



Caring together

European Dialysis and Transplant Nurses Association/
European Renal Care Association

Diabetes, Enfermedad Renal Crónica y Anemia

Información: NIVEL EXPERTO.

Iain E. Wittwer, TD, SRN and Genalyn Sodusta, BSN (RN)

Objetivos de aprendizaje:

- Entender cómo la diabetes puede afectar a los riñones y conducir al desarrollo de la enfermedad renal crónica (E.R.C.).
- Comprender cómo la diabetes y la ERC pueden ser causantes del desarrollo de la anemia.
- Conocer las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con enfermedad renal crónica diabética.
- Conocer las pruebas sanguíneas que se usan para diagnosticar la anemia y controlar el efecto de los tratamientos prescritos.
- Interpretar con cautela los resultados sanguíneos usados para controlar la anemia en la ERC diabética.
- Saber qué factores influyen en una buena respuesta al tratamiento de la anemia en estos pacientes.
- Conocer las guías nacionales e internacionales disponibles para el tratamiento de la anemia en la ERC.

Introducción:

La diabetes, la enfermedad renal crónica (ERC) y la anemia podrían ser descritas como “Trinidad impía”. La incidencia de población que desarrolla diabetes tipo 1 o tipo 2 ha ido en aumento. Un análisis reciente ha demostrado que la incidencia de diabetes se ha multiplicado por cuatro desde 1980 (NCD-RisC, 2016). Y continuará el aumento significativo de población que desarrolle diabetes en los próximos 15 años. En el año 2010 se vio que la diabetes afectaba aproximadamente a 285 millones de personas en todo el mundo. Se prevé que esta cifra puede aumentar a 466 millones de personas en el 2030 (Jha V et al, 2013; Shaw, Sicree and Zimmet, 2010). Durante este periodo se espera que dentro de Europa el incremento de la media anual en nuevos casos de diabetes varíe entre 2.000 al año en Suecia y Hungría hasta 57.000 en España. Dentro del Reino Unido, la cifra puede ser de hasta 31.000 personas diagnosticadas de diabetes (Whiting et al, 2011). La predicción del elevado número de personas diagnosticadas de diabetes ha sido descrita como un “tsunami” que es probable que cause problemas serios en el futuro (Spollett, 2013; Sherwin, Jastreboff, 2012). Un tsunami es una serie de olas a lo largo de un periodo de tiempo. Porque si el aumento en el diagnóstico de diabetes se ve como la primera ola devastadora, el incremento del número de personas que desarrollan la ERC como resultado de la diabetes puede interpretarse como parte de este tsunami.

A medida que la función renal empeora, la eritropoyetina producida por los riñones desciende. Como consecuencia del descenso en la producción de eritropoyetina el paciente desarrollará anemia (Nangaku and Eckardt, 2006). Esto representa una ola posterior en el “tsunami diabético” y forma el tercer elemento de la llamada “Trinidad impía”.

Diabetes

La nefropatía diabética es conocida como el síndrome Kimmelstiel Wilson y fue descubierta por Clifford Wilson y Paul Kimmelstiel en 1936. La nefropatía diabética es una de las principales causas de ERC en todo el mundo, con cifras variables en los diferentes países. En el Reino Unido el número de personas diagnosticadas de ERC debido a la diabetes se ha incrementado desde el comienzo de este milenio. El 3º Informe del Registro Renal (2000) mostró que este número estaba alrededor del 10% de todos los nuevos diagnósticos de ERC. En 2015 el 18º Informe del Registro Renal muestra que estas cifras son casi el 27% de todos los nuevos pacientes con ERC (Ansell and Feest, 2000, Fogarty et al, 2015). Dentro de Europa la diabetes ha sido reconocida como la causa de ERC, siendo aproximadamente el 15% de los casos en Serbia y Holanda y casi el 35% en Finlandia (Jha et al, 2013).

Existe una considerable carga para la salud pública ocasionada por las complicaciones de la diabetes, como resultado del continuo aumento del número de personas que la desarrollan. Esta es una enfermedad compleja, sin una cura conocida en la actualidad. El aumento predecible de pacientes diabéticos en todo el mundo está convirtiéndose en una pandemia de la salud pública con consecuencias en el aumento de los costes de atención a la salud (Spollett, 2013; Venkat Narayan et al, 2006). Respecto a la epidemiología de la mortalidad y morbilidad en la enfermedad en todo el mundo, las enfermedades infecciosas han dejado de ser la principal causa de muerte para pasar a serlo las enfermedades no transmisibles (OMS, 2012, Atkins, 2005). La Organización Mundial de la Salud considera que la diabetes será la 7ª principal causa de muerte en el 2030 (Mathers, Loncar, 2005). En el 2014, el 9% de adultos de 18 años y mayores tuvieron diabetes. En el 2012, la diabetes fue la causa directa de muerte en 1,5 millones de personas, de los que más del 80% de las muertes ocurrieron en familias con bajos o medios ingresos (OMS, 2014).

Fisiología

Entender la patogénesis de la nefropatía diabética ayuda a explicar cómo ocurren una serie de eventos interrelacionados. La figura 1 describe la relación en la trílogía de la diabetes, la ERC y la anemia como consecuencia de una hiperglucemia. La mayoría de la glucosa y otros nutrientes que el organismo necesita son reabsorbidos por el túbulo proximal. La glucosa es reabsorbida a través de la membrana apical de las células epiteliales en el intersticio peritubular junto con el sodio a través del cotransportador sodio y glucosa (SGLT2) (Ward et al, 2005; Ferrannini et al, 2013). Como la glucosa es selectivamente reabsorbida en el túbulo proximal, la aparición de glucosa en orina, refleja altos niveles de glucosa en sangre o hiperglucemia. Como consecuencia, esto afecta al proceso de filtración del plasma de los riñones, donde los cambios morfológicos ocurren en los glomérulos. El desarreglo en las interacciones entre las causas metabólicas y hemodinámicas, explicadas en la figura 2, conducen a los cambios glomerulares que afectan a la función del riñón, lo que lleva a una progresión de la anemia.

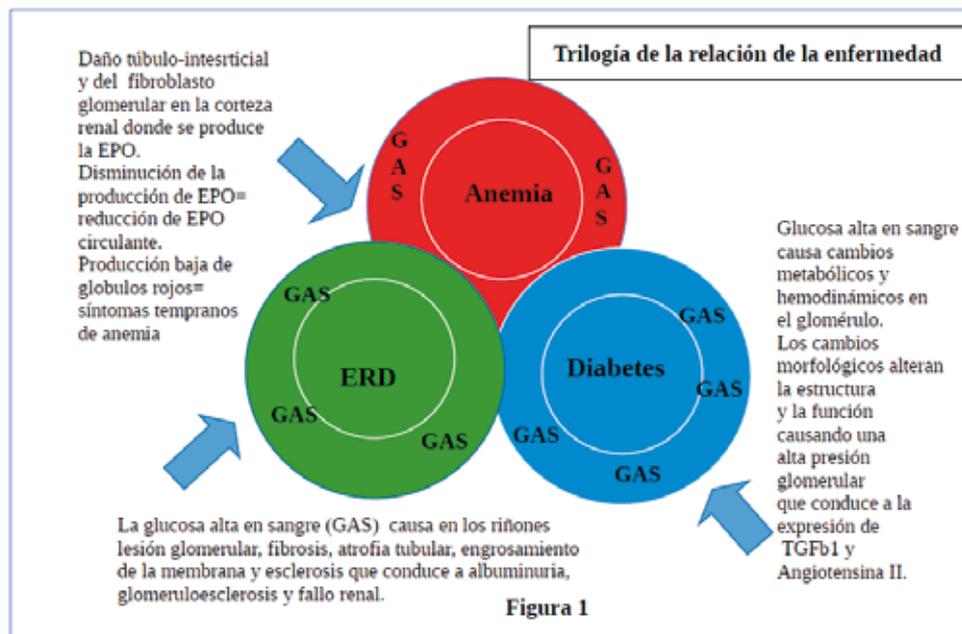


Figura 1: Interrelación Anemia, Enfermedad Renal y Diabetes (Cao et al. 2011, Macdougall 2001).

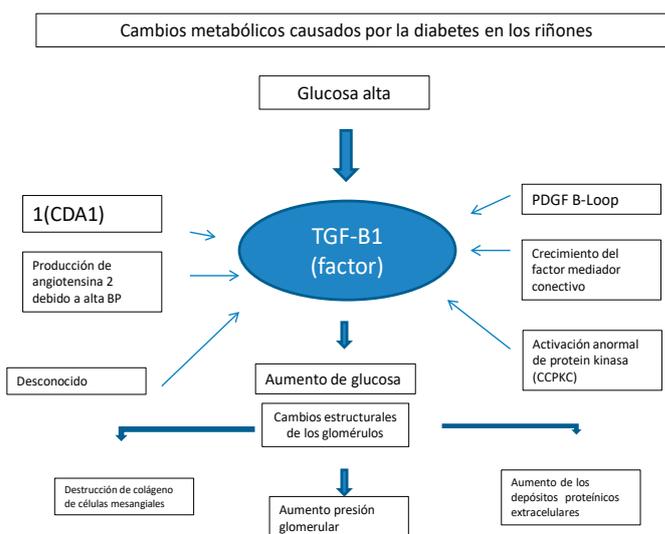


Figura 2. La producción del factor TGF-B1 por células mesangiales bajo influencia de la glucosa elevada en sangre estimula las células renales para producir mediadores humerales, factor citoquinas que es responsable de los cambios estructurales en los riñones que causa disminución de la función renal que afecta a la producción de eritropoyetina

Figura 2. Cambios metabólicos en el riñón causados por la diabetes (Cao et al. 2011 & Shena et al. 2005).

El estrés oxidativo o lesión tisular producida por la oxidación es un componente clave en el desarrollo de la nefropatía diabética. Éste ocurre cuando la producción de oxidantes o radicales libres (ROS) superan la capacidad antioxidante tisular. En el caso de hiperglucemia, la excesiva producción de radicales libres (ROS) tienen un papel importante en cada una de las células que procesan glucosa a través de la membrana plasmática hacia el citoplasma, el cual favorece la homeostasis de la glucosa. En el riñón se generan radicales libres (ROS), tales como la glicolisis, un defecto en la ruta del poliol, o un desacoplamiento del óxido nítrico sintetasa, xantinaoxidasa, NAD(P)H oxidasa y glicoxilación, que son algunos de los mayores contribuyentes en la patogénesis de la nefropatía diabética (Forbes,2008).

La clasificación patológica de los cambios histopatológicos de la nefropatía diabética les resulta útil a los clínicos para predecir el valor de los resultados renales. Se realizó un estudio para encontrar biomarcadores basados en los resultados de la biopsia renal de los pacientes, lo que permitió demostrar que existe un vínculo entre la severidad de las lesiones glomerulares, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular (FIAT). Aunque las ventajas de esto son teóricamente significativas, los índices que demuestran la gravedad de la lesión vascular pueden no predecir la evolución renal (Cohen-Tervaet,2010;Arya.2010 and Yu,2015).

Anemia en la enfermedad renal crónica

Si el aumento de la incidencia de la diabetes es la primera ola devastadora del tsunami y la enfermedad renal crónica es la ola siguiente, la última ola es el desarrollo de la anemia resultante de la disminución de la función renal. La relación entre la anemia y la diabetes se ha relacionado con el avance de la enfermedad renal que implica el daño del compartimento túbulointersticial y la deficiencia o resistencia a la eritropoyetina. El origen de la anemia es la incapacidad de aumentar el nivel circulante de eritropoyetina, en respuesta a la hipoxia, a pesar de una reducción en la hemoglobina, inflamación, la reducción de la supervivencia de glóbulos rojos y la neuropatía autonómica. La deficiencia de hierro se producirá en pacientes con diabetes como consecuencia de una falta de absorción o gastroparesia.

La tabla muestra los niveles de hemoglobina definidos, en los que se puede diagnosticar la anemia y se deben realizar más investigaciones.

Tabla 1

	Nivel Hb	
Hombres > 18 años	Menos de 130,0 g/L	OMS, 2011
Hombres 18 – 70 años	Menos de 135g/L	European renal best practice (Locatelli et al 2013)
Hombres > 70 años	Menos de 132,0g/L	European renal best practice (Locatelli et al 2013)
Mujeres > 18 años	Menos de 120,0g/L	WHO, 2011; European renal best practice (Locatelli et al 2013)

Las causas predominantes de anemia suelen ser sangrado, con frecuencia del tracto intestinal, y deficiencia de hierro. En las personas con ERC también puede haber otras deficiencias de vitaminas y minerales, como deficiencias de vitamina B12 y folatos. Antes de iniciar cualquier tratamiento de la anemia en la ERC será necesario excluir y tratar todas las demás causas potenciales de anemia. Antes de comenzar ningún tratamiento para la anemia renal, independientemente del grado de insuficiencia renal, edad y sexo, deben llevarse a cabo exámenes de sangre realizados como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

Prueba requerida	Justificación
Hemoglobina	Marcador de anemia
VCM y HCM	Bajos niveles pueden indicar microcitosis, deficiencia de hierro. Altos niveles pueden indicar macrocitosis, deficiencia de vitamina B12
Reticulocitos	Marcador para reducir o aumentar la eritropoyesis
Nivel Ferritina sérica	Medida de las reservas de hierro Nota: Reactivo en fase aguda y puede elevarse artificialmente en presencia de infección o inflamación.
%TSAT	Medida de las reservas de hierro Nota: Reactivo en fase aguda y puede elevarse artificialmente en presencia de infección o inflamación
Proteína C Reactiva	Elevada en presencia de infección o inflamación. El aumento de los niveles de hepcidina bloquea el hierro y afecta a la eritropoyesis
Nivel Vitamina B12	Necesario en la producción de glóbulos rojos
Nivel de Folato	Necesario en la producción de glóbulos rojos
Calcio, Fosfatos y PTH	Alteración del metabolismo óseo puede afectar a la médula ósea y llevar a una reducción de la eritropoyesis
Nivel de Urea	Los niveles elevados de urea reducirán la esperanza de vida de los glóbulos rojos de 70-90 días (Bonomini and Sirolli; 2003; Meyer and Hostetter,2007)
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Niveles bajos pueden afectar la eficiencia de la médula ósea
Bilirrubina	El aumento de los niveles pueden indicar una destrucción excesiva de los glóbulos rojos (RBCs)

Otra causa específica de la anemia en la enfermedad renal crónica puede ser la destrucción excesiva de los glóbulos rojos. A medida que disminuye la función renal, la creatinina y niveles de urea se elevarán. Los niveles de urea altos acortarán la vida útil de los glóbulos rojos de 70- 90 días (Bonomini, Sirilli; 2003; Meyer, Hostetter, 2007). Puede tratarse de una deficiencia en la producción de los glóbulos rojos como resultado de la disminución de la eritropoyesis y la expresión de eritropoyetina endógena (EPO) en el riñón.

Aproximadamente el 90% de la EPO endógena se produce en los fibroblastos peritubulares renales, los cuales se encuentran recubriendo el endotelio capilar de los túbulos en el córtex renal. La EPO es una hormona glicoproteína que avisa a la médula ósea para producir células rojas de la sangre. Esta hormona está compuesta por una cadena de 165 aminoácidos y glucosa. La Epo tiene un peso molecular de 30.400 daltons (Jelkman, 2010; Macdougall, 2011). La producción de esta hormona es estimulada por la hipoxia cuando el número de células rojas para transportar el oxígeno ha disminuido. La EPO actuará en la médula ósea en los progenitores de las células rojas. Esto obligará a las unidades formadoras de colonias, Eritrocitos (CFU-Es). Esta acción facilitará el proceso de maduración y desarrollo de eritrocitos maduros. La EPO circulante previene la apoptosis o muerte celular de los progenitores de las células rojas (Jelkman, 2011).

A medida que disminuye la función renal, la capacidad de los fibroblastos peritubulares para reconocer niveles reducidos de oxígeno transportado disminuye. Como consecuencia de este problema, la producción de EPO y de glóbulos rojos disminuirá y el paciente con ERC se volverá cada vez más anémico a medida que disminuya el nivel de hemoglobina. Aunque esto puede ocurrir antes, especialmente cuando se han excluido todas las otras causas, la evidencia muestra que ocurrirá cuando el paciente haya alcanzado la etapa 3B de ERC con un eGFR de 45 ml / min / 1,73 m² o menos. En los pacientes con ERC que no presentan otras comorbilidades, generalmente se observa y puede requerir tratamiento cuando la eGFR ha descendido a 30 ml / min / 1,73 m² (Hörl, 2007). Sin embargo, esto puede no ocurrir en todas las causas de ERC. Se conoce que cuando un paciente tiene una enfermedad renal poliquística adulta, éste necesitará terapia mínima o inexistente de ESA para mantener su nivel de hemoglobina. Se sabe que los quistes renales y las células intersticiales producirán niveles aumentados de EPO endógena. Este aumento de la EPO en personas con riñones poliquísticos puede ser una consecuencia de la reducción continua de los niveles de oxígeno dentro del tejido intersticial, mientras que los factores inductores de hipoxia 1 y 2 expresados en células que carecen de polycystin- 1 continúan siendo controlados típicamente por oxígeno (Mao, Xie Y Ong, 2014).

Anemia en la enfermedad renal diabética (ERD)

En aquellos pacientes con ERD, la anemia puede estar generada por las siguientes causas. En la diabetes, el umbral renal de glucosa aumentará, reduciendo la cantidad de glucosa excretada en la orina. La reabsorción de glucosa en los túbulos proximales es controlada por el cotransportador Sodio-Glucose (SGLT2). El SGLT2 se encuentra en los túbu-

los renales proximales (Ferrannini et al, 2013). A medida que se reabsorbe más glucosa a través de los túbulos, se produce una atrofia tubular, y las células intersticiales se fibrosan. Los túbulos perderán su forma y dejan de funcionar eficazmente cuando los capilares peritubulares renales son dañados (Singh, Wintour, Farrington, 2008). Como la EPO es producida por los fibroblastos peritubulares y por tanto contigua al área de daño causada por la hiperglucemia crónica, estas células también sufrirán daño.

Se ha demostrado que el desarrollo de inhibidores de SGLT2 reduce la cantidad de glucosa reabsorbida por los túbulos proximales. Como consecuencia directa de los inhibidores de SGLT2 que reducen la reabsorción de glucosa, puede haber una protección secundaria para el riñón en pacientes con diabetes y enfermedad renal (Gilbert, 2014; De Nicola et al, 2014). Si bien parece ser beneficioso utilizar inhibidores SGLT-2 en la ERC temprana, se recomienda precaución en el uso de este tratamiento en pacientes con el filtrado glomerular de 60-45 ml / min / 1,73m². La dosis puede mantenerse, pero habrá que reducirla. Este tipo de medicación antidiabética no debe iniciarse como tratamiento en pacientes con este nivel de función renal. Cuando el eGFR se mantiene inferior a 45 ml / min / 1,73 m² este tratamiento debería interrumpirse, ya que no se considera efectivo (Yarmout et al, 2014)

Es posible que una neuropatía autonómica esté presente en pacientes diabéticos y pueda dañar los nervios dentro del riñón, lo que puede conducir a bajos niveles de EPO (Bilous, 2002; Mojiminiyi, 2006). La anemia generalmente se vuelve sintomática cuando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) cae por debajo de 30ml / min (Macdougall, 2001; Babbitt, Lin, 2012), pero en pacientes con ERC diabéticos se ha visto que pueden presentar síntomas de anemia a pesar de un eGFR relativamente alto: 45 ml / min / 1,73 m² a 60ml / min / 1,73 m² (Mojiminiyi, 2006; Hörl, 2007; Thomas, 2009).

Mientras que la anemia puede estar relacionada con la ERC, también puede ser resultado de otras causas potenciales como una deficiencia de hierro no diagnosticada.

Deficiencia de hierro en la enfermedad renal diabética (ERD)

Sabemos que el hierro y la eritropoyetina son necesarios para la eritropoyesis de los glóbulos rojos. La falta de hierro en sangre afecta la vida de la célula, que también podría estar afectada por los siguientes factores: pérdida de sangre, una mala absorción, demandas fisiológicas y uso del tratamiento con eritropoyetina (EPO). El hierro también ayuda en el transporte de oxígeno a los músculos proporcionando mioglobina, lo que ayuda en el tratamiento por ejemplo de las piernas inquietas. Otras ventajas de tener un buen nivel de hierro son el incremento de actividad mental, de la función inmune y de la termorregulación que controla la capacidad de reaccionar al estrés relacionado con el frío, y la mejora en la calidad de vida mediante el aumento del rendimiento físico (Wittwer, 2013).

Las consecuencias del deterioro de la función renal resultante de la diabetes conducirán al desarrollo de anemia por deficiencia de hierro por las siguientes razones.

El metabolismo normal del hierro se altera por la deficiencia absoluta de hierro, por lo que no queda hierro disponible para su utilización en la eritropoyesis.

Una deficiencia funcional de hierro que se observa a menudo en aquellos pacientes con ERD es causada por la presencia de depósitos de hierro normales o elevados que no están disponibles para el proceso de eritropoyesis debido al bloqueo. Hay causas específicas de estos factores, como es la presencia de hepcidina que afecta al transporte de hierro para ser utilizado por la médula ósea para la eritropoyesis bloqueando el canal de ferroportina dentro del enterocito intestinal (Anderson et al, 2009; Ganz y Nemeth, 2011).

El estrés oxidativo es también un factor relacionado con la interrupción del equilibrio normal del hierro. El hierro conocido como hierro no ligado a la transferrina (NTBI), tiene características pro-oxidantes y podría ser altamente tóxico para las células. Son radicales hidroxílicos que pueden dañar una amplia variedad de moléculas celulares y tener consecuencias perjudiciales para el organismo (Macdougall & Geisser 2013). Las pérdidas normales de hierro son de 1-2mg/diarios en el paciente no renal y esta pérdida aumenta rápidamente con la enfermedad diabética renal.

Las infecciones requieren un medio para crecer, que puede ser proporcionado por los niveles altos de azúcar en la sangre y todas las células vivas requieren hierro. Los pacientes diabéticos pueden presentar una respuesta inmune natural deficiente que puede conducir a la infección (Ng, 2013). Un estudio reciente sugiere que los pacientes diabéticos tienen tres veces más la posibilidad de desarrollar infección. Cuando el paciente diabético tiene la co-morbilidad de enfermedad renal crónica (ERC) los riesgos de desarrollar infección se incrementan aún más (Smit et al, 2016). Cuando el paciente tiene una infección, el hierro no será capaz de formar hemoglobina durante el proceso de eritropoyesis (Wittwer and Bennett, 2011).

La deficiencia de hierro puede presentarse tempranamente en la anemia de la enfermedad crónica ERC y requerir suplementación, como se recomienda en las guías nacionales e internacionales (KDIGO, 2012, NICE, 2015). Las reservas de hierro se utilizarán durante la eritropoyesis y se agotarán (Jelkmann, 2011).

Medición de los parámetros de hierro

Las guías nacionales recomiendan investigar la anemia en pacientes con ERC donde el eGFR es menor de 60ml/min/1,73m, el nivel de hemoglobina (Hb) ha disminuido por debajo de 110,0g/L, el nivel sérico de ferritina es inferior a 100 microgramos/l y el paciente ha desarrollado síntomas atribuibles a la anemia (NICE 2015). El suplemento de hierro debería ser el primer estadio del tratamiento de la anemia. Las pruebas recomendadas se muestran en la tabla de abajo.

Tabla 3: Pruebas disponibles para medir las reservas de hierro

Prueba	Deficiencia de hierro	Nivel de mantenimiento	Comentarios
% glóbulos rojos hipocrómicos (% HRC)	> 6%	< 6%	NICE 2015 recomienda esta prueba como primera opción.
Reticulocitos (CHr)	>29 pg	<29 pg	NICE 2015 recomienda su uso si % HRC no está disponible
ferritina	> 100mcg/L	200 -500mcg/L (NICE 2015) 200 - 800mcg/L (KDIGO 2012)	Reactantes de fase aguda. El nivel de ferritina debe medirse junto con % TSAT índice de saturación si % HRC y CHr no están disponibles.
% Saturación de transferrina (TSAT%)	>20%	<20%	Reacción en fase aguda. El % de índice de saturación (TSAT) debe medirse junto con la ferritina si % HRC y CHr no están disponibles.

Existe un patrón diario cuando monitorizamos los niveles de hierro, con picos de hierro y % IST (índice de saturación) recogidos en la mañana y niveles medios por la tarde. Es recomendable obtener los niveles de % IST de la mañana, ya que no es fácil comparar los niveles de % IST obtenidos en diferentes momentos del día (Horl et al, 2007). La ferritina y % IST como reactantes de la fase aguda, están influenciados por la infección e inflamación. Los diabéticos son más propensos a la infección. Se pueden presentar bajos niveles de inflamación cuando los pacientes diabéticos son obesos (Shan and Fonseca, 2011).

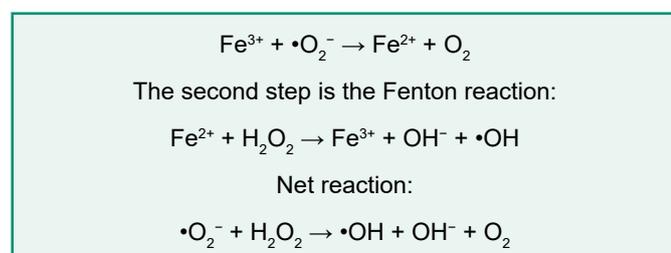
Una anemia microcítica se puede desarrollar en todos los pacientes renales con ERC, independientemente de cualquier comorbilidad, puede mostrarse por un volumen celular medio bajo (VCM) y los niveles medios de hemoglobina celular (HCM). Se debe prestar especial atención si existen otros trastornos hematológicos como la talasemia, en los que el VCM y HCM también son bajos. Cuando un paciente con diabetes y ERC tiene talasemia o síntomas de talasemia pueden requerirse transfusiones de sangre para mantener niveles de Hb en sangre alrededor de 80,0g/L- 90,0g/L. Las trasfusiones continuas de sangre pueden hacer que los valores de hierro aumenten hasta un punto en el que sean necesarios los quelantes para reducir los niveles acumulados en el hígado (Cappellini et al, 2011).

No está claro para los clínicos cuáles son los niveles máximos seguros para las reservas séricas de hierro antes de que aparezcan problemas asociados con la sobrecarga de hierro. El actual estudio "Proactive IV irOn Therapy in haemodiALysis patients (PIVOTAL)" nos ayudará posiblemente a entender mejor el impacto de la administración de hierro en pacientes, incluyendo a aquellos que tienen diabetes como co-morbilidad.

El hierro es necesario para toda la vida celular, pero en exceso es tóxico para todas las células vivas. La sobrecarga de hierro ha sido reconocida como causante de un mayor riesgo en el desarrollo de la diabetes (Shah et al, 2011). En pacientes no diabéticos la sobrecarga de hierro se ha demostrado que causa resistencia a la insulina. El proceso comienza con la presencia de hierro excesivo que puede precipitar deficiencia de insulina y subsecuentemente resistencia a la insulina. Esto puede conducir a una disfunción hepática y en última instancia al desarrollo de la clínica diabética (Swaminathan et al, 2007). Cuando los pacientes son diabéticos con ERC como co-morbilidad pueden surgir problemas además de la resistencia a la insulina.

Los metales como el hierro afectan a la glicación de proteínas que resultan del aumento de los niveles de glucosa observados en la diabetes. Esto puede conducir al desarrollo de especies de oxígeno reactivo presentes en el estrés oxidativo. Esto se muestra en la formula de Haber-Weiss (Wittwer,2013;Kehrer,2000).

Figura 5.



Los niveles de hierro aumentarán dentro de los lisosomas de los túbulos proximales en el riñón del diabético. Una variedad de factores incluyendo la triada de nivel elevado de glucosa en la sangre, productos finales del proceso de glicación avanzada y los niveles de lípidos altos aumentarán los niveles de hierro disponibles dentro de las células. Esto a su vez

comienza y aumenta drásticamente el estrés oxidativo y empeora el daño renal (Swaminathan et al, 2007).

Manejo de la Anemia

Agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs)

Se deben seguir pautas nacionales e internacionales para tratar la anemia con suplementos de hierro y agentes estimulantes de eritropoyetina (AEEs) (KDIGO, 2012; NICE, 2015). Hasta hace poco, el único tratamiento AEEs disponible era la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO), como la Epoetina alfa y beta de acción corta y de acción más larga: Darbepoetina alfa y Metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Los tratamientos con rHuEPO han estado disponibles durante más de 25 años. La investigación y los ensayos clínicos de AEEs alternativos están en curso. Los posibles tratamientos de AEEs que están bajo investigación son estabilizadores de factor inducido por hipoxia (HIF) y terapia del gen de EPO (Macdougall, 2012; Jelkmann, 2013; Miyata et al., 2013). Los estabilizadores de HIF tienen la ventaja añadida de ser un tratamiento oral, a diferencia de la inyección actual de tratamientos rHuEPO (Jelkmann, 2013).

Tras la publicación del estudio TREAT en 2009 se demostró que existe un riesgo significativo en pacientes con ERC diabéticos que sufren una trombosis cuando el nivel de hemoglobina se mantiene a un nivel normal (Pfeffer et al, 2009). Como consecuencia directa de estos hallazgos, se redujo el objetivo de los niveles de hemoglobina recomendados cuando se tratan con AEEs (KDIGO, 2012; NICE, 2011; NICE 2015).

Se ha demostrado que la terapia con AEEs es eficaz para incrementar el nivel de hemoglobina en aproximadamente el 95% de todos los pacientes (Macdougall, 2001). A pesar de este hecho, existen razones por las que hay una respuesta inadecuada a este tratamiento. Johnson et al (2007) explican estas causas, que se describen en la tabla 4. NICE, 2015 y KDIGO, 2012 recomiendan cómo superar esta falta de respuesta al tratamiento.

Tabla 4: Hiporeactividad de la AEEs

Causa	Problemas
Pérdidas sanguíneas crónicas	Sangrado del tracto gastrointestinal, tracto urinario, epistaxis, angiodisplasia
Deficiencia de Hierro	Absoluta: Falta de Hierro Funcional: No hay hierro disponible para su uso
Infección/ Inflamación	Infecciones bacterianas o víricas
Concordancia / conformidad	Fobia a las agujas, Cambio en la situación personal; Admisión en el Hospital / Residencia tercera edad.
Infradiálisis	Problemas con la diálisis peritoneal o hemodiálisis
Hiperparatiroidismo	Alteración del metabolismo óseo. Niveles elevados de PTH
Deficiencias nutricionales	Vitamina B12; Folatos, Vitamina C
Medicación	Immunosuppressive medication Chemotherapy agents
Malignidad	Tumores sólidos; Condiciones hematológicas: mieloma
Aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos	Evento adverso raro asociado con la administración subcutánea de agentes terapéuticos de la AEEs (Macdougall et al,2015)
Trastorno primario de la médula ósea	mielodisplasia

Hemoglobina A1c (HbA1c) y anemia

HbA1c es una forma glicosilada de hemoglobina que se utiliza comúnmente como una medida del control de los niveles de azúcar en la sangre en pacientes diabéticos durante un período de 3 meses. Esta prueba se utiliza para diagnosticar la diabetes. El valor real del nivel de HbA1c comprende 3 cadenas (Hussain, 2015):

- 1: La cantidad de hemoglobina que se encuentra en los reticulocitos cuando salen de la médula ósea.
- 2: La tasa de glicación de Hb como la edad de los glóbulos rojos. Esta es una función específica de la cantidad de glucosa a la que está sometida la Hb.
- 3: La edad promedio de la célula roja. Mientras que los estudios sobre los efectos de los niveles de HbA1c causados por la anemia parecen ser limitados, hay también efectos implícitos. La tasa de rotación de eritrocitos parece aumentar en la anemia, lo que conduce a niveles más bajos de HbA1c. En los pacientes con enfermedad renal diabética cuya anemia se controla con más AEEs y con menos tratamiento intravenoso de hierro los niveles de HbA1c fueron inferiores después del tratamiento, independientemente del control glucémico real (Ng et al, 2013), Donde los niveles de HbA1c no están de acuerdo con la imagen clínica real presentada por el paciente, se debe ser prudente en la interpretación de estos resultados (Hussain, 2015).

Conclusión

Se ha demostrado que ha habido y seguirá habiendo un aumento significativo en el número de pacientes que desarrollan diabetes. Esto puede ser una condición devastadora con las diferentes complicaciones que pueden aparecer a largo plazo, y que afectan a los diferentes sentidos y sistemas del organismo; lo cual, metafóricamente, puede considerarse como un tsunami en cuanto a los angustiosos resultados para los pacientes diabéticos. Existe un vínculo demostrado entre la diabetes, la enfermedad renal y la anemia, que puede estar asociada con una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con pacientes renales no diabéticos. Se ha demostrado que una hiperglucemia continua puede dañar las células renales, lo que conduce al desarrollo de ERC hasta en un 35% de los pacientes diabéticos. Inevitablemente, como resultado de la lesión del tejido renal los pacientes se verán afectados por la anemia. Como la glucosa es reabsorbida a través de los túbulos proximales, el daño a las células productoras de EPO puede ocurrir antes que en pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos como una co-morbilidad. El tratamiento de la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica está establecido desde hace tiempo con el tratamiento con AEEs y la suplementación de hierro intravenoso.

Las directrices para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC y anemia están disponibles en organizaciones nacionales e internacionales. La vigilancia de los resultados sanguíneos es esencial para asegurar que los niveles de hemoglobina no se normalizan, aunque permanecen dentro de los parámetros nacionales e internacionales recomendados. Los depósitos o reservas de hierro necesitan ser monitorizados, ya que la anemia por deficiencia de hierro es la causa más común de una mala respuesta a la terapia con AEEs. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se utilizan para evaluar el control glucémico en los pacientes diabéticos, pero debe interpretarse con precaución cuando los pacientes diabéticos con ERC están recibiendo AEEs y el tratamiento de hierro para corregir la anemia.

Si el diagnóstico de la diabetes, las complicaciones de la ERC y la anemia son devastadoras para el paciente las implicaciones financieras para la economía de la salud no lo son menos.

Autoevaluación de conocimientos

1. ¿De qué manera la hiperglucemia asociada al desarrollo de la diabetes causa complicaciones a largo plazo en los riñones?
2. ¿Por qué los pacientes con ERC desarrollan anemia, y por qué esto ocurre más temprano en pacientes con ERC diabéticos?
3. ¿Cómo se diagnostica la anemia en estos pacientes y qué análisis de sangre específicos se utilizan para confirmar un diagnóstico?
4. ¿Cómo se trata la anemia en pacientes con enfermedad renal diabética?
5. ¿Cuál es la justificación para administrar suplementos de hierro en estos pacientes?
6. ¿Qué factores pueden precipitar una mala respuesta al tratamiento de la anemia en estos pacientes?
7. ¿Cuándo se deberían tomar precauciones al interpretar los análisis de sangre específicos para la diabetes y la anemia?
8. ¿Es aconsejable normalizar los niveles de hemoglobina cuando se trata la anemia en pacientes con estas condiciones a largo plazo?
9. ¿Cuáles son las pautas nacionales e internacionales actuales para alcanzar los parámetros adecuados recomendados en la analítica de los pacientes renales?

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento y reconocimiento a las traductoras del Inglés al Español de este documento: Camino Villa Llamazares y Magdalena Gándara Revuelta y a la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica (SEDEN) por su cooperación con este proyecto.



References:

1. Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease—prevalence and predictors, *Diabetologia*, June 2006, Volume 49, Issue 6, pp 1183-1189
2. Anderson G.J., Frazer D.M. & McLaren G.D. (2009). Iron absorption and metabolism. *Current opinions in Gastroenterology* 25, 129–135.
3. Ansell D, Feest T, UK Renal Registry Report 2000. UK Renal Registry, Bristol, UK. 3rd Annual Report of the Renal Association.
4. Ansell D, Feest TG, Tomson C, Williams AJ, Warwick G. 9th Annual Report of the Renal Association. UK Renal Registry Report 2006. UK Renal Registry, Bristol, UK, *Nephrol. Dial. Transplant.* (2007) 22(suppl 7).
5. Arya A, Aggarwal S, Yadav H.N. Pathogenesis of Diabetic nephropathy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences.* vol.2, supp 4, 2010
6. Bajaj S, Makkar BM, Abichandani VK, Talwalkar PG, Saboo B, Srikanta SS, Das A, Chandrasekaran S, Krishnan PV, Shah A, Abraham G, Tikku P, Kumar S, Management of anemia in patients with diabetic kidney disease: A consensus statement, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Volume 20, Number 2, 268-281, 2016 downloaded 04 March 2016
7. Bonomini M and Sirolli V, Uremic toxicity and anemia, *J Nephrol.* 2003 Jan-Feb; 16(1):21-
8. Bosman DR, Winkler AS, JT, Macdougall IC, Watkins PJ, Anaemia with Erythropoietin Deficiency occurs early in Diabetic Nephropathy, *Diabetes Care*, Volume 24, Number 3, March 2001
9. Cao Z., Cooper M. Pathogenesis of diabetic nephropathy, *Journal of Diabetes Investigation* Vol.2 Issue 4, August 2011
10. Cohen Tervaert, T.W., Mooyaart A, Amann K, Cohen A, Cook T, Drachenberg C, Ferrario F., Fogo A, Haas M., Drachenberg C, Ferrario F, Fogo A, Haas M., DeHeer E, Joh K, Noel L, Radhakrishnana J, Seshan S, Bajema I, Bruijn J, . Pathological classification of Diabetic Nephropathy . *Journal of American Nephrology* 21:556-563, 2010
11. De Nicola, L., Gabbai, F.B., Liberti, M.E., Sogliocca, A., Conte, G. and Minutolo, R., 2014. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(1), pp.16-24.

12. Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, Kadokura T, Renal Glucose Handling: Impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 36:1260–1265, 2013
13. Fogarty D, Castledine C, Sinha MD, Fraser S, 18th Annual Report of the Renal Association, Chapter 1, 18th Annual Report of the Renal Association, UK Renal Registry 2015, UK Renal Registry, Bristol, UK
14. Forbes J, Coughlan M, Cooper E, oxidative stress as major culprit in kidney disease in diabetes, *Diabetes* vol. 57, June 2008.
15. Ganz, T. and Nemeth, E., 2011. Hcpcidin and disorders of iron metabolism. *Annual review of medicine*, 62, pp.347-360.
16. Gilbert, R.E., 2014. Sodium–glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering?. *Kidney international*, 86(4), pp.693-700.
17. W. H. Hörl, Y. Vanrenterghem, P. Aljama, P. Brunet, R. Brunkhorst, L. Gesualdo, I. Macdougall, C. Wanner and B. Wikström: OPTA: Optimal treatment of anaemia with chronic kidney disease (CKD); *Nephrol. Dial. Transplant.* (2007) 22 (suppl 3): iii20-iii26
18. Hussain, N., 2015. Haemoglobin A1c and Iron Deficiency Anaemia our Understanding Through the Decades. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 22(3), pp.289-296.
19. Kehrer, J.P., 2000. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*, 149(1), pp.43-50
20. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589.6: 1251-1258
21. Jelkmann, W., 2013. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 40(5), pp.302-309.
22. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A.Y.M. and Yang, C.W., 2013. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), pp.260-272.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
24. Johnson, D.W., Pollock, C.A. and Macdougall, I.C., 2007. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness (Review Article). *Nephrology*, 12(4), pp.321-330.
25. Locatelli, F., Bárány, P., Covic, A., De Francisco, A., Del Vecchio, L., Goldsmith, D., Hörl, W., London, G., Vanholder, R., Van Biesen, W. and Abramovicz, D., 2013. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), pp.1346-1359.
26. Macdougall IC, Role of Uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure, *Kidney International*, Volume 59,Suppl 78 (2001), pp S67 – S72
27. Macdougall IC. Anaemia and chronic renal failure *Medicine* 2011; 36: 425-428
28. Macdougall, I.C., 2012. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *American Journal of Kidney Diseases*, 59(3), pp.444-451.
29. Macdougall I.C and Geisser P, use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 7(1), 9-22 .2013.
30. Macdougall, I.C., Casadevall, N., Locatelli, F., Combe, C., London, G.M., Di Paolo, S., Kribben, A., Fliser, D., Messner, H., McNeil, J. and Stevens, P., 2015. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(3), pp.451-460.
31. Mathers CD and Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
32. Mehdi U and Toto RD, Anaemia, Diabetes and Chronic Kidney Disease, *Diabetes Carer*, Volume 32 Number 7, July 2009
33. Meyer, T.W. and Hostetter, T.H., 2007. Uremia. *New England Journal of Medicine*, 357(13), pp.1316-1325.
34. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Zakit MY, El Gebelyt SA, Mohamedi HM and Aldhahi WA, Prevalence and associations of low plasma erythropoietin in patients with Type 2 diabetes mellitus, *Diabetic Medicine* 23. 839 – 844, 2006
35. Miyata, T., Suzuki, N. and de Strihou, C.V.Y., 2013. Diabetic nephropathy: are there new and potentially promising therapies targeting oxygen biology&quest. *Kidney international*, 84(4), pp.693-702.
36. Nangaku, M. and Eckardt, K.U., 2006, July. Pathogenesis of renal anemia. In *Seminars in nephrology* (Vol. 26, No. 4, pp. 261-268). WB Saunders.
37. National Institute for Clinical Excellence – Clinical Guideline 114; Anaemia management in people with chronic kidney disease, February 2011
38. National Institute for Clinical Excellence – Clinical Guideline NG8; Anaemia management in people with chronic kidney disease, June 2015
39. Ng JM, Cooke M, Bhandari S et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010; 33:2310-2313

40. Pfeffer, M.A., Burdmann, E.A., Chen, C.Y., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., Eckardt, K.U., Feyzi, J.M., Ivanovich, P., Kewalramani, R., Levey, A.S. and Lewis, E.F., 2009. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 361(21), pp.2019-2032.
41. Shah S, Fonseca V. Iron and Diabetes Revisited. *Diabetes Care*, volume 34, July 2011
42. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030; *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010 Jan;87(1):4-14.
43. Schena F, Gesualdo L.: Pathogenetic mechanism of diabetic nephropathy, *Journal of American society nephrology* 16:530-533, 2005
44. Sherwin, R. and Jastreboff, A.M., 2012. Year in diabetes 2012: the diabetes tsunami. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), pp.4293-4301.
45. Singh DK, Winocour P, Farrington K, Mechanisms of Disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy, *Nature Reviews Nephrology* 4, 216-226 (April 2008)
46. Smit J, Sugaard M, Schonheyder HC, Nielson H, Frøslev T and Thomsen RW, Diabetes and the risk of community acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A population based case controlled study, *European Journal of Endocrinology* March 10 2016 downloaded on 17.03.16
47. Spollett GR, Diabetes: Treating the Coming Tsunami. *Diabetes Spectrum*, 26(1), pp.58-62. 2013
48. Swaminathan S, Fonseca V, Alam M, Shah S. The role of iron in diabetes and its complication. *Diabetes care*. Volume 30. No.7, July 2007.
49. Thomas MC, The High Prevalence of Anemia in Diabetes Is Linked to Functional Erythropoietin Deficiency, *Seminars in Nephrology*, 2006)
50. UK multicentre open-label randomised controlled trial of IV iron therapy in incident haemodialysis patients
51. Protocol Short Title/Acronym: Proactive IV irOn Therapy in haemodiALysis patients (PIVOTAL) Trial
52. Trial Identifiers: EudraCT Number– 2013-002267-25, ISRCTN – TBD, REC Number – 13/LO/1115
53. Venkat Narayan KM, Boyle JP, Geiss L, Saadine JB, Thompson TJ , Impact of Recent Increase in Incidence on Future Diabetes Burden U.S 2005 - 2050. *Diabetes Care*, Vol.29, Number 9, September 2006.
54. Ward J., Clarke R.,Linden R. *Physiology at a glance*.Blackwell publishing. pg.67,2005
55. Whiting, D.R., Guariguata, L., Weil, C. and Shaw, J., 2011. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 94(3), pp.311-321.
56. WHO, Haemoglobin concentrations for the diagnosis and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organisation, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1, 2011) <http://who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed 18 July 2016
57. World Health Organization. *Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012*. Geneva, WHO, 2014
58. Wittwer I.E. & Bennett L. (2011). *Anaemia Management in Conservative Care in Conservative Management in Advanced Kidney Disease; a Guide to Clinical Practice* published by ETDNA/ERCA September 2011.
59. Wittwer I, Iron deficiency anaemia in chronic kidney disease. *Journal of renal care*. 2013 Sep; 39(3):182-8.
60. Wolf G, Chen S, Ziyadeh F, Perspectives in diabetes from the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease, *Diabetes* Vol.54, 2005
61. Yamout, H., Perkovic, V., Davies, M., Woo, V., De Zeeuw, D., Mayer, C., Vijapurkar, U., Kline, I., Usiskin, K., Meininger, G. and Bakris, G., 2014. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *American journal of nephrology*, 40(1), pp.64-74.
62. Yu A, Feng X, Weibo L, Yongchun G, Minlin Z, Hao C, Caihong Z, Haitao Z and Zhihong L, Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy, *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb; 30(2):257-66