecido de sulfonilurea o sulfonilurea + metformina durante al menos 2 meses. La adición de RSG a los tratamientos que incluyen sulfonilurea es más probable que cause la expansión del volumen del plasma.
- Número: 260 cumplieron con el criterio de asignación al azar y se asignaron a los cinco brazos de la fase de tratamiento diurético agudo en la misma proporción que para el cálculo del tamaño de muestra original.
- Edad media : 60.6 años (rango 35 a 80 años).
- Criterios de exclusión: uso de más de dos agentes antidiabéticos orales concomitantes distintos de sulfonilurea o sulfonilurea + metformina y uso actual de insulina. Los pacientes que actualmente estaban recibiendo algún medicamento diurético y los que habían empezado el mes anterior a medicamentos que podrían afectar el balance de sodio (por ejemplo, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la Cox-2, β bloqueadores, antagonistas del Ca^{+}) también fueron excluidos. Otros criterios de exclusión fueron el tratamiento con glucocorticoides sistémico actual, un nivel de péptido C en ayunas de < 0.5 nmol/L y la exposición o hipersensibilidad previa a una TZD, presión arterial sistólica > 170 mm/Hg o presión arterial diastólica > 100 mm/Hg, historial de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase I a IV), albúmina sérica $> 10\%$ fuera del rango normal, concentración de Hb < 11 g/dL para hombres o < 10 g/dl para mujeres y un nivel de creatinina sérica de > 130 μ mol/L fueron criterios de exclusión adicionales.

Intervenciones

- Los pacientes elegibles continuaron con sus agentes antidiabéticos establecidos durante un período de 2 semanas, luego de lo cual se agregó RSG 4 mg dos veces al día durante 12 semanas. Al finalizar el tratamiento con RSG, los pacientes que lograron una reducción absoluta de Hct de 0.5% o más fueron asignados al azar a uno de los cinco grupos de tratamiento. En tres grupos de tratamiento, se continuó con la RSG además de uno de los tres diuréticos (40 mg/d furosemida, 25 mg/d de hidroclorotiazida o 50 mg/d espironolactona) durante 7 días; en el cuarto brazo, se retiró RSG (grupo RSG S/D), y en el quinto brazo, se continuó con RSG sin diurético (RSG-control). La corta duración del tratamiento diurético y el programa de actualización rápida se eligieron en el contexto de un estudio de prueba de concepto diseñado para identificar una intervención que bajo ciertas condiciones clínicas tendría que actuar con prontitud.
- La asignación al azar se estratificó según el género y los medicamentos antidiabéticos de fondo para garantizar diferencias mínimas entre los grupos. Los brazos no diuréticos se cegaron al tratamiento con RSG y a los pacientes del grupo RSG S/D se les administró un placebo.

Resultados

El punto final primario fue el efecto de la terapia diurética o el retiro de RSG en el cambio de Hct.

B. Viswanathan 2013³⁸

Métodos

- Diseño del estudio: Estudio abierto aleatorizado controlado con placebo de grupos paralelos.
- Período de reclutamiento: El estudio se realizó entre febrero de 2007 y junio de 2010.
- Duración del seguimiento: Posterior a un período de ejecución de 4 semanas con RSG, se asignó aleatoriamente a RSG + espironolactona, RSG + amilorida, una vez al día o RSG + placebo durante 24 semanas

Participantes

- País: Chennai, sur de la India.
- Ajuste: Dos centros.
- Criterios de inclusión: Los pacientes con DM2 conocida (definida por los criterios de la Asociación Americana de Diabetes) que recibieron una terapia antidiabética de fondo estable fueron elegibles para el estudio. Los pacientes elegibles tenían entre 30 y 80 años y las pacientes mujeres tenían que ser posmenopáusicas. Todos los pacientes debían tener un nivel de glucosa en plasma en ayunas de ≥ 126 mg / dl y < 216 mg / dl, con un nivel de HbA1c $> 7\%$, mientras recibían dosis estables de sulfonilurea o sulfonilurea + metformina por al menos 2 meses o mientras se trata solo con dieta.
- Número: 180 pacientes del sur de la India con DM2.
- Edad media: 47.8 años (rango 30–80 años).
- Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión incluyeron el uso de más de dos agentes antidiabéticos orales concomitantes o el uso actual de insulina. Los pacientes que actualmente estaban recibiendo algún medicamento diurético y los que habían comenzado a tomar otros medicamentos que podrían afectar el balance de sodio (por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, bloqueadores beta o antagonistas de los canales de calcio) en el mes anterior. Otros criterios de exclusión fueron los antecedentes de exposición a un agonista de PPAR γ , presión arterial sistólica > 170 mm/Hg o presión arterial diastólica > 100 mm/Hg, un historial de angina inestable o severa, insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase II-IV) o fracción de eyección, 40% en ecocardiografía cardíaca, anemia clínicamente significativa definida por la concentración de Hb (< 11 g/dL para hombres y < 10 g/dL para mujeres) y nivel de creatinina sérica > 1.2 mg/dL.

Intervenciones

En un período previo de 4 semanas, se agregó RSG 4 mg dos veces al día, a un tratamiento antidiabético de fondo en 260 pacientes del sur de la India con diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes con expansión fotovoltáica (reducción absoluta del Hct

en el período inicial, > 1.5 puntos porcentuales) ingresaron a un estudio. De los 260 pacientes, el 70% (n = 180) tuvo expansión fotovoltaica. Estos 180 fueron asignados aleatoriamente a RSG 4 mg dos veces al día, más espironolactona, 50 mg una vez al día; RSG 4 mg dos veces al día, más amilorida 10 mg una vez al día o RSG 4 mg dos veces al día, más placebo durante 24 semanas.

Resultados

El punto final primario fue el cambio en el Hct desde el inicio a las 24 semanas en cada grupo diurético versus el grupo de control, con un ajuste por diferencias significativas en la línea de base de Hct, si las hubiera. Los resultados secundarios pre especificados incluyeron cambios desde el inicio en el nivel de Hb, nivel de albúmina sérica, volumen de pie y tobillo y nivel de aldosterona en plasma.

C. AleNephro 2014⁴⁷

Métodos

- Diseño del estudio: fase II b, doble ciego, ensayo clínico aleatorizado paralelo.
- Período de reclutamiento: 27 de mayo de 2010 a 13 de mayo de 2011.
- Duración del seguimiento: 60 semanas.

Participantes

- Países: 13 países (Europa, Sudamérica, Asia, Australia).
- Entorno: internacional (62 sitios).
- Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años; diagnóstico de DM2 y disminución moderada de función renal (ERC etapa 3, según lo definido por eTFG MDRD ≥ 30 y <60 ml/min/1.73m²); sin uso previo de agentes antihiper glucemiantes orales o en monoterapia o terapia combinada con no más de 2 medicamentos antihiper glucémicos; HbA1c 6.5% a 10% (48-86 mmol/mol); glucosa plasmática en ayunas ≤ 13.3 mmol/L; relación albumina/creatinina ≤ 3000 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Índice de masa corporal desde 25.0 kg/m² (pacientes asiáticos: desde 23.0 kg/m²) hasta 35.0 kg/m²
- Número (aleatorizado / analizado): grupo de tratamiento (150/149); grupo de control (152/148).
- Edad promedio \pm DE (años): grupo de tratamiento (66.9 \pm 8.0); grupo de control (68,2 \pm 7,6).
- Sexo (M/F): grupo de tratamiento (75/74); grupo control (70/78).
- Criterios de exclusión: diagnóstico conocido de enfermedad renal (excepto enfermedad renal por diabetes); insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase II a IV; edema macular conocido o función hepática alterada (ALT o AST > 3 veces el valor normal); actualmente o que haya recibido previamente, los siguientes tratamientos: TZD o insulina (con la excepción de los casos de emergencia, en los que se administró insulina durante <7 días consecutivos) o medicamentos que interfieren con la medición de la creatinina (por ejemplo, cimetidina, trimetoprim, probenecid, sulfonamidas, procaína o tiazolsulfona); tratamiento con fibratos en los 3 meses previos, terapia crónica con AINE (con la excepción de la aspirina profiláctica de dosis baja) 1 mes antes de la selección o cambios en la terapia antihipertensiva en los últimos 3 meses o en las estatinas en el último mes antes de la selección o que probablemente requieran cambios durante el estudio

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: Los pacientes recibieron una dosis diaria de 150 μg de aleglitazar y placebo en cápsulas que combinan se combinan con las cápsulas de PGZ, durante 52 semanas, agregadas a la terapia

antihiper glucémica preexistente y/o a la dieta y el ejercicio.

- Grupo de control: Los pacientes recibieron una dosis diaria de 45 mg de cápsulas de PGZ y placebo, tabletas que se combinan las tabletas de aleglitazar, durante 52 semanas, agregadas a la terapia antihiper glucémica preexistente y/o dieta y ejercicio.
- Ambos grupos
- Período de selección de 2 semanas antes del tratamiento.
- Después de la finalización del tratamiento los pacientes fueron seguidos durante 8 semanas, con visitas en las semanas 4 y 8 para evaluar la reversibilidad de los efectos renales.

Resultados

Cambios en la eTFG después de 52 semanas de tratamiento diario con 150 µg de aleglitazar y 8 semanas de observación de seguimiento después de la última medicación del estudio, en comparación con 45 mg de PGZ.

Porcentaje y cambio absoluto desde el inicio en la eTFG y los perfiles de lípidos al final del tratamiento.

Cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento y después de 8 semanas de seguimiento en parámetros renales adicionales y el tiempo hasta la primera aparición de cualquier elemento del componente triple renal: (ERCT, duplicación confirmada de creatinina sérica desde el inicio, (confirmado al menos 4 semanas más tarde) o un aumento confirmado en creatinina sérica del 50% (confirmado dentro de 1 semana y que lleva a la interrupción del tratamiento); o el punto final del riñón con dos elementos (ERCT o cualquier duplicación de la creatinina sérica desde el inicio).

Puntos finales de seguridad: eventos adversos, pruebas de laboratorio clínico, ECG, signos vitales, examen físico, edema periférico y síntomas cardiovasculares, incluidos los eventos.

D. Jin 2007⁴³

Métodos

- Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: no informado.
- Duración del seguimiento: 12 meses.

Participantes

- País: China.
- Ajuste: centro único.
- Criterios de inclusión: pacientes con enfermedad renal por DM2; 42 y 80 años;
- Creatinina sérica 150-420 μ M, presencia de ERC etapa 3 (GFR 30 - 59 ml/min/1.73 m²) o etapa 4 (eTFG 15 - 29 ml/min/1.73 m²). La nefropatía se definió clínicamente por la presencia en dos ocasiones de una proporción de albúmina urinaria (mg/L) a creatinina urinaria (g/L) de una muestra de la primera mañana de al menos 300 o un valor de excreción de proteína urinaria de 24 horas \geq 500 mg en dos determinaciones consecutivas, por la presencia de retinopatía diabética y por la ausencia de cualquier evidencia clínica o de laboratorio de otra enfermedad renal o del tracto renal.
- Número: ERC etapa 3: grupo de tratamiento (15); grupo control (15), ERC etapa 4: grupo de tratamiento (15); grupo de control (15).
- Edad media \pm DE (años): ERC etapa 3: grupo de tratamiento (52.87 \pm 12.47); grupo control (51.6 \pm (11.19). ERC etapa 4: grupo de tratamiento (52.67 \pm 12.5); grupo de control (50.53 \pm 11.67).
- Sexo (M/F): ERC etapa 3: grupo de tratamiento (8/7); grupo de control (8/7), ERC etapa 4: grupo de tratamiento (8/7); grupo control (8/7).
- Criterios de exclusión: evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad renal no diabética; diagnóstico de DM tipo 1; función hepática anormal; enfermedad del corazón.

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: se administraron 30 mg/d como medicamento complementario y Losartán oral: 100 mg diarios.
- Grupo de control: Losartán oral: 100 mg al día.
- Ambos grupos: Todos los pacientes recibieron una dieta baja en proteínas (contenido de proteína 0.6 g/kg/d) y terapia convencional de insulina. Durante el período de estudio de 12 meses los pacientes con hipertensión recibieron terapias antihipertensivas convencionales, excepto IECA.
- Se administró insulina humana mixta (70/30) dos veces al día a una dosis de 0.2 U/kg y se ajustó para alcanzar un nivel de glucosa en ayunas \leq 8.5 mM sin que se produzca una hipoglucemia grave o frecuente.

Resultados

Presión arterial.

Glucosa alta.

HbA1c.

Creatinina sérica.

Excreción de proteínas en orina de 24 horas.

Depuración de creatinina.

eTFG.

E. Abe 2007⁴⁰

Métodos

- Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: no informado.
- Duración del seguimiento: 12 semanas.

Participantes

- País: Japón.
- Ajuste: centro único.
- Criterios de inclusión: pacientes en HD con DM2 sin tratamiento con insulina, inestable control glucémico $\geq 7.0\%$ después de 12 semanas consecutivas de administración diaria de 0.9 mg de voglibosa.
- Número: grupo de tratamiento (16); grupo de control (15).
- Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento (70.1 ± 5.1); grupo de control (65.6 ± 2.8).
- Sexo (M/F): grupo de tratamiento (9/7); grupo de control (9/6).
- Criterios de exclusión: función hepática alterada; insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad infecciosa, enfermedad de tiroides, tumor maligno; tratamiento con esteroides.

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: 30 mg durante 12 semanas.
- Grupo de control: voglibosa: 0.9 mg durante 12 semanas.

Resultados

HbA1c y niveles de glucosa en plasma.

Resistencia a la insulina vía HOMA-IR.

Hb, AST, ALT, creatinina fosfocinasa, colesterol total, HDL, triglicéridos
volumen corpuscular medio, HbA1c.

Promedio de peso corporal antes y después de la diálisis.

Índice de masa corporal.

Medición del índice cardiotorácico por radiografía de tórax.

Tensión arterial prediálisis sistólica y diastólica.

Variables de seguridad y eventos adversos.

F. Abe 2008⁴¹

Métodos

Diseño del estudio: ensayo aleatorizado controlado paralelo.

Marco de tiempo del estudio: no informado.

Duración del seguimiento: 24 semanas.

Participantes

- País: Japón.
- Ajuste: centro único.
- Criterios de inclusión: pacientes en HD con DM2; mal control glucémico (HbA1c 6.5% [48 mmol/mol] durante los 3 meses anteriores); hipertensión, no recibir terapia de insulina.
- Número: grupo de tratamiento (20); grupo control (20).
- Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento (71.1 ± 7.1); grupo de control (68.8 ± 5.8).
- Sexo (M/F): grupo de tratamiento (12/8); grupo de control (12/8).
- Criterios de exclusión: función hepática anormal al inicio del estudio; insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad tiroidea o tumores malignos, bajo tratamiento con esteroides

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: 30 mg durante 24 semanas, agentes antidiabéticos orales convencionales durante 24 semanas.
- Grupo de control: Agentes antidiabéticos orales convencionales durante 24 semanas.

Resultados

HbA1c y niveles de glucosa en plasma en ayuno.

Resistencia a la insulina vía HOMA-IR.

Hb.

AST, ALT, creatinina fosfocinasa, colesterol total, HDL, triglicéridos.

Peso corporal antes y después de la diálisis.

Índice de masa corporal.

Medición de índice cardiotorácico por radiografía de tórax.

Presión arterial sistólica y diastólica pre-diálisis.

Evaluaciones de seguridad y eventos adversos graves.

G. Abe 2010⁴²

Métodos

- Diseño del estudio: ensayo clínico aleatorizado, paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: junio de 2007 a octubre de 2009.
- Duración del seguimiento: 96 semanas.

Participantes

- País: Japón
- Ajuste: centro único
- Criterios de inclusión: HD con DM2; clínicamente estable en HD de mantenimiento ≥ 12 meses; capacidad de tolerar una sesión de HD de 4 h con una tasa de flujo sanguíneo de 200 mL/min, control glucémico deficiente definido como HbA1c $> 7.0\%$ (53 mmol/mol) después de 12 semanas consecutivas de administración diaria de agentes antidiabéticos convencionales.
- Número (aleatorizado / analizado): grupo de tratamiento (31/30); grupo de control (32/30).
- Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento: (65.2 \pm 12.1); grupo de control (67.2 \pm 9.4).
- Sexo (M/F): grupo de tratamiento (21/10); grupo control (22/10).
- Criterios de exclusión: cirrosis o disfunción hepática al inicio del estudio; historia de la enfermedad cardiaca, infarto al miocardio, enfermedad arterial coronaria sintomática, enfermedad valvular aórtica o mitral significativa, insuficiencia cardiaca NYHA clase III o IV, enfermedad tiroidea o malignidad, historial de hemorragia gastrointestinal u otro sangrado importante en los últimos 6 meses, tratamiento con esteroides, recibir tratamiento con TZD o insulina al momento de la inscripción.

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: 15 a 30 mg/día más su otra terapia en ese momento, incluida agentes antidiabéticos orales.
- Todos los pacientes recibieron recomendaciones sobre dieta y ejercicio. La dosis de agentes antidiabéticos, incluida la PGZ se ajustó según los investigadores para alcanzar un objetivo glucémico de HbA1c $<7.0\%$ (53 mmol/mol).
- Grupo de control: agentes antidiabéticos orales convencionales (no insulina). Todos los pacientes recibieron recomendaciones sobre dieta y ejercicio.
- La dosis de agentes antidiabéticos se ajustó según lo juzgado por los investigadores para lograr un objetivo glucémico de HbA1c $<7.0\%$ (53 mmol/mol).

Resultados

Control glucémico: HbA1c y niveles de glucosa en ayunas en plasma.

La resistencia a la insulina se evaluó mediante el HOMA-IR.

Insulina inmunorreactiva al plasma.

Niveles de hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina.

Hb.

Colesterol total, HDL, triglicéridos, albúmina sérica, calcio sérico corregido por la albúmina y fósforo sérico.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

iPTH.

Medición del pH de la sangre arterial y la concentración de bicarbonato.

Peso corporal antes y después de la diálisis, aumento de peso interdialítico.

Índice de masa corporal.

Índice cardiotorácico por radiografía de tórax.

Presión arterial sistólica y diastólica pre-diálisis.

Adiponectina de alto peso molecular y TNF-a e IL-6.

H. Pfutzner 2011⁴⁵

Métodos

- Diseño del estudio: fase 2, ensayo clínico aleatorizado paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: no informado.
- Duración del seguimiento: 6 meses.

Participantes

- País: Alemania
- Entorno: multicéntrico (12 sitios)
- Criterios de inclusión: pacientes con DM tipo 2 (criterios de la OMS); HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%), albuminuria persistente (≥ 30 mg / g (3.39 mg/mmol) en al menos 2 de las 3 muestras de orina matutinas consecutivas) y que recibían un tratamiento estable de bloqueo del sistema renina angiotensina.
- Número grupo de tratamiento: (20/15); grupo control (19/11).
- Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento (68.9 \pm 6.8); grupo de control (69.6 \pm 9.4).
- Sexo (M/F): grupo de tratamiento (14/6); grupo control (13/6).
- Criterios de exclusión: diagnóstico de insuficiencia cardíaca clínica; eTFG ≤ 30 mL/min /1.73 m².

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: 1 x 30 mg/d en el desayuno durante 6 meses.
- La adaptación y la elección de la insulina quedaron a criterio del investigador.
- A juicio del investigador la dosis inicial de insulina se redujo en un 10% en la visita de asignación aleatoria. La insulina se tituló para apuntar a un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 4.44 a 6.67 mmol/L. Se permitió a los pacientes usar cualquier otro medicamento concomitante que necesitaran en la medida en que no pertenecían a aquellos que representaban los criterios de exclusión. Si era médicamente aceptable, todos los medicamentos concomitantes debían mantenerse constantes durante la investigación.
- Grupo de control: Placebo por 6 meses.
- Ambos grupos: La recomendación para la adaptación de la dosis de insulina y la elección de la insulina fue a juicio del investigador, la dosis inicial de insulina se redujo en un 10% en la visita de asignación aleatoria. La insulina se tituló para apuntar a un nivel de glucosa en ayuno de 4.44 - 6.67 mmol/L. Se permitió a los pacientes usar cualquier otro medicamento concomitante que necesitaran en la medida en que no pertenecía a quienes representaban criterios de exclusión.

Resultados

El cambio en la dosis diaria de insulina (basal y prandial) después de 6 meses de tratamiento con PGZ o placebo administrado además de la insulina. La dosis diaria total de insulina se definió como la media de la dosis diaria de insulina en 3 días consecutivos antes de las visitas respectivas.

El número de pacientes con una reducción de la dosis diaria de insulina de $\geq 30\%$. Parámetros de laboratorio como HbA1c, glucosa, péptido C, proinsulina intacta, adiponectina, relaxina, fetuina A, proteína carbonil, angiotensina, proteína C reactiva de alta sensibilidad, marcadores de calcificación (MPO, proteína Gla de la matriz), lípidos (colesterol, HDL, LDL, triglicéridos), matriz metalopeptidasa 9 (MMP-9), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), E-selectina soluble, LDL oxidada (ox LDL), PIO en suero, iPTH y fragmento de terminal N-terminal de péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Los parámetros de eficacia del laboratorio se midieron utilizando la sangre recolectada antes de la diálisis en la visita 2 (línea de base), la visita 5 (12 semanas después) y la visita 7 (6 meses después)

La influencia del tratamiento en la función cardíaca se evaluó además como el cambio en los volúmenes de ultrafiltrado durante el curso del estudio. Otro objetivo fue la vigilancia de seguridad, incluida la evaluación de eventos adversos y los parámetros de laboratorio de seguridad.

I. Wong 2005⁴⁶

Métodos

- Diseño del estudio: Estudio abierto, ensayo clínico aleatorizado paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: 2001 a 2002.
- Duración del seguimiento: 24 semanas.

Participantes

- País: Hong Kong
- Ajuste: centro único
- Criterios de inclusión: pacientes tratados con insulina con DM2; en terapia con diálisis peritoneal continua ambulatoria, control glucémico estable (definido como HbA1c < 8% mientras que la dosis de insulina se mantiene en la misma dosis en las últimas 6 semanas).
- Número: grupo de tratamiento 1 (26), grupo de tratamiento 2 (26).
- Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento 1 (62.9 \pm 7.3), grupo de tratamiento 2 (61.6 \pm 9.7).
- Sexo (M/F): no reportado.
- Criterios de exclusión: función hepática alterada al inicio del estudio (nivel ALT > 2.5 veces los valores superiores normales), insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: RSG: 4 mg diarios, insulina (insulina de acción intermedia). La dosis de insulina se redujo en un 10% en el inicio del estudio para minimizar el riesgo de hipoglucemia grupo de control.
- Insulina sola: insulina de acción intermedia.
- Ambos grupos: La prescripción de diálisis peritoneal se mantuvo sin cambios durante el período de estudio, excepto durante los episodios de sobrecarga de líquidos como un cambio temporal.

Resultados

Cambio en la dosis de insulina al final del estudio en comparación con la dosis inicial
Cambio en los niveles de péptidos C, HbA1c, lípidos y proteína C reactiva de alta sensibilidad y eventos adversos (definidos como trastorno de la función hepática, sobrecarga de líquidos y necesidad de transfusión de sangre).

J. Nakamura 2001⁴⁴

Métodos

- Diseño del estudio: Prueba controlada aleatorizada paralelo.
- Marco de tiempo del estudio: no informado.
- Duración del seguimiento: 3 meses.

Participantes

- País: Japón
- Ajuste: no informado
- Criterios de inclusión: pacientes en diálisis con DM2, dislipidemia en tratamiento farmacológico.
- Número: grupo de tratamiento (10); grupo de control (10).
- Edad promedio: 54.5 años (edad no reportada para cada grupo).
- Sexo (M/F): 12/8 (sexo no reportado para cada grupo).
- Criterios de exclusión: no reportados.

Intervenciones

- Grupo de tratamiento: PGZ: 30 mg/d.
- Grupo de control: Placebo.

Resultados

Niveles de HbA1c.

Niveles séricos de triglicéridos en ayunas.

Niveles de colesterol HDL en ayunas.

Niveles de colesterol total en ayunas.

APÉNDICE

Estrategias de búsqueda electrónica

Bases de datos CENTRAL, MEDLINE, EMBASE

"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] OR predialysis[All Fields] OR predialysis[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields]

"diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "nephropathies"[All Fields]) OR "diabetic nephropathies"[All Fields] ("albuminuria"[MeSH Terms] OR "albuminuria"[All Fields]) OR ("proteinuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[All Fields]) OR microalbuminuria[All Fields]

("2,4-thiazolidinedione"[Supplementary Concept] OR "2,4-thiazolidinedione"[All Fields] OR "thiazolidinedione"[All Fields] OR "thiazolidinediones"[MeSH Terms] OR "thiazolidinediones"[All Fields]) OR "glitazone"[All Fields] OR "pioglitazone"[All Fields] OR "rosiglitazone"[All Fields] OR "troglitazone "[All Fields] OR "rivoglitazone"[All Fields] OR "rosiglitazone"[All Fields] AND ("diuretics"[Pharmacological Action] OR "diuretics"[MeSH Terms] OR "diuretics"[All Fields] OR "diuretic"[All Fields]) "diuretics"[Pharmacological Action] OR "diuretics"[MeSH Terms] OR "diuretics"[All Fields] OR "diuretic"[All Fields]

"osmosis"[MeSH Terms] OR "osmosis"[All Fields] OR "osmotic"[All Fields] "diuretics, potassium sparing"[MeSH Terms] OR ("diuretics"[All Fields] AND "potassium"[All Fields] AND "sparing"[All Fields]) OR "potassium sparing diuretics"[All Fields] OR ("diuretics"[All Fields] AND "potassium"[All Fields] AND "sparing"[All Fields]) OR "diuretics, potassium sparing"[All Fields]

"epithelial sodium channel blockers"[Pharmacological Action] OR "epithelial sodium channel blockers"[MeSH Terms] OR ("epithelial"[All Fields] AND "sodium"[All Fields] AND "channel"[All Fields] AND "blockers"[All Fields]) OR "epithelial sodium channel blockers"[All Fields]

"mineralocorticoid receptor antagonists"[Pharmacological Action] OR "mineralocorticoid receptor antagonists"[MeSH Terms] OR ("mineralocorticoid"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "mineralocorticoid receptor antagonists"[All Fields]

"sodium chloride symporter inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium chloride symporter inhibitors"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields] AND "symporter"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "sodium chloride

symporter inhibitors"[All Fields]"sodium potassium chloride symporter inhibitors"[Pharmacological Action] OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "potassium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields] AND "symporter"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "sodium potassium chloride symporter inhibitors"[All Fields]