

ACCESO VASCULAR | VACUNACIÓN | ANEMIA Y DIABETES

Coordinadores: Enrique Dorado. Subjefe Servicio de Nefrología. Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari". Guillermo Rosa Diez. Jefe de la Sección de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología, Hospital Italiano.

Integrantes: Liliana Andrade. Médica de Planta Servicio de Nefrología, Hospital del Complejo Médico Policial "Churrucú-Visca". Comisión de Anemia de SAN- SLANH. Coordinadora General de Nefrología Argentina. Auditoría de Calidad de Nefrología Argentina. Hugo Beresan. Médico Nefrólogo. Director de CEREHA (Centro de Estudios Renales e Hipertensión Arterial). Luis Sintado. Jefe Servicio de Nefrología Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand". Director Médico, Fresenius Medical Care Parque Patricios. Augusto Vallejos. Médico Nefrólogo. Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital General de Agudos "Cosme Argerich". Rodolfo Valtuille. Médico Nefrólogo. Director Médico Fresenius Medical Care Burzaco. Diego Yahni. Médico Infectólogo, CEMIC y Hospital General de Agudos "D. Vélez Sarsfield".

ACCESO VASCULAR

Guillermo Rosa Diez

1. INTRODUCCIÓN

La hemodiálisis es la modalidad de terapia de reemplazo renal (TRR) que se aplica a mayor número de pacientes, tanto en nuestro país como en el resto del mundo (Young, 2000; Marinovich, 2009). En nuestro país el 97,3% de los pacientes que ingresaron en TRR en el año 2007 lo hicieron en hemodiálisis (Marinovich, 2009).

La diabetes (DM) es la primera causa de ingreso a diálisis; los pacientes con DM (con o sin nefropatía diabética) representaron el 36,5% de los pacientes que ingresaron a hemodiálisis en el 2007 en nuestro país (Marinovich, 2009).

La hemodiálisis, para ser realizada adecuadamente, requiere un acceso vascular óptimo.

Sin embargo, más del 60% de los pacientes que llegan a la fase terminal de la enfermedad renal crónica (ERC) (estadio 5 con requerimiento de TRR) en nuestro país, lo hacen sin tener un acceso vascular disponible (Marinovich, 2009), haciendo necesaria la colocación de un catéter transitorio (no tunelizado). Ello se acompaña de un aumento de la morbimortalidad del paciente (Marinovich, 2009) y un mayor número de fracasos del acceso vascular en fase de maduración o realizado tras iniciar la diálisis mediante catéter transitorio (Subhodhini, 2001).

Estos datos dan una idea de realizar un acceso vascular con la suficiente antelación como para permitir el ingreso en hemodiálisis con acceso definitivo funcionante (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007; Fernández Heredero, 2005). Esta propuesta debe estar incluida dentro del programa de prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica.

La falta de acceso definitivo al ingreso denota la falta de seguimiento previa por parte del nefrólogo debido a la falta de derivación a este especialista en estadios previos de la ERC (Fernández Heredero, 2005). Es por ello que siendo la DM la primera causa de ingreso a hemodiálisis, es necesaria la participación precoz del nefrólogo en el equipo multidisciplinario del cuidado del paciente diabético.

El acceso vascular ideal es la fístula arteriovenosa nativa, para lo cual se requiere un sistema arteriovenoso adecuado (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007). La confección programada del acceso vascular está asociada a una consulta precoz al nefrólogo, es él quien determinará el acceso adecuado para la modalidad dialítica requerida. De todos modos el equipo terapéutico juega un rol fundamental dado que el paciente debe ser instruido precozmente a preservar su capital venoso.

Beneficios de la derivación nefrológica temprana

- Selección oportuna de la modalidad dialítica.
- Cuidado del lecho vascular. Planificación y confección precoz del acceso vascular.
- Acceso vascular definitivo y maduro al momento de ingreso a diálisis.
- Control del metabolismo fosfocálcico.
- Ingreso sin compromiso del estado nutricional.
- Tratamiento adecuado de la anemia en etapa predialítica.
- Vacunación.
- Preparación psicológica.

2. PRESERVACIÓN DEL CAPITAL VENOSO

Un programa de preservación del capital venoso debe considerar los siguientes puntos:

- Las venas de los miembros superiores particularmente la vena cefálica del brazo no dominante **no** debe ser usada para venopuntura o colocación de catéter venoso para infusión.
- En caso de requerirse extracciones se debe utilizar el dorso de la mano.
- **Hay que instruir al paciente y al staff hospitalario.**
- No debe ser utilizada como acceso transitorio o para venoclisis la vena subclavia. (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007)

Las medidas de prevención recomendadas son:

- Evitar lesiones de territorios que podrían requerirse para confección de acceso vascular en pacientes en estadios 4 y 5.
- Evitar venopunturas. Las lesiones derivadas de las punciones venosas pueden afectar el territorio vascular venoso y anular un sitio de potencial acceso.
- La educación del paciente y del equipo de salud tratante son fundamentales para preservar las venas propias, evitando traumatismos innecesarios en territorios específicos. Se deben utilizar preferentemente las venas del dorso de manos para colocación de venoclisis en pacientes con ERC.
- Evitar punciones/ cateterismo de venas subclavias, considerando el alto riesgo de estenosis. Las estenosis a este nivel tienen como consecuencia la anulación del miembro superior homolateral para confeccionar un acceso. Este procedimiento estaría contraindicado en pacientes con enfermedad renal.
- La incidencia de estenosis de venas centrales luego de colocación de catéteres centrales por accesos periféricos (PICCs) y ports venosos ha sido reportada de 7%. La incidencia de trombosis varía entre 11% y 85%, con lo cual se perdería un sitio potencial de acceso vascular. El Work Group Vascular Access vasculares recomienda que no se utilicen este tipo de dispositivos en pacientes con ERC.

3. CONFECCIÓN PROGRAMADA DEL ACCESO VASCULAR

Para la confección programada del acceso vascular se requiere una evaluación previa (historia clínica y examen físico), Rx de ambas manos y, cuando sean necesarios, estudios por imágenes de mayor complejidad. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos se debe seleccionar el tipo de acceso vascular definitivo, determinando el momento adecuado de confección y de maduración del acceso (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007; Fernández Heredero, 2005).

3.1. Evaluación del paciente previo a la confección del acceso vascular

Historia clínica y examen físico (Tabla 1).

Test de Allen (Tabla 2).

Evaluación con métodos de diagnóstico complementarios (Tabla 3).

El paciente con DM es potencialmente un paciente con compromiso del árbol arterial, por lo tanto debe ser exhaustivamente evaluado. El

TABLA 1.	
Historia clínica	Examen físico
Catéter o marcapaso	Arterial
Brazo dominante	Pulsos periféricos
Expectativa de vida	TA bilateral
Diabetes	Test de Allen*
Acceso previos	Doppler cuando sea necesario (raramente se requiere arteriografía)
Insuficiencia cardíaca o prótesis valvular	Venoso
Diátesis trombótica o necesidad de anticoagulación	Edema
Trasplante renal vivo relacionado anticipado	Tamaño del miembro
Cirugía previa o trauma de cuello, brazo o tórax	Cicatrices de cateterismo previo, trauma, etc.
	Evaluar función cardíaca

TABLA 2. TEST DE ALLEN.

Fundamento y objetivo: Determinar si las arterias radial y cubital se encuentran permeables; si el arco palmar está indemne y de ese modo evitar el riesgo de una isquemia posterior a la confección del acceso vascular.
Técnica: - Explicar el procedimiento y el propósito al paciente. - Colocar la palma de la mano hacia arriba, para observar los cambios de color, pidiéndole al paciente que apriete el puño. - Usando los dedos índice y medio, comprimir al mismo tiempo las arterias radial y cubital, obstruyendo el flujo sanguíneo arterial de la mano, pidiéndole al paciente que abra y cierre la mano varias veces. - La palma de la mano debe tomar un color pálido, al no tener flujo arterial. - Liberar la presión de la arteria cubital, y contar (si aparece) el tiempo que tarda el color de la palma en reaparecer: <i>Para considerar el test positivo el color de la palma de la mano debe recuperarse en 7 segundos, lo cual asegura la permeabilidad de la circulación arterial colateral.</i> <i>Si el color se recupera entre 8-14 segundos se considera el resultado dudoso.</i> <i>Por encima de 15 segundos el resultado es negativo, lo que significa que la arteria en evaluación (en este caso cubital) no alimenta el arco palmar.</i> Este procedimiento se repite del paso 1 al 4, liberando en el paso 5 a la arteria radial

examen físico del sistema arterial normal y la Rx de manos que descarte calcificaciones de las arterias distales no ameritan la realización de otros estudios complementarios para descartar arteriopatía.

3.2. Selección del acceso permanente y orden de preferencia del tipo de acceso

En términos generales, el orden de preferencia incluye (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007; Fernández Heredero, 2005):

- en primer lugar la fístula radiocefálica,
- en segundo lugar la fístula braquiocefálica,
- en tercer lugar la prótesis o transposición de la basilica,
- por último, catéter venoso central permanente.

Siempre debe considerarse para cada uno de los niveles de elección, el miembro superior no dominante en primer lugar.

Esto es válido tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos. Si bien la diabetes es un factor de comorbilidad asociado a un menor número de pacientes con fístulas nativas primarias (FAV), ésta debe ser la elección en primer lugar, con excepción del paciente portador de enfermedad terminal (neoplasia, insuficiencia cardíaca terminal) o con trasplante inminente, en cuyo caso se prefiere el uso de un catéter permanente.

La DM es un factor de comorbilidad asociado a un número menor de pacientes con FAV, como lo demuestran estudios epidemiológicos recientes; ello no implica que la FAV no siga siendo en proporción el acceso más utilizado, lo cual depende fundamentalmente de la elección del grupo terapéutico, como ocurre en la mayoría de los centros asistenciales de Europa, a diferencia de lo que ocurre en EE.UU. (Pisone, 2002; Windus, 1992; Ethier, 2008).

TABLA 3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIOS.

	Ventajas	Desventajas
Rx de ambas manos	Sencillo y de bajo costo	Sólo detecta vasculares severos, asociados a calcificación arterial
Venografía	Mejor imagen	Afecta la función renal residual
Resonancia nuclear magnética	Contraindicada (Greloni, 2008)	Contraindicada (Greloni, 2008)
EcoDoppler	Permite una evaluación no invasiva de los sistemas arterial y venoso periféricos.	Operador dependiente. No permite ver bien las venas centrales

Fístulas arteriovenosas nativas (FAV). La FAV como 1ª elección es la recomendada por las principales guías de práctica clínica (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007). Este concepto es compartido por la mayoría de los nefrólogos de nuestro país, como lo demostró la encuesta llevada a cabo por el Consejo de Hemodiálisis de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires - ANBA en su oportunidad (tanto en pacientes con y sin diabetes) (Cusumano, 1999).

Sus ventajas son la durabilidad una vez establecidas, el bajo índice de complicaciones, la baja morbilidad y el hecho de que mejoren su funcionamiento con el tiempo. Sus desventajas son que no se pueda en ocasiones obtener el flujo deseado, que requieran mayor tiempo de maduración (1 a 3 meses) y la dificultad para la canulación en algunos casos.

La FAV radiocefálica es de simple confección, preserva vasos proximales y presenta pocas complicaciones. Su desventaja mayor es en ocasiones el bajo flujo. Si no se logra un flujo óptimo en 3 meses, se debe hacer otro acceso.

La FAV braquiocefálica logra mayor flujo y es más fácil de canular. Tiene mayor índice de edema y robo.

Las FAV con anastomosis a nivel del pliegue codo reúnen y equiparan las ventajas y desventajas de ambas (Koner, 2001; Murphy, 2002). Como tercera elección se plantea la transposición de la basilica, con dificultad en su confección y con un mayor índice de síndrome de robo. Por otro lado, el uso de prótesis.

Prótesis vasculares. El material preferido es el PTFE. Puede colocarse en forma recta, curva o en loop. Sus ventajas incluyen la posibilidad de gran superficie para canular, técnicamente fácil de canular, se requiere poco tiempo de maduración, fácil de implantar y reparar.

Incluye un gran número de posibilidades para la anastomosis arterial y venosa, se prefiere el loop antecubital (distal) y la prótesis curva en brazo (proximal).

No se pudo establecer la localización más óptima de las prótesis, las proximales no preservan vasos pero tienen menor índice de trombosis, las distales por lo contrario tienen mayor índice de trombosis pero preservan vasos, y en el caso particular de pacientes diabéticos tipo II con arteriopatía periférica se asocian a síndrome de robo en una mayor frecuencia que el resto de la población (Levine, 2001).

Catéteres tunelizados (con manguito). Es el catéter de elección como acceso temporario de más de 3 semanas de uso. Indicado en ausencia de otros accesos potenciales. Debe colocarse bajo radioscopia (se recomienda además el uso de ecografía) preferentemente en la vena yugular interna derecha dado que ofrece un acceso más directo a la unión vena cava/aurícula que la yugular izquierda (además tiene menor índice de infección, estenosis o trombosis que esta última). Considerar el material, necesidad de anticoagulación inmediata, diátesis trombótica, expectativa de vida y compromiso hemodinámico. Las ventajas y desventajas se observan en la **Tabla 4**.

Se requiere Rx de control posterior a su colocación. El uso de Ecografía reduce el índice de complicaciones.

La vía subclavia no debe ser usada en aquellos pacientes que potencialmente requieran otros tipos de accesos permanentes (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007).

3.3. Momento de la confección del acceso vascular (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007; Fernández Heredero, 2005)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica deben ser instruidos acerca de las alternativas de terapia dialítica para establecer el acceso a efectuar.

TABLA 4. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS CATÉTERES TUNELIZADOS.	
Ventajas	Desventajas
Aplicables de manera universal	Alta morbilidad (infección y trombosis)
Múltiples sitios para colocar	Riesgo de estenosis
Se pueden utilizar inmediatamente	Disconfort y problema estético
No requieren venopuntura	Menor vida útil
Sin consecuencias hemodinámicas	Menor flujo sanguíneo
Fácil colocación y reemplazo	Capacidad operativa
Fácil corrección de complicaciones trombóticas	Costos
Para pacientes de mal pronóstico (neoplasia)	
Para pacientes con trasplante inminente	

En el caso de tratarse de fistulas nativas deben hacerse 4 a 6 meses previos al ingreso estimado a hemodiálisis. Esto permitirá madurar la FAV y dar tiempo a la confección de otro acceso si fallara el primero. No está establecido un clearance de creatinina o tasa de filtrado glomerular en el cual debiera confeccionarse la FAV, pero considerando lo dicho previamente podríamos decir que se debería actuar a partir de un clearance de creatinina de 30 ml/min. Las guías (Sociedad Española de Nefrología, KDOQI, *Vascular Access Society*) recomiendan la derivación para confección del acceso vascular definitivo para ingreso a hemodiálisis cuando el filtrado glomerular es inferior a 20 ml/min, en pacientes diabéticos es preferible inclusive hacerlo antes de este valor de corte. El motivo de esta diferencia radica en el compromiso vascular, habitualmente más severo en pacientes diabéticos, que podría implicar un mayor tiempo de maduración de la fistula o la necesidad de reintervención por fallo primario.

En el caso de las prótesis se deben realizar como mínimo un mes previo al ingreso estimado a hemodiálisis, dado que se requieren aproximadamente 3 semanas para reducir el edema provocado por la cirugía y lograr la adherencia de la prótesis a los tejidos blandos. La situación ideal es aquella en la cual el acceso fuera realizado por lo menos 6 meses antes del ingreso a diálisis. Los tiempos óptimos en caso de colocación de prótesis son menores comparados con las FAV puesto que no requiere un tiempo previo de maduración, por lo tanto la recomendación sugiere un período de 3 a 6 meses antes del ingreso a TRR.

Los catéteres no deben ser colocados hasta que su uso inminente sea necesario.

Los pacientes con probable ingreso a diálisis deben ser derivados para la consulta nefrológica y evaluación quirúrgica para la preparación del acceso vascular cuando el nivel de filtrado es menor de 30 ml/min/1.73 m² o aún más precozmente en caso de deterioro rápido de la función renal o condición clínica específica como diabetes o enfermedad vascular periférica.

3.4. Maduración del acceso vascular (NKF/DOQI, 2001; EBP, 2007; Fernández Heredero, 2005)

El tiempo adecuado de utilización de una FAV luego de su confección es de 6 a 8 semanas, considerándose óptimo hacerlo luego del 3 o 4 mes. El período mínimo es de 4 semanas.

Las complicaciones inherentes a una punción precoz son el mayor riesgo de sangrado, con formación de hematoma local que pudiera llevar a la pérdida del acceso. En general se estima que una FAV está en condiciones para su punción cuando su calibre es de 0.6 cm, se encuentra a menos de 0,6 cm de la piel y tolera un flujo de 600 ml/min.

En el caso de una prótesis, se recomienda esperar de 2 a 4 semanas para permitir la endotelización de la luz.

La utilización prematura de una FAV puede ocasionar mayor incidencia de infiltración y compresión del vaso por el hematoma con posibilidades de perder definitivamente la FAV.

Cualquier intervención que aumente el flujo de sangre a la extremidad puede mejorar las chances del desarrollo de la FAV.

La falla de la maduración de una FAV ocasionalmente puede ser el resultado de colaterales venosas que drenan el flujo sanguíneo del vaso primario. La ligadura de las ramas colaterales puede facilitar la maduración.

Los intentos repetidos de utilizar una FAV infiltrada aumenta la incidencia de una punción errónea que puede ocasionar la exacerbación del edema y la pérdida de la FAV.

Se requieren 3 semanas para la adherencia del túnel subcutáneo a una prótesis. La utilización de un injerto antes ese período puede ocasionar hematoma, sangrado y laceración del injerto.

El edema importante que no se resuelve con la elevación del brazo puede reflejar una estenosis u oclusión venosa central. Si el edema persiste 2 semanas después de la colocación de la prótesis debe plantearse la realización de venografía.

4. PREVENCIÓN DE TROMBOSIS

Es controvertido el uso de antiagregación para evitar la trombosis del acceso. Las conclusiones de los estudios realizados son difíciles de comparar en función de la diversidad de esquemas de antiagregación indicados, la diferencia en los tiempos de seguimiento y las fechas de realización de algunos de estos estudios.

Las guías de la Sociedad Española de Nefrología no recomiendan la utilización de antiagregación o anticoagulación en forma sistemática para prevenir la trombosis del acceso o aumentar la sobrevida del mismo. En algunas situaciones particulares, trombosis recidivante no obstructiva o de causa no aclarada, podría considerarse su uso teniendo en cuenta el riesgo/ beneficio (Sociedad Española; Smits, 2000; Levine, 2001).

Las guías australianas (Kevan Polkinghorne, 2008) han establecido las siguientes recomendaciones:

- El tratamiento con antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel o ticlopidina) podría reducir la incidencia de fallo primario de la FAV durante el primer mes de su realización.
- El tratamiento combinado aspirina/clopidogrel no reduce los eventos trombóticos de las prótesis e incrementa el riesgo de efectos adversos.
- El uso de anticoagulación para mantener RIN 1,4 a 1,9 no reduce el riesgo de trombosis e incrementa el riesgo de efectos adversos.
- La eficacia del tratamiento con aspirina, dipiridamol o la combinación de ambos para prevenir los eventos trombóticos de los accesos protésicos no ha demostrado resultados concluyentes.
- El uso de aceite de pescado (ésteres de ácido graso omega-3) podría reducir la trombosis de la prótesis. Estos ácidos grasos tendrían una función relajante de músculo liso vascular y mejoraría la función endotelial. Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes para conocer efectos adversos y eficacia de esta conducta. El estudio FAVOURED (*Fish Oil and Aspirin in Vascular Access outcomes in renal Disease*) (Australasian Kidney Trails) podría definir la utilidad de la administración conjunta o aislada de omega-3 y aspirina en la prevención de trombosis del acceso a largo plazo.

Hasta tanto se obtengan mayores evidencias la decisión de antiagregación o anticoagulación debe ser determinada teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, los antecedentes de complicaciones previas de accesos vasculares y las posibilidades de nuevos accesos.

BIBLIOGRAFÍA

- Australasian Kidney Trials Network. <http://www.uq.edu.au/aktn/docs/favouredsummary>.
- Cusumano A, Rosa Diez G. "National Survey on Vascular Accesses". XVth International Congress of Nephrology. XI Latinoamerican Congress of Nephrology. 2-6 de Mayo, 1999. Buenos Aires. Argentina. Abstract 1279.
- Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ et al DOPPS. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3219-3226
- EBP on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 2]: ii88-ii117.
- Fernández Heredero A, Martínez Aguilar E, March-García J, Acín-García F. Momento idóneo de creación del acceso vascular desde el punto de vista técnico. Estrategia y su escalonamiento. *Angiología* 2005; 57 (Supl 2):S47-S54
- Greloni G, Rosa Diez G, Hidalgo Parra I, Torre A, García Mónaco R, Algranati S. Risk of using gadolinium in patients with renal insufficiency. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(4):346-7.
- Kevan Polkinghorne. CARL Guidelines. Pharmacological approaches to preventing vascular access failure. *Nephrology* 2008; 13(S2): S12-S16.
- Koner K. Increasing the Proportion of Diabetics with AV Fistulas. *Seminars in Dialysis* 2001;14(1):1-4.
- Levine MP. The Hemodialysis Patients and Hand Amputation. *Am J Nephrol* 2001;21(6):498-501.

- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, Tagliafichi V, Moriñigo C, Rosa Diez G. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUBAI 2007. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2009.
- Murphy G, Nicholson M. Autogenous Elbow Fistulas: The Effect of Diabetes Mellitus on Maturation, Patency and Complications Rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23(5):452-7.
- NKF-K/Doqi Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S137-S181.
- Pisone RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: Results from The DOPPS. *Kidney Int* 2002;61:305-16
- Smits JH, van der Linden J, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Coagulation and Haemodialysis Access thrombosis *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1755-1760
- Sociedad Española <http://www.senefro.org>
- Subhodhini Reddy S, Ornt D. Permanent Dialysis Access Placement in Pre-ESRD Patients: The Relation to - Patient Characteristics. *Dialysis & Transplantation*. 2001;30(3): 142-146.
- Windus DW, Jendrisak MD, Delmez JA. Prosthetic Fistula survival and Complications in Hemodialysis Patients: Effects of Diabetes and Age. *Am J Kidney Dis* 1992;19:448-452.
- Young EW, Goodkin DA, Mapes DL et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An International Hemodialysis Study. *Kidney Int* 2000;57 (Suppl 74): S74-S81.

VACUNACIÓN

Diego Yahni, Rodolfo Valtuille

INTRODUCCIÓN

Muchos estudios se han realizado en relación con los cuidados básicos que deben cumplir los pacientes diabéticos, entre ellos, mantener una dieta baja en azúcar, hacer ejercicio, no fumar, no tomar alcohol, cuidado de ojos y pies, y estar vacunados contra la gripe y contra el neumococo.

Las patologías infecciosas comprenden un factor importante de morbilidad y mortalidad en población diabética y en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), debido a un deterioro inmunitario particular (Kausz, 2006). La disminución del poder fagocitario de los leucocitos podría estar relacionada a la hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos en la hidratación y el pH sanguíneo. También se ve alterado el poder quimiotáctico y bactericida de los linfocitos.

Aún no está claro si la diabetes comprende un factor de riesgo independiente para las infecciones respiratorias, está demostrado que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos o *Mycobacterium tuberculosis*, de todas formas infecciones por neumococo o virus de influenza, están asociadas con mayor mortalidad (Joshi, 1999).

La tasa de mortalidad para neumonía por neumococo en esta población se ve incrementada entre un 5-15%, especialmente en pacientes mayores que padecen trastornos cardiovasculares. La disminución del movimiento y el aclaramiento ciliar, combinada con la mayor tasa de portación nasal de *Staphylococcus aureus*, hace que se produzca un aumento de la incidencia de neumonía estafilocócica posgripal. La vacunación no incrementa los valores de glucemia.

Por otro lado, la hiperglucemia, así como también la desnutrición, la hipoalbuminemia y la presencia de síndrome nefrótico con proteinuria masiva, en pacientes enfermedad renal terminal (ERT) pueden afectar la función biológica de los anticuerpos, pudiendo tener menor respuesta inmunogénica a las vacunas y necesitar más refuerzos o mayores dosis (Janus, 2009).

No obstante los inconvenientes mencionados la implementación de programas efectivos de vacunación han logrado disminuir o mejorar la evolución de diferentes infecciones siendo de especial mención los resultados obtenidos con la vacuna antigripal, antineumocócica y la vacuna contra la hepatitis virus B (HB) lo que lleva a considerar las mismas como *especialmente recomendadas* (Beran, 2006; SADI, 2008).

Debiendo considerar esta población como inmunocomprometidos, se debe prestar especial atención con las vacunas a virus vivo o atenuado, ya que se encuentran contraindicadas sobre todo en pacientes que reciben inmunosupresores o con enfermedad renal terminal (ERT) (Hauser, 2008).

GRIPE

Todos los años en época de circulación del virus influenza, se genera un aumento en la demanda de atención en los sistemas de salud, con las consecuentes complicaciones tanto de la enfermedad tipo influenza (ETI) o la manifestación de enfermedades subyacentes, como insuficiencia cardíaca o renal.

Los pacientes diabéticos, o con patología renal no están exentos de estas complicaciones, aumentando el riesgo de manejos inadecuados de la glucemia (Dalrymple, 2008).

Es una vacuna a virus inactivados elaborada en huevos embrionados de pollo e inactivados con formalina, que contiene tres cepas virales.

Incluye 15 µg de cada uno de los tres antígenos, dos cepas de tipo A (H3N2, H1N1), y una cepa de tipo B, que representan las de más probable circulación en cada hemisferio en esa temporada.

La OMS actualiza anualmente la fórmula vacunal en base a análisis antígenicos y genéticos que utilizan modelos matemáticos (CDC, 2009) Desde 1999 se emite una recomendación específica para cada uno de los hemisferios.

Existen vacunas a virus completos o fragmentados, o de subunidades. Estas últimas contienen hemaglutininas o neuraminidasas virales purificadas.

Inmunidad y eficacia

Produce como respuesta inmunogénica con anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación, luego de las 2 semanas hasta los 6 meses posvacunación.

La eficacia de la vacuna es de 70%-90% para prevenir enfermedad (gripe no complicada) en menores de 65 años y 58% en mayores de esa edad.

La respuesta en pacientes diabéticos y con enfermedad renal es del orden del 50%.

Indicación

La indicación de la vacuna por parte del equipo médico es muy irregular, así lo demuestra un estudio español, en donde la vacunación en pacientes diabéticos es del 58% (Barril, 2008).

Deben recibir la vacuna antigripal anualmente todas las personas diabéticas o en hemodiálisis, así como también los convivientes (Wang, 2004).

Conservación y presentación

Se debe mantener entre 2-8°C hasta su aplicación.

Los nombres registrados en la Argentina varían anualmente, para la temporada 2009 los nombres para los cuales se ha solicitado autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su comercialización son: Agrippal S1 (Novartis), Begrivac (Novartis), Fluarix (GlaxoSmithKline), Imovax (Aventis-Pasteur), Influvac (Raffo), Istivac e Istivac Junior (Aventis-Pasteur), Mutagrip (Aventis-Pasteur), Nilgrip (Instituto Biológico Argentino), Vaxigrip (Aventis-Pasteur). En todos los casos, se presentan en jeringas prellenadas de 0,5 ml, a excepción de Istivac Junior, que en su formulación pediátrica se presenta en jeringa prellenada de 0,25 ml. Las cepas que se recomiendan para incluir en la vacuna varían anualmente y se emiten separadamente para los hemisferios sur y norte. Las cepas recomendadas para el hemisferio sur para la temporada 2009 son:

Cepas virus influenza tipo A:

- A/ Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus.
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus.
- Virus influenza tipo B: B/Florida/4/2006-like virus.

VACUNA GRIPE A (H1N1) cepa 2009

El nuevo virus pandémico de influenza A (H1N1) se ha distribuido rápidamente en todo el mundo, demostrando enfermedad más grave en pacientes con cualquier grado de inmunocompromiso.

La nueva vacuna a partir de la cepa de virus H1N1 estaría firmemente indicada en pacientes diabéticos, con enfermedad renal terminal o hemodiálisis.

- Estas vacunas se consideran potencialmente tan seguras como aquellas de la gripe estacional.
- Sin embargo debe considerarse el antecedente de una complicación potencialmente seria (síndrome de Guillain Barré) ya relacionado con la anterior cepa de H1N1 aparecida en 1976.
- No existe contraindicación en utilizar ambas vacunas en forma concomitante.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

Como se mencionó la incidencia de neumonías pneumocócicas en pacientes diabéticos, no parece ser superior al de la población general. Está incrementada las formas invasivas y la mortalidad asociada a la infección en este grupo de pacientes, así como también en la población en hemodiálisis, en estos últimos además se incrementa la posibilidad de adquirir neumococo con resistencia incrementada a penicilina.

Agente inmunizante

El polisacárido capsular, que es fundamental para la virulencia del microorganismo, ha permitido clasificar a *S. pneumoniae* en distintos serotipos que tienen la propiedad de ser antigénicos. Actualmente se conocen 91 serotipos; la vacuna polivalente incluye 23 serotipos que representan el 85%-90% de los serotipos responsables de infecciones graves: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Inmunidad y eficacia

En adultos sanos se ha demostrado una excelente respuesta con elevación de los anticuerpos circulantes de dos o más títulos medidos por radioinmunoensayo (RIA). Los títulos protectores persisten por 4-6 años en la mayoría de los sujetos (80%) aunque se presentan variaciones, según los distintos serotipos (Farr, 1995).

Los pacientes sometidos a trasplante renal o hemodiálisis crónica tienen menor respuesta a la vacuna, al igual que otros huéspedes inmunocomprometidos, como diabéticos y pacientes que viven con HIV.

La vacuna 23 valente ha demostrado ser efectiva en los siguientes escenarios:

- a. Previene las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*:
 - Global: 56%-81%.
 - En inmunocompetentes ≥ 65 años: 75%.
- b. En grupos de riesgo (diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, asplenia anatómica): 65%-84%.

Tasa de neumonía bacteriémica: disminuye 50%-70%

Dosis y vía de administración

La vacuna 23 valente puede administrarse en cualquier época del año. La dosis es de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea en el deltoides, o en la cara anterolateral del muslo. La vía intradérmica debe evitarse, pues puede ocasionar reacciones adversas locales de mayor envergadura.

Revacunación

La revacunación está recomendada sólo en dos grupos de pacientes:

- Personas con 65 años o más: 1 dosis (y en un intervalo ≥ 5 años, si la primera dosis fue administrada antes de los 65 años).
- Personas de 2-64 años: 1 dosis (y en un intervalo ≥ 5 años).
 - Asplenia anatómica o funcional.
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Síndrome nefrótico.
 - Inmunodeprimidos.

Efectos adversos

Las reacciones locales en general son leves (30%-50%). La fiebre se presenta raramente. Está descrita la reacción de Arthus (local) ante la revacunación. En pacientes que recibieron previamente la vacuna y tienen altos títulos de anticuerpos, así como aquellos individuos inmunocompetentes sin enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, diabetes o cirrosis), los efectos adversos asociados a la revacunación han sido más frecuentes.

Contraindicaciones

Antecedentes de reacción alérgica grave con la vacunación previa. En el embarazo debe evitarse, aunque no existe experiencia sobre potenciales efectos teratogénicos en esta población. Debe restringirse a situaciones de alto riesgo de infección neumocócica severa y siempre luego del primer trimestre de embarazo.

Uso simultáneo con otras vacunas

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, como con la antigripal, con la cual comparte indicaciones, pero en sitios de aplicación distintos.

Presentación y conservación

Jeringa prellenada monodosis de 0,5 ml, conservante: fenol. Debe mantenerse en frío (2-8°C).

* Pneumo 23 (Sanofi-Pasteur)

** Pneumovax (Merk Sharp & Dohme)

HEPATITIS B

La vacunación contra la HB es la estrategia más efectiva para prevenir la infección por este virus y sus consecuencias, tales como la cirrosis, el cáncer hepatocelular, la insuficiencia hepática y la muerte. La hepatitis B es considerada una enfermedad de transmisión sexual (ETS), por lo tanto, esta vacuna ha sido la primera vacuna contra una ETS y contra el cáncer.

Asimismo en pacientes diabéticos con ERC al obtención de títulos protectores contra HB juega un rol muy importante en evitar el contagio nosocomial si el paciente requiere tratamiento de diálisis en el futuro. La vacuna contiene el antígeno de superficie (HBsAg) purificado del virus de la hepatitis B, obtenido por ingeniería genética utilizando la técnica de ADN recombinante, adsorbido en hidróxido de aluminio como adyuvante.

Inmunidad y eficacia

La eficacia de la vacuna para prevenir la infección es mayor del 95% en niños y en adolescentes sanos, y más del 90% en adultos jóvenes sanos menores de 40 años.

Se requieren 3 dosis de vacuna para inducir una respuesta de anticuerpos protectores adecuados (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) (Consejo de Hemodiálisis ANBA, 2007)

En los mayores de 40 años, la inmunogenicidad cae por debajo del 90%, y llega entre el 65%-75% alrededor de los 60 años. Los inmunocomprometidos, los pacientes con enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica) tienen menor tasa de seroconversión (entre el 50%-70%). En pacientes con ERC la tasa de seroconversión para la vacuna es mayor en estadios tempranos de la enfermedad (Kausz, 2004; CDC, 2001).

Otras causas del huésped que se asocian con menor respuesta a la vacuna son factores genéticos, tabaquismo, aplicación en el glúteo y obesidad.

Aquellas personas con mayor riesgo de exposición, que luego de un esquema completo de vacunación no presentan una respuesta de anticuerpos protectores ≥ 10 mUI/ml, deben recibir de 1 a 3 dosis adicionales de vacuna y luego evaluar la seroconversión. Aproximadamente el 25%-50% de ellas desarrollan inmunidad con una dosis y entre el 44%- 100% después de 3 dosis. Las personas que permanecen sin responder luego de 3 dosis adicionales de vacuna deben recibir gammaglobulina hiperinmune, si se exponen al virus (Mast, 2006).

Dosis y vía de administración

En los adultos y en los niños mayores de 12 meses se administra por vía intramuscular en el deltoides. En los lactantes y en los recién nacidos, se aplica por vía intramuscular en la región anterolateral del muslo. El esquema recomendado incluye por lo menos 3 dosis.

La dosis varía según la edad, el tipo de huésped y la marca comercial de la vacuna. En los adultos en hemodiálisis y en otros huéspedes inmunocomprometidos dosis mayores a las habituales pueden ser más inmunogénicas, pero no se han realizado recomendaciones específicas. Sin embargo, en los adultos en diálisis se considera administrar el doble de la dosis habitual y, en determinados casos, además, una cuarta dosis (0, 1, 2 y 6 meses: Engerix B® y Vacuna antihepatitis B AGB®). Para los menores de 20 años en estas circunstancias, corresponderían las mismas consideraciones, pero la Administración de Drogas y Alimentos de

los EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) aprobó sólo las dosis habituales para la edad.

Siempre es recomendable iniciar la vacunación antes del comienzo de la diálisis.

En el resto de las indicaciones:

- El esquema clásico consiste en 3 dosis: La primera dosis de inicio, la segunda al mes y la tercera a los seis meses de la primera.
- El esquema rápido incluye 4 dosis: Una inicial, otra al mes, la tercera a los 2 meses de la primera y la cuarta al año de la primera dosis.
- Los esquemas de 0, 1 y 4 meses y 0, 2 y 4 meses también han demostrado ser efectivos.

Consideraciones a tener en cuenta:

Debe insistirse en el cumplimiento de la aplicación de *todas las dosis en el tiempo que corresponda*. Si se interrumpe el esquema, debe completarse con las dosis faltantes, sin importar el tiempo transcurrido desde la última dosis.

Entre las dosis se recomienda un intervalo mínimo de un mes entre la primera y la segunda dosis, de dos meses entre la segunda y la tercera dosis, y de 16 semanas entre la primera y la tercera dosis. La tercera dosis confiere el máximo nivel de seroprotección, pero actúa primariamente como un refuerzo y brinda protección a largo plazo.

Todas las vacunas pueden intercambiarse entre sí.

Si el recién nacido no recibe la primera dosis antes de las 12 horas de vida, deberá continuar con el esquema habitual, pero sabiendo que se perdió la oportunidad de prevenir la transmisión vertical, si la madre era HBsAg positiva.

No existe literatura que avalen esquemas de vacunación con microdosis subcutáneas en no respondedores con ERC que no reciban tratamiento de hemodiálisis.

Asimismo aún es insuficiente la experiencia referida a la utilización de un coadyuvante inmunoestimulante junto con la vacuna recombinante (tipo Fendrix® Glaxo Smith-Kline) la cual está especialmente indicada en los pacientes con ERC en prediálisis obteniéndose una alto porcentaje de seroconversiones.

Estudio serológico antes de la vacunación

La realización de pruebas serológicas para conocer el estado inmune de la persona a vacunar no está indicada rutinariamente. Sólo estaría indicada en grupos con mayor probabilidad de infección por el virus de la HB:

- Pacientes poli transfundidos.
- Hemodiálisis.
- Diálisis peritoneal.
- Personal de salud.
- Personas que conviven con pacientes con hepatitis B.

Estudio serológico posterior a la vacunación

La realización de controles serológicos posteriores a la vacunación (anti-HBs), entre uno y dos meses después de la serie primaria, tampoco está indicada de rutina. Se recomienda en aquellas personas cuya respuesta puede ser variable o están en riesgo aumentado de exposición:

- En los pacientes en hemodiálisis crónica, está indicada la evaluación serológica anual.
- Trabajadores de la salud.

Revacunación

Con los datos disponibles, la revacunación de rutina en personas inmunocompetentes no está indicada.

En los pacientes hemodializados, se recomienda la administración de una dosis de refuerzo cuando el título de anticuerpos, en el control anual, desciende por debajo de los niveles protectores.

Conservación y presentación

La vacuna contra HB debe conservarse a una temperatura entre 2-8°C. No debe congelarse. Las presentaciones y marcas comerciales son las siguientes:

- Engerix-B Pediátrico® (GlaxoSmithKline). Se presenta en frasco ampolla monodosis de 0,5 ml o en jeringa prellenada estéril monodosis de 0,5 ml, que contiene 10 µg de antígeno de superficie de HB.
- Engerix-B Adulto® (GlaxoSmithKline). Se presenta en frasco ampolla monodosis de 1 ml o en jeringa prellenada estéril monodosis de 1 ml, que contiene 20 µg de antígeno de superficie de HB.

BioVac HB® 10 µg (CAIF): Se presenta en frasco ampolla que contiene 10 µg (0,5 ml).

- BioVac HB® 20 µg (CAIF). Se presenta en frasco ampolla que contiene 20 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- H-B-VAX PRO® 5 µg (Merck Sharp & Dohme). Se presenta en frasco ampolla que contiene 5 µg (0,5 ml).
- H-B-VAX PRO® 10 µg (Merck Sharp & Dohme). Se presenta en frasco ampolla que contiene 10 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- H-B-VAX PRO® 40 µg (Merck Sharp & Dohme). Se presenta en frasco ampolla que contiene 40 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- Hepativax Junior® (Sanofi-Pasteur). Se presenta en frasco ampolla que contiene 10 µg (0,5 ml) de antígeno de superficie de HB.
- Hepativax Adulto® (Sanofi-Pasteur): Se presenta en frasco ampolla que contiene 20 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- AGB 10 Uniject® (Pablo Cassará). Se presenta en frasco ampolla o en jeringa prellenada que contiene 10 µg (0,5 ml) de antígeno de superficie de HB.
- AGB 20 Uniject® (Pablo Cassará). Se presenta en frasco ampolla o jeringa prellenada que contiene 20 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- Vacuna antihepatitis B AG B 10 µg® (Scott-Cassará). Se presenta en frasco ampolla que contiene 10 µg (0,5 ml) de antígeno de superficie de HB.
- Vacuna antihepatitis B AG B 20 µg® (Scott-Cassará). Se presenta en frasco ampolla que contiene 20 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.
- Supervax® (Pablo Cassará). Se presenta en frasco ampolla que contiene 20 µg (1 ml) de antígeno de superficie de HB.

ANTITETÁNICA Y ANTIDIFTÉRICA (DOBLE ADULTOS)

Los pacientes diabéticos son proclives a presentar lesiones o abrasiones cutáneas que en general son difíciles de curar y que muchas veces evolucionan en forma crónica, por ese motivo es conveniente que todos los pacientes tengan cobertura antitetánica adecuada.

Además los pacientes en hemodiálisis crónica, son sometidos a procedimientos quirúrgicos relacionados con el acceso vascular y las punciones del mismo, que pueden funcionar como puerta de entrada de microorganismos.

La cobertura adecuada, consiste en el esquema completo obligatorio de la niñez, mas un refuerzo de toxoide tetánico y diftérico combinado. Los adultos que no puedan comprobar fehacientemente que han recibido la serie completa de vacunación primaria, con toxoide tetánico y diftérico, deben recibir la serie primaria con toxoide Td combinados.

La serie primaria para adultos es de 3 dosis, las primeras 2 deben administrarse con un intervalo de por lo menos 4 semanas y la tercera dosis, de 6 a 12 meses después de la segunda. Administrar 1 dosis, si la persona recibió el esquema primario, cada 10 años.

Conservación y presentación

Debe conservarse entre 2-8°C. No debe congelarse, ya que de esa manera se reduce la potencia del componente tetánico. Conserva la potencia por 18-36 meses. El frasco multidosis, una vez abierto, puede ser utilizado por 4 semanas, si se conserva a la temperatura indicada.

Estrategias para mejorar los niveles de vacunación del adulto

El rol del médico es fundamental en la difusión del concepto de vacunación del adulto, ya que de no existir la indicación, no hay estímulo para la provisión ni la demanda de los pacientes. Por lo tanto, es importante que el médico incorpore el concepto de vacunación en su práctica diaria.

TABLA 1.

	Diabetes	Hemodiálisis ²	Diálisis peritoneal	Insuficiencia renal
Antigripal	===== 1 dosis anual =====>			
Neumocócica ¹	== 1- 2 dosis =====>			
Hepatitis B ²	== 3 dosis (0, 1-2 meses, 4-6 meses) =====>			
Tétanos-difteria	== 1 dosis de refuerzo cada 10 años =====>			
1. En pacientes mayores de 65 años, dar una sola dosis.				
2. En pacientes en hemodiálisis, se debe utilizar dosis de 40 µg/ml o dos dosis de 20 µg/ml por dosis (CDC, 2004; CDC, 2006).				

Algunas recomendaciones son:

- Tener presente el concepto de inmunización e incorporarlo a la rutina de la anamnesis.
- Considerar las vacunas y registrar los antecedentes de vacunación y posibles indicaciones para todos los pacientes, independientemente del motivo de la consulta.
- Incorporar a la historia clínica un esquema de vacunación del adulto y tenerlo presente en la consulta.
- Llevar registros de la vacunación de los pacientes. Implementar mecanismos para notificar a los pacientes acerca de la administración de vacunas estacionales o las fechas para completar algunos esquemas.

En la **Tabla 1** se ofrece un resumen de lo antedicho.

BIBLIOGRAFÍA

- Actualización de Recomendaciones y Guías Sobre Vacunas. Comisión de Vacunas Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 2008
- Barril G, Teruel JL. Vaccination scheme in advanced chronic kidney disease. *Hospital de La Princesa, Madrid. Nefrología.* 2008;28 Suppl 3:95-9.
- Beran J. Diabetes mellitus and immunization. *Vnitr Lek.* 2006; 52(5):438-42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule – United States: 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(45):1-4.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic Hemodialysis patients. *MMWR* 2001.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease 2006.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Vaccine Information Statement. 2009 Inactivated Influenza Vaccine.
- Consejo de Hemodiálisis (ANBA). Guías de Enfermedades Virales en salas de Hemodiálisis. *Revista Nefrología, Diálisis y Trasplante.* 2007; 27 (2): 75-82..
- Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5):1487-93.
- Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2336-2340.
- Hauser AB, Stingham AE, Kato S, Buchares S, Aita C, Yuzawa Y, Pecoits-Filho R. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis.. *Perit Dial Int.* 2008 ;28 (Suppl 3):S183-7.
- Janus N, Vacher LV, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar;23(3):800-7
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infection in Patients With Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1906-12.
- Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, USA. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006 ;13(3):209-14.
- Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. Department of Medicine, Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, USA. *Semin Dial.* 2004; 17(1):9-11
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: Immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55 (16):1-33.
- Recommended Adult Immunization Schedule, by Vaccine and Age Group (2006-2007). <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/adult/06-07/adult-schedule-11x17.pdf>.
- Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Lee CT, Chou P. Reducing Major Cause-Specific Hospitalization Rates and Shortening Hospital Stays after Influenza Vaccination *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1604-10

DIABETES Y ANEMIA

Liliana Andrade, Augusto Vallejos, Hugo Beresan

Abreviaturas	
ADMA	dimetilarginina-asimétrica
AEE	agentes estimulantes de la eritropoyesis
AER	excreción renal de albúmina
CHbCM	concentración de hemoglobina corpuscular media
DM	diabetes mellitus
DDHA	dimetilarginina dimetilaminohidrolasa
ECA	enzima convertidora de angiotensina
EPO	eritropoyetina endógena
ERC	enfermedad renal crónica
FDA	Organismo de Control de Drogas y Alimentos (EE.UU.)
FG	filtrado glomerular
FNkβ	factor nuclear k beta
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina A1c
HbCM	hemoglobina corpuscular media
HD	hemodiálisis
HIF	factor inducido por la hipoxia
HVI	hipertrofia ventricular izquierda
IAM	infarto agudo de miocardio
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IRCT	insuficiencia renal crónica terminal
NO	óxido nítrico
RCT	estudios clínicos randomizados
Rh-epo	eritropoyetina recombinante
RNE	especies reactivas de nitrógeno
ROS	especies reactivas de oxígeno
Tf	transferrina
Tx	trasplantado
US	ultrasensible
VCM	volumen corpuscular medio

INTRODUCCIÓN

La presencia de la anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con DM fundamentalmente en aquellos con deterioro de función renal y proteinuria y está asociada con un aumento del riesgo de complicaciones como ser la nefropatía, retinopatía y enfermedad macro y microvascular.

Los eventos cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en los pacientes con diabetes portadores de ERC (U.S. Renal Data System-USRDS-2001) y la anemia es 10 veces más prevalente en pacientes con ERC+ICC+DM, con la característica de ser un factor de riesgo modificable con tratamiento médico.

La incidencia de la nefropatía por diabetes como causa ERC estadio 5 ha llegado al 54% en los últimos informes de la US data REPORT (*US Renal Data Sistem-USRDS-2009 Anual Data Report*). Este nivel de incidencia convierte a la DM en la principal causa de anemia en los pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5.

El riesgo de anemia en pacientes con DM es aproximadamente de 2 a 3 veces el de la población general con similar nivel de FG y reservas de hierro (Astor, 2002).

Asimismo los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Foley, 1997) y mortalidad y una menor supervivencia en diálisis comparados con otras causas de ERC estadio 5.

La derivación precoz al especialista y el pronto inicio de tratamiento mejora tanto la supervivencia en diálisis de corto plazo (muerte dentro de los 3 meses de comenzado tratamiento sustitutivo) (Schwenger, 2003) como la supervivencia de largo plazo (Schwenger, 2003) y por sobre todo la calidad de vida del paciente.

Hay una gran diversidad en la información respecto a la prevalencia de la anemia en pacientes con diabetes y esto es debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios (distintas definiciones de anemia, distintos estadios de función renal, distintos métodos para determinar la función renal, distinta composición de la población en estudio etc.) En estudios de corte el 17% de los pacientes DM tipo 1 y el 13% de los DM tipo 2 presentaron anemia antes de cumplir criterios de deri-

vación al nefrólogo (< 30 ml FG) En pacientes DM tipo 2 la prevalencia del 13% se vio incrementada en 12% mas en un seguimiento a 5 años (Thomas, 2006).

La anemia es más frecuente, severa y precoz en pacientes con nefropatía asociada a DM comparados con aquellos con nefropatía no asociada a DM (Dikow, 2002) y los más fuertes predictores de anemia son el deterioro de la función renal (Thomas, 2004) particularmente a partir de $FG \leq 60$ ml/min (Thomas, 2003) y la albuminuria llegando un 50% de los pacientes con macroalbuminuria a presentar anemia versus un 10% de los pacientes con AER menor de 10 μ g/min.

En pacientes DM2 la presencia de albuminuria, FG bajo y enfermedad macrovascular se asocia a una mas rápida declinación del nivel de Hb, no encontrándose asociación con sexo, Hb basal, duración de la DM, proteína C, lípidos, epo plasmática, hierro de depósito, control de tensión arterial, uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina o tiazolidinedionas, índice de masa corporal ni HbA1c (Thomas, 2006).

En pacientes con DM1 con más de 20 años de enfermedad 15% de mujeres y 13% de hombres estaban anémicos y se encontró las mismas asociaciones que en DM2.

Se debe tener presente que en la DM el déficit de eritropoyetina si bien es la causa principal no es la única causa de anemia ya que la neuropatía autonómica, la hiperglucemia, las lesiones tubulointersticiales, las anormalidades metabólicas y funcionales del glóbulo rojo, las pérdidas sanguíneas digestivas, trastornos nutricionales por déficit de absorción, uso de drogas (metformina, tiazolidindionas), hipotiroidismo, inflamación y la microangiopatía pueden se causa de anemia o potenciar la asociada a ERC (Cotroneo, 2000).

La anemia que acompaña a la ERC de etiología diabética parecería tener características comunes y otras propias. Entre la característica propia podemos mencionar que la aparición de la anemia correlaciona con el filtrado glomerular aunque se presenta con niveles de FG más alto (o sea que es más precoz).

¿POR QUÉ ES MÁS TEMPRANA?

El daño renal en DM generalmente es detectado tardíamente ya que al inducir hipertrofia del nefrón con aumento del FG (hiperfiltración) la creatinina plasmática se mantiene en concentraciones relativamente bajas y se eleva como una manifestación tardía de la nefropatía por diabetes. El daño tubular e intersticial ocurre en etapas tempranas de la DM por lo que es factible que la producción de epo se vea afectada a nivel del sensor de oxígeno y la estimulación de su producción, por otra parte el estrés oxidativo puede tener un rol en el daño de las células productoras de epo. La respuesta de las células progenitoras a la epo es inversa al nivel de citoquinas circulantes por "down regulation" del receptor e inhibición de procesos posreceptores.

La hipoxia, la anemia y la reducción del flujo sanguíneo son los principales inductores de la producción de HIF (factor inducido por la hipoxia), el que se une a través de un ligando sensible al oxígeno al gen en el cromosoma siete, induciendo la producción de EPO (transcripción). La secreción de EPO parece ser en parte modulada por la innervación esplácnica de los riñones.

La secreción de insulina, varias citoquinas y la hipoglucemia parecen ser activadores del HIF además de la hipoxia aumentando la expresión de epo y su receptor.

CÓMO ESTUDIAR UN PACIENTE CON ERC, DM Y ANEMIA

En pacientes con diabetes y nefropatía incipiente es aconsejable junto a los controles habituales realizar un control anual del nivel de Hb. No se justifica hacerlo en forma más frecuente ya que en esta etapa la media de la caída de Hb no supera los $0,07 \pm 0,01$ g/dl/año (Thomas, 2006). Los pacientes con niveles menores de 11 g/dl de Hb son los que presentan el mayor porcentaje de hospitalizaciones, admisión por infección, estadía hospitalaria y número de comorbilidades. Los pacientes con fluctuaciones más amplias en los niveles de Hb presentan también un alto número de hospitalizaciones y comorbilidades (Ebben, 2006). En un estudio retrospectivo que incluía más de 159.000 pacientes llegan a las mismas conclusiones encontrando que niveles de 11 a 12,5 g/dl tenían la menor morbilidad (Gilbertson, 2009).

Existe permanente revisión en los niveles de Hb en pacientes renales para inicio de estudio y tratamiento obedeciendo a que pequeños desvíos por encima o debajo de los estándares pretendidos pueden incrementar el riesgo cardiovascular.

Acordes a las Guías de Anemia debemos iniciar el estudio y tratamiento de la anemia en todo paciente con DM portador de ERC cuya con-

centración de Hb sea inferior a 11 g/dl, comenzando con una evaluación clínica detallada diseñada para evaluar tanto la etiología como el impacto clínico de la anemia.

Diagnóstico

La anemia que acompaña a la ERC es normocítica, normocrómica con recuento de blancos, plaquetas y parámetros ferropénicos dentro de la normalidad.

La evaluación de laboratorio básica comprenden las siguientes determinaciones:

Concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), Hb corpuscular media (HbCM), concentración de Hb corpuscular media (CHCM), recuento de blancos, plaquetas, reticulocitos, ferritina sérica, índice de saturación de transferrina, sangre oculta en materia fecal, proteína C reactiva ultrasensible (U.S.). El dosaje de epo plasmática no reporta utilidad clínica en los pacientes con enfermedad renal.

Los valores de referencia figuran en la Tabla1:

TABLA 1. PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS.		
	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (g/dl)	15,7 $\pm$ 1,7	13,8 $\pm$ 1,5
Hematocrito (%)	46 $\pm$ 4	40 $\pm$ 4
GR (millón/ μ l)	5,2 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 0,5
Reticulocitos(%)	1,6 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5
VCM (fL)	88,8 $\pm$ 8,0	88,8 $\pm$ 8,0
HbCM (pg/GR)	30,4 $\pm$ 2,8	30,4 $\pm$ 2,8
CHCM (gr/dl GR)	34,4 $\pm$ 1,1	34,4 $\pm$ 1,1

¿CUÁNDO COMENZAR EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA?

Con la aparición de la eritropoyetina en 1989 y la incorporación de la ferroterapia endovenosa en 1995 se encontró una alternativa válida para el tratamiento de la anemia que hasta ese momento sólo era corregida transitoriamente con transfusiones con marcado riesgo infecciológico y sensibilización para futuros trasplantes.

La variabilidad de la Hb (oscilaciones en el nivel de Hb) podría representar un considerable stress fisiológico ya que fluctuaciones por debajo del rango generarían isquemia e hipoxia tisular lo que produce aumento del gasto cardíaco que asociado a la disminución del aporte de oxígeno estimularía a su vez el crecimiento de los miocardiocitos dando como resultado HVI y dilatación (Yang, 2007).

Un factor importante de variabilidad de la Hb son los aumentos, reducciones y aun suspensiones frecuentes de las dosis de epo y hierro indicadas por el nefrólogo así como las internaciones e infecciones (Fischbane, 2005). Los pacientes que tienen escasa respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son los que tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) y mortalidad y son en general los que demandan mayores dosis de Rhepo.

La sugerencia de la FDA es mantenerlos con la menor dosis que impidan las transfusiones y extremar las medidas para encontrar la causa de la hiporespuesta (Fishbane, 2005).

ANEMIA EN DIABETES

A la hipoxia generada por la anemia la DM le agrega la enfermedad macro y microvascular con su deficiente aporte sanguíneo. Por otra parte la hiperglucemia per se a través de la interferencia en la respuesta a la estabilización del HIF-1 α provocada por la hipoxia contribuiría a la mala adaptación celular de los pacientes con DM a la baja concentración de tensiones de oxígeno (Catrina, 2004)

Los efectos de la hiperglucemia sobre el HIF-1 α fueron reproducidos en estudios experimentales con manitol sugiriendo la mediación de un efecto osmótico en esta respuesta (Catrina, 2004)

CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA

La anemia es una de las alteraciones que acompaña y complica la etapa Terminal de la Enfermedad Renal Crónica asociándose con mayor mortalidad e importante disminución en la calidad de vida del paciente evidenciada por mayor incidencia de hospitalización, mayor deterioro neurológico, mayor riesgo cardiovascular, alteraciones físicas y mentales, incluyendo astenia, fatiga, disnea y alteraciones cognitivas.

Hay evidencia que la anemia contribuye a la retinopatía por diabetes, neuropatía, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, pie diabético y progresión de la enfermedad renal por reducción de la llegada de O₂ (hipoxia).

La repercusión de la anemia sobre el riñón posiblemente incluya mecanismos isquémicos causados por reducción de la llegada de O₂, aumentando la hipoxia medular, la injuria intersticial y la progresión a fibrosis. Hay trabajos en animales e in vivo en que la hipoxia induce el factor 1 alfa transcripcional que regula el gen de la eritropoyesis sintetizando óxido nítrico y aumentando la matriz extracelular y apoptosis del gen. La disminución de la Hb es un factor de riesgo independiente de la HVL, de la falla cardíaca y de las alteraciones cardiovasculares.

En la enfermedad cardiovascular la anemia multiplica el riesgo de muerte dado que agrava la hipoxia tisular generando menor retención de sodio con incremento del retorno venoso y tono venomotor.

Distintos ensayos clínicos muestran que la corrección de la Anemia en forma temprana mejora la evolución de las comorbilidades y la calidad de vida.

ERITROPOYETINA: MÁS ALLÁ DE SU EFECTO ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS

La Rh-epo tiene además de sus efectos eritropoyéticos otros efectos diversos y no bien definidos posiblemente porque los receptores para Rh-epo son y generan respuestas diferentes (según el tejido que se trate; se han detectado receptores para epo en células del endotelio, cerebro, placenta, corazón vasos, macrófagos, retina, células neoclásicas etc). (Brines, 2004). La activación de estos receptores por Rh-epo generan respuestas de tipo angiogénico, antiapoptóticas, antiinflamatorias, regulatorias del tono vascular, y hemostática que pueden ser ventajosas a dosis fisiológicas y perjudiciales a altas dosis.

Epo y presión arterial

Sobre la presión arterial la epo induce hipertensión en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados; dicho acción no es mediada por sus efectos hematológicos sino por actuar sobre la concentración del calcio citosólico de las células lisas musculares de los vasos. (Neusser, 1993) El efecto producido es la reducción de la respuesta al ON y el aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial. Por otra parte la EPO (epo) aumenta la endotelina 1 en pacientes en diálisis, lo que generaría vasoconstricción, aumento de ROS e hipertensión (Takahashi, 1993) La epo aumenta la generación de RNAm para la renina y el angiotensinógeno, y por otro lado up regula los receptores para angiotensinógeno y angiotensina. La epo aumenta los niveles de prostaglandinas F₂ y tromboxano y disminuye los niveles de prostaciclina. (Carlini, 1993).

Sistema renina angiotensina en la regulación de la EPO

In vivo en presencia de epo la angiotensina II estimula la proliferación de progenitores eritropoyéticos mediado por el receptor AT1 con efecto directo sobre la sobrevida y la proliferación de las células hematopoyéticas. Ambos comparten la vía transducción Jak STAT. Está en estudio actualmente un factor SKDP (seril-aspartil-lisil-prolina) inhibidor fisiológico de la proliferación de las células progenitoras y célula madre hematopoyética. Estaría incrementado en ERC y es normalmente degradado por la ECA.

Epo y células vasculares

La epo en función de su dosis estimula la proliferación de las células endoteliales y musculares lisas de los vasos, promueve la angiogénesis, (Ammarguella, 2006), facilita la movilización de células progenitoras endoteliales y up regula la expresión de factores de crecimiento de células endoteliales. También tiene efecto antiapoptótico sobre las células tubulares renales, cardiomiocitos y células nerviosas sujetas a isquemia, reperfusión o injuria tóxica (Vaziri, 1994).

Estos efectos potencialmente beneficiosos a altas dosis podrían acelerar el crecimiento tumoral, la retinopatía proliferativa en DM, y causar estenosis de la arteria renal en el Tx. A través de activación de NFκB y la producción de factores de crecimiento y mediadores profibróticos puede estimular el remodelamiento tisular y la inflamación (Chen, 1997).

EPO y coagulación

La eritropoyetina por efecto directo e independiente del aumento de la masa eritrocitaria, incrementa el número de plaquetas, en pacientes con ERCT y recuento plaquetario menor de 150.000. Este efecto parecería estar mediado por acción de la R-epo sobre la trombopoietina (Kaupke, 1996). Por otra parte por su efecto sobre el calcio intracelular y citosólico la epo aumenta la reactividad plaquetaria generando

do un estado protrombótico (Zhou, 2002). Asimismo estimula la producción de E selectina, P selectina, von Willebrand y el activador inhibidor de plasminógeno 1 así como la expresión endotelial del factor tisular. A dosis pequeñas tiene la capacidad de revertir la disfunción plaquetaria urémica.

EPO y óxido nítrico

La eritropoyetina aumenta la ADMA-dimetilarginina asimétrica-inhibidor endógeno de la NO sintasa. La elevación de la ADMA esta asociada a stress oxidativo, aterosclerosis y disfunción endotelial. La ADMA es degradada por DDHA-dimetilarginina dimetilaminohidrolasa. El efecto de la epo sobre ADMA produce un aumento de su nivel, vía down regulation de la DDHA por lo cual disminuye la producción de NO y aumenta la generación de ROS (Scalera, 2005). Dosis altas de R-epo potencialmente pueden contribuir a la disfunción endotelial, hipertensión, remodelamiento cardiovascular y trombosis.

EPO y corazón

Las complicaciones cardíacas causadas por la anemia son atribuidas a la reducción del aporte de oxígeno, al aumento del gasto cardíaco, y al aumento de la actividad simpática.

Independientemente de la corrección de anemia R-epo reduce la apoptosis de los cardiomiocitos, la severidad del infarto y la subsecuente dilatación y disfunción ventricular izquierda que sigue a la isquemia reperfusión experimental. Por otro lado por su efecto protrombótico puede extender la trombosis coronaria y ser contraproducente en el IAM

EPO y riñón

En el riñón hay receptores para epo en estructuras vasculares y no vasculares y su activación retrasa la apoptosis y aumenta la sobrevida celular habiéndose demostrando un efecto beneficioso de R-epo en modelos experimentales de injuria aguda renal (Abdelrahman, M; Shock, 2004). El efecto protrombótico de la eritropoyetina a su vez puede aumentar la injuria y dificultar la recuperación al favorecer la trombosis microvascular y la liberación de mediadores profibróticos y proinflamatorios particularmente cuando a la lesión parenquimatosa se agrega lesión endotelial lo cual es frecuente en muchas formas de enfermedad renal aguda y crónica, hipertensión, y trastornos cardiovasculares.

Por otra parte dosis bajas de R-epo experimentalmente parecerían estar asociadas al retardo de la progresión a la ERCT en ratas con y sin diabetes en cambio altas dosis están asociadas a aceleración de la progresión en los mismos grupos de ratas. Este hallazgo también se ha observado en RCT en los grupos de altas dosis de Rh-epo (Drueke, 2006).

También se ha observado el desarrollo de retinopatía proliferativa diabética y nefropatía en un polimorfismo que causa aumento de la producción de epo (Tong, 2008).

HIERRO

El hierro es un ión químicamente activo con capacidad de formar complejos con ligandos orgánicos en una forma dinámica y flexible y potencialmente variar entre dos situaciones de estabilidad oxidativa ferroso-férrico vía reacción de Haber Weiss o reacción de Fenton- generando ROS o RNE (Wilson, 2003).

El aumento de los niveles de ROS y/o RNE por encima de la capacidad antioxidante del organismo se denomina stress oxidativo o nitrosativo y se observa en varias situaciones patológicas tales como la diabetes y sus complicaciones (Wilson, 2003).

Hierro y hemoglobina glicada

Los productos de glicación a nivel del glóbulo rojo parecen alterar la membrana celular.

La anemia por deficiencia de hierro esta asociada con un incremento de la HbA1c tanto en pacientes con DM (Tarim, 1999) como sin DM con un similar nivel de glucemia (Coban, 2004), la corrección del déficit de hierro corrige parcial o totalmente este aumento de HbA1c en ambos grupos de pacientes (Hashimoto K 2008) (El Agouza, 2002). Lo antedicho implica que en la interpretación de las concentraciones de Hb A1c tanto en pacientes con o sin DM deben ser tenidos en cuenta los parámetros ferropénicos.

El nexo entre la deficiencia de hierro y el aumento de los niveles plasmáticos de HbA1c podría explicarlo el aumento de la peroxidación lipídica causada por la anemia, peroxidación que a su vez aumenta la glicación de la hemoglobina. (Sathiyapriya, 2006).

Hierro y sensibilidad a insulina

La sobrecarga de hierro-ferritina > de 300 ng/dl significa un aumento del hierro de depósito con o sin daño tisular (Beutler, 2003; Zimmermann, 2007). Los pacientes con DM tienen un riesgo más alto de tener exceso de hierro con saturaciones de Tf (transferrina) elevadas comparados con la población general (Thomas, 2004). Por otra parte hay suficiente evidencia que la sobrecarga de hierro puede contribuir al metabolismo anormal de la glucosa y al aumento de la incidencia de DM2 (Rajpathak, 2008) mediada por los siguientes mecanismos: deficiencia de insulina, aumento de la resistencia a la insulina y disfunción hepática (Swaminathan, 2007).

En diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado una correlación entre los niveles plasmáticos de ferritina y la insulino resistencia o la presencia de DM2 (Fernández Real, 1998; Kim, 2000; Vari, 2007).

El hecho que los pacientes con DM presenten mayor susceptibilidad al estrés oxidativo (Van Campenhout, 2006) hace que la sobrecarga de hierro por su potencialidad de daño vascular y cardíaco pueda tener un rol importante en las complicaciones neurológicas, oftalmológicas, nefrológicas y cardiológicas de la DM (Liu, 2009).

En función de lo antedicho sería prudente que los niveles de ferritina plasmática para pacientes con diabetes que no presenten enfermedad hepática y/o inflamatoria no deberían superar los 300 ng/dl en hombres y 200 ng/dl en mujeres debiéndose ser cautos con el aporte de hierro parenteral mas allá de estos niveles (Opinión).

Hepcidina y anemia

La hepcidina es una molécula identificada primero en el plasma y luego en la orina bajo la forma de un polipéptido de 25 aminoácidos producida principalmente en el hígado que actúa como un muy importante regulador del metabolismo del hierro, controlando su absorción digestiva y su salida del sistema digestivo y reticuloendotelial (Nemeth, 2004).

Un nivel pobre de hepcidina produciría una sobrecarga de hierro al favorecer su absorción digestiva y su liberación a partir de macrófagos, anomalías observadas en el curso de hemocromatosis genética.

Un nivel elevado de hepcidina sería responsable de una carencia de hierro por limitación de la captación de hierro por el organismo y una retención de hierro en los macrófagos por bloqueo de su salida (De Domenico L 2007), anomalías observadas en el curso de las anemias ligadas a enfermedades inflamatorias crónicas.

La síntesis de hepcidina que es un reactante de fase aguda se estimula por sobrecarga férrica y por el estado inflamatorio lo que explica la anemia crónica que se desarrolla en el curso de los síndromes inflamatorios crónicos como la DM y la ERC (Malyszko 2005).

EVALUACIÓN DEL METABOLISMO FÉRRICO Y SU TRATAMIENTO

Aproximadamente el 50% de los paciente con DM con anemia con FG $\leq$ de 60ml/min tienen deficientes reservas de hierro para una adecuada eritropoyesis (Hsu, 2002).

La deficiencia férrica ya sea absoluta o relativa juega un rol patogénico en la anemia renal y es la causa más frecuente a la subrespuesta a los AEE de manera que debe ser prevenida y tratada con aporte de hierro.

Estamos ante un déficit absoluto de hierro cuando el hierro de depósito no es el adecuado y la saturación de transferrina es baja o normal y ante un déficit funcional o relativo cuando los niveles de ferritina son los adecuados y la saturación de transferrina es baja. Es importante tener en cuenta que la definición de "adecuado" varía según el estadio de enfermedad renal y el uso o no de AEE.

No existe una prueba única que monitorice el balance de hierro pero se utilizan los siguientes parámetros: **Ferritina sérica:** evalúa depósitos de Hierro, **Índice de saturación de transferrina:** el hierro disponible para la eritropoyesis.

Otros exámenes de utilidad: **Porcentaje de glóbulos rojos hipo crómicos, contenido de Hb de los reticulocitos, concentración del receptor soluble de transferrina.** Estas 3 últimas determinaciones no son de uso habitual en nuestro país.

Se considera déficit absoluto de hierro: ferritina <100 ng/dl y una saturación <20%.

Se considera déficit funcional de hierro: ferritina >100ng/dl y una Saturación <20%.

- Objetivos ferrocínéticos en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo renal **valores deseados de ferritina > 100 ng/dl y saturación de Tf: >16%**
- Objetivos ferrocínéticos en pacientes con tratamiento sustitutivo sin tratamiento con AEE **valores deseados de ferritina $\geq$ 100 ng/dl y saturación $\geq$ 20%**
- Objetivo ferrocínéticos en pacientes con tratamiento sustitutivo con tratamiento de AEE **valores deseados de ferritina: 200-500 ng/dl y saturación 30-40%**

La utilización de hierro engloba no sólo la reposición de los depósitos férricos medulares sino también el mantenimiento de los mismos para evitar su agotamiento

Algunos autores sin embargo consideran que tanto la ferritina como parámetro de hierro de depósito debido a su alteración en los procesos inflamatorios (reactante de fase aguda) (Weiss, 2005) como la transferrina que al glicarse reduce su capacidad transportadora de hierro (Thomas, 2004) no parecería ser índices demasiado confiables como parámetros ferropénicos en pacientes con anemia asociada a DM.

Por otra parte es importante tener en cuenta que valores de ferritina plasmática en el rango de 200-2000 ng/ml pueden no estar relacionados con el contenido de hierro y si con estados de malnutrición e inflamación que acompañan a la ERC (Kalantar-Zadeh, 2004).

TRATAMIENTO

En pacientes sin diálisis o en diálisis peritoneal es de elección el tratamiento con hierro oral bajo las formas de sulfato, gluconato, fumarato o polisacarato debiendo tener en cuenta que contienen distintas dosis de hierro elemental en su formulación.

Dosis de hierro Oral: 100-200 mg de hierro elemental por día

De presentar intolerancia ó incapacidad de alcanzar y/o mantener niveles adecuados se debe prescribir la vía endovenosa siendo las sales de hierro mas usadas y con menos reacciones adversas el sacarato y el gluconato. El ferumoxitol y la carboximaltosa férrica aún no están disponibles en nuestro país, son nuevos compuestos muy poco inmunogénicos que permiten administrar mayores dosis de hierro en tiempos menores.

En pacientes en hemodiálisis tratados con AEE generalmente se requiere la vía endovenosa para cumplir los objetivos con dosis promedio de 250 mg/mes.

El Hierro dextrán de alto y bajo peso molecular es de uso poco frecuente en nuestro país, permite administrar mayor cantidad de hierro en una sola dosis pero se han reportado mayor cantidad de reacciones serias algunas con compromiso de vida (fundamentalmente el dextrán de alto peso molecular)

Se deben realizar controles ferrocínéticos cada 6 meses cuando no se administren concomitantemente AEE y cada 1-3 meses recibiendo AEE hasta nivelar hemoglobina luego de lo cual se medirán cada 3-6 meses para seguimiento.

OBJETIVO DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON DM

Si bien varios estudios observacionales realizados en los primeros años del uso de AEE avalaban el criterio de que alcanzar altos niveles de Hb eran beneficiosos, posteriormente una serie de RCT y metaanálisis que abarcaban una gran cantidad de pacientes en varios países (ver más adelante) informaron que los resultados eran desfavorables respecto a eventos cardiovasculares, trombóticos, de control de la tensión arterial y aun sobre la progresión de la ERC y la sobrevida.

Los objetivos de Hb actuales para pacientes con y sin diabetes con ERC en cualquiera de sus estadios o en tratamiento de HD son:

- Hb no menor de 11 g/dl y no mayor de 13 g/dl. Para lograr este objetivo se sugiere mantener un rango entre 10 y 12 g/dl (FDA) en la población con enfermedad renal.
- Tratar de evitar las fluctuaciones en los niveles de Hb.
- En pacientes con hiporespuesta a los AEE el objetivo sería evitar las transfusiones y las altas dosis de R-epo

Hay una tendencia a exceder los objetivos máximos recomendados por FDA, NKF, KDOQI después de alcanzar el objetivo de 11 g/dl. Un 57% de pacientes lo llegan a sobrepasar excediendo los 13

g/dl a los 6 meses después de alcanzar los 11 g/dl (Spiegel, 2010). Un metanálisis realizado en el año 2007 que incluía 5.143 pacientes concluyó que los riesgos para toda causa de mortalidad en pacientes anémicos con ERC, con y sin diabetes tratados con eritropoyetina eran mayores en aquellos pacientes cuyo objetivo de Hb era más alto aun dentro del rango fisiológico.

El riesgo también estaba aumentado respecto a la trombosis del acceso vascular y al control de la hipertensión (Phrommintikul, 2007). Otro estudio multicéntrico cuyos resultados fueron dados a conocer a fines del 2009 realizado en pacientes con diabetes concluyó que el uso de AEE (darbepoetina) para tratar la anemia moderada "no reduce los riesgos de muerte o eventos cardiovasculares o renales pero sí estuvo asociado a mayor riesgo de accidentes cardiovasculares (Pfeffer, 2009).

En un reciente e interesante análisis realizado posteriormente al informe final del estudio CHOIR, por su autor, evaluando subgrupos poblacionales de alto riesgo como pacientes con ERC+HF (Insuficiencia cardíaca) y ERC+DM observó que no había aumento del riesgo asociado a niveles de corrección de Hb más altos en estos subgrupos de pacientes. Esta observación requerirá posteriores confirmaciones y análisis respecto al por qué de estos resultados (Szczecz, 2010)

ESTUDIOS CLINICOS CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

En la última década se han realizados varios ensayos clínicos con AEE en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y anemia, algunos focalizados en pacientes con DM buscando diferentes objetivos de hemoglobina y resultados sobre el retardo de la progresión de la ERC, modificación de la mortalidad, disminución de los eventos cardiovasculares y mejoría de la calidad de vida. Incluiremos en esta revisión los trabajos clínicos randomizados y controlados (TRC) con más de 100 pacientes en un seguimiento de por lo menos 12 meses, que incluyeron pacientes con diabetes en estadio prediálisis.

1. Progresión de la ERC como objetivo primario

- o Kuriyama diseñó un TRC con 106 pacientes con ERC estadio 3-4 con y sin anemia, y este último se randomizó para recibir epo o no. Evaluó como punto final la duplicación de creatinina. Observó que el tiempo para duplicar la creatinina fue significativamente superior en pacientes anémicos tratados vs no tratados, y similar al grupo control sin anemia (Kuriyama, 1997).
- o Rossert realizó un RCT con 390 pacientes con ERC estadio 3-4 con anemia. Se buscaron dos niveles de Hb ("Normalizado": 13-15 g/dl y "Bajo": 11-12 g/dl), con seguimiento a 12 meses. Aunque la caída del filtrado fue menor en el normalizado, no alcanzó la significancia estadística. El grupo "normalizado" tuvo mejoría en la calidad de vida (Rossert, 2006).
- o Otros estudios han buscado el retardo en la progresión de la ERC como objetivo secundario, y no han mostrado ningún beneficio renal (ver descripción posterior).

2. Resultados cardiovasculares y mortalidad

- o Roger diseñó un TRC con 155 pacientes anémicos con ERC 3-4, 30% con DM, y observó a 2 años cambios en hipertrofia ventricular izquierda. Dos ramas, ambas tratadas con Epo alfa, con Hb 9-10 y 11-13 g/dl, respectivamente. No hubo diferencia en el objetivo buscado, y el grupo con mayor nivel de Hb tuvo mejoría en la calidad de vida (Roger, 2004).
- o Levin evaluó en un estudio aleatorizado, con 176 pacientes, 40% de ellos con diabetes con ERC estadios 2 a 5, si la corrección de la anemia modificaba el índice de masa ventricular en dos grupos tratados con epo-alfa, y con diferentes objetivos de Hb (9-10,5 vs 12-14). Seguimiento promedio 22,6 meses. No hubo beneficios, aunque el grupo con mayor Hb tuvo mejor calidad de vida (Levin, 2005).
- o Ritz y cols. (2007) elaboraron el estudio ACCORD (*the Anemia CORrection in Diabetes study*). Aleatorizaron 172 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 con ERC 1-3, para tratamiento con epo-beta y dos objetivos de Hb: 10,5-11,5 vs 13-15. Seguimiento a 15 meses. El promedio de dosis de epo en el grupo de mayor nivel de Hb fue 46,1 UI/semana/kg. Se evaluó calidad de vida con el test Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36).

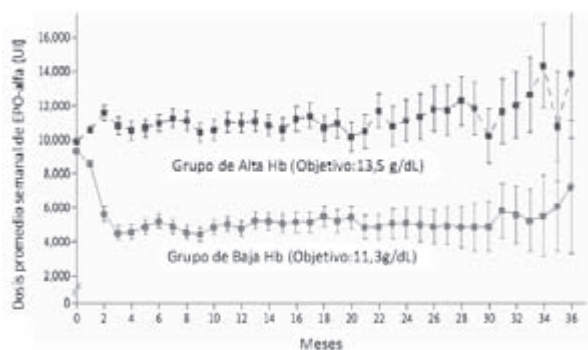


Figura 1. Dosis Promedio semanal de epo en los dos grupos del estudio CHOIR (Modificado de Ref. Singh 2006)

- Objetivo primario del estudio: cambios en el índice de masa ventricular; no se encontraron diferencias significativas
- Objetivos secundarios: declinación de la función renal, sin beneficio.
- Calidad de vida: mejor en el grupo con mayor Hb. No hubo diferencias significativas en hipertensión ni otros eventos adversos (Ritz, 2007).
- o Singh (2006) encabezó el estudio CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcome in Renal Insufficiency*). Este trial testeaba la hipótesis que la corrección de la Hb en pacientes con ERC produciría la reducción de riesgo cardiovascular en evento compuesto de muerte, accidente cerebrovascular, infarto miocárdico y falla cardíaca que requiere internación sin requerimiento de diálisis. Ingresaron 1.432 pacientes con ERC estadio 3-4, aproximadamente 50% con diabetes, fueron randomizados buscando dos niveles de Hb: 11,3 (n=717) vs 13,5 g/dL (n=715). Seguimiento a 16 meses. Se evaluó calidad de vida con Linear Analogue Self-Assessment (LASA), Kidney Disease Questionnaire (KDQ) y SF-36. Se observó mayor mortalidad asociado al evento compuesto en el grupo de pacientes con Hb más alta (RR 1,34; p<0,03) y sin cambios en la tasa de desarrollo de ERC ni mejoría en la calidad de vida entre las dos ramas. El estudio se concluyó en forma temprana porque no se pudo demostrar el beneficio en el grupo de mayor Hb. Conclusión: el uso de niveles de Hb de 13,5 g/dl, comparado con 11,3 g/dl, fue asociado a mayor riesgo sin cambios en la calidad de vida (Singh, 2006).
- Nota: En un análisis post hoc demostraron que en el grupo de mayor Hb, había previo al ingreso al trial, más eventos coronarios e hipertensión que en el otro grupo. En el subanálisis indican que a mayor dosis de epo mayor riesgo de complicaciones (Figura 1). (Szczecz, 2008)
- o En el trial CREATE (*Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*), Drueke y cols. randomizaron 603 pacientes con ERC 3-4, 25% pacientes con diabetes, con la hipótesis que mayores niveles de Hb reducirían el riesgo para morbimortalidad cardiovascular (8 tipos de eventos). Dos niveles de Hb: 10,5-11,5 vs 13-15 g/dL y seguimiento a 36 meses. Las dosis semanales promedio de epo fueron 2000 UI (rango 1000-3000) en el grupo de menor Hb, y 5000 UI (rango 3000-8000) en el grupo "normalizado". Se evaluó calidad de vida con SF-36. No hallaron diferencias en el *end point* primario (mortalidad cardiovascular), aunque mejoró la calidad de vida en todos los puntos evaluados (salud general, salud mental, función física, rol físico, función social y vitalidad) en el grupo de mayor Hb, y en el mismo se observó mayor progresión de la ERC, medido por tiempo a diálisis. No hubo diferencias en incidencia combinada de eventos adversos, pero el grupo de Hb "normalizada" presentó significativamente con más frecuencia los episodios de hipertensión arterial y cefaleas, y una tendencia mayor a eventos vasculares periféricos (p=0,08) y reportes de angina de pecho (p=0,07). (Drueke 2006).

- o El estudio TREAT (*Trial of Reduction of End points with Aranesp Therapy*) fue finalizado recientemente (Pfeffer, 2009). Se diseñó multicéntrico, participando centros de Argentina, con 4.038 pacientes con diabetes tipo 2 con ERC 3-4 y anemia, aleatorizado, doble ciego y controlado vs placebo, con seguimiento a 29 meses. En la rama de tratamiento se utilizó Darbepoetina-alfa (n=2012) para obtener un nivel de Hb de 13 g/dL. En la rama placebo, se rescató con Darbepoetina-alfa cuando la Hb caía por debajo de 9 g/dL. Se buscaron dos variables de resultados principales: Tiempo al primer suceso: muerte por cualquier causa o evento cardiovascular (infarto miocárdico no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular u hospitalización debido a isquemia miocárdica), y muerte o necesidad de tratamiento de sustitución renal. Se evaluó calidad de vida evaluada por SF-36 y FACT fatigue. La dosis promedio mensual de darbepoetina-alfa fue de 0 µg (rango 0-5) en el grupo placebo, y de 176 µg (rango 104-305) en el grupo tratamiento. Ninguno de los dos objetivos primarios presentó diferencia entre los grupos. Selectivamente, ocurrieron 101 casos de accidentes cerebrovasculares, fatales y no fatales, en el grupo tratado vs 53 en el grupo placebo (RR 1.92; p<0,001). Los pacientes del grupo con darbepoetina reportaron menor fatiga a los dos años de tratamiento. El test SF-36 fue similar en ambas ramas. Hubo una tendencia a más episodios hipertensivos en el grupo tratado (p=0,07), con una diferencia significativa de mayor presión diastólica en el tiempo (73 vs 71 mmHg; p<0,001). Aunque hubo pocos eventos tromboembólicos venosos, en el grupo tratamiento fueron más reportados (2% vs 1,1%; p=0,02), así como también los eventos tromboembólicos arteriales (8,9% vs 7,1%; p=0,04). También la mortalidad por cáncer en pacientes con neoplasia previa se vio aumentada en el grupo tratado (14/188 vs 1/160; RR 11,9). Interesantemente, los pacientes del grupo con darbepoetina tuvieron menos necesidad de revascularización cardíaca (4,2% vs 5,8%; p=0,02). En este primer análisis no se evaluó la relación de la dosis de darbepoetina con el riesgo de complicaciones.

3. Conclusiones

- o Los estudios con AEE que incluyeron pacientes con diabetes con ERC sin requerimiento de sustitución renal con anemia, no han mostrado beneficio en términos de mortalidad, modificación en el índice de masa ventricular, eventos cardiovasculares ni progresión de enfermedad renal crónica. (TREAT)
- o En la mayoría de los estudios se reportó una mejoría de la calidad de vida con Hb más altas.
- o La "normalización" de la Hb (>13 g/dL), aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (ictus, fenómenos trombóticos y mortalidad cardiovascular) y mortalidad por cáncer en pacientes con neoplasia previa.
- o Queda por analizar si la dosis de AEE se relaciona directamente con la mayor tasa de complicaciones observadas en el grupo "normalizado", ya que muchos de estos pacientes para lograr el objetivo de hemoglobina recibieron dosis superiores a las que se emplean habitualmente. Asimismo estos pacientes recibieron mayores dosis de hierro cuyo posible rol en las complicaciones queda por dilucidarse

BIBLIOGRAFIA

- Abdelrahman M, Sharples EJ, McDonald MC, et al Erythropoietin attenuates the tissue injury associated with hemorrhagic shock and myocardial ischemia. *Shock* 2004;22:63-69.
- Ammarguella F, Gogusev J, Druke TB. Direct effects of erythropoietin on rats vascular smooth-muscle cell via a putative erythropoietin receptor. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:687-92.
- Astor BC, Muntner P, Levin A et al Arch Intern Med (2002) Association in kidney function with anemia NHHES III-1988-1994)162:1401-08
- Besarab A.Resolving the paradigm crisis in intravenous iron and erythropoietin management.Kidney Int Suppl 2006 May;101:S13-8
- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD et al ;Iron deficiency and overload. *Hematology.Am Soc Hematol Educ Program* 2003;40-61
- Brines M, Grasso G et al.Erythropoietin-mediated tissue protection through an erythropoietin and common beta subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14907-12
- Carlini RG, Dusso AS, Obiali CI, et al.Recombinant human erythropoietin increases endothelin-1 release by endothelial cells.Kidney Int 1993;43:1010-1014
- Catrina SB, Okamoto K, Pereira T, Brismar K, Poellinger L. Hyperglycemia Regulates Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha Protein Stability and Function *Diabetes* 2004;53:3226-3232
- Chen HC, Tsai JC, Tsai JH et al:Recombinant human Erythropoietin Enhances Superoxide Production By FMLP-Stimulated Polymorphonuclear Leukocytes in Hemodialysis Patients.Kidney Int 1997;52:1390-1394
- Coban E, Ozdogan M, Timuragao A Effects of iron deficiency anemia in on the levels of hemoglobin A1C in nondiabetic patients. *Clin Lab Haematol*. 2002; 112:126-8
- Cotroneo P, Ricerca B, Todaro L et al.Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type 1 diabetes *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:172-6.
- De Domenico L, Ward DM, Kaplan J:Hepcidin regulation:ironing out the details. *J Clin Invest* 2007;117:1755-8
- Druke TB, Locatelli F, Clyne N et al Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN,et al Hemoglobin level variability: associations with comorbidity,intercurrent events and hospitalizations *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;1:1205-10
- El Agouza I, Shala A, Sirdah M.The effects of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis...*Clin Lab Hematol*,2002;24:285-89
- Fernandez -Real JM,Ricart-Engel W,ArroyoE et al.Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8
- Foley RN,Culleton BF,Parfrey PS et al. Cardiac disease in diabetic end stage renal disease. *Diabetologia* 1997 40:1307-12
- Gilbertson D Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, et al *Am J Kidney Dis*. 2009 Jan;53(1 Suppl):S1-374.
- Hashimoto K,Noguchi S,Morimoto Y et al HbA1c,but not serum gltcaated albumin is elevated in late pregnancy due to iron deficiency *Diabetes Care* 2008; 31:1945-8
- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC.Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.*J Am Soc. Nephrol* 2002; 2:504-10.
- Kalantar-Zadeh K,Rodriguez R,Humphreys M. Association between serum ferritin and measures of inflammation,nutrition and iron in hemodialysis patients. *Nephrol.Dial.Transpl*.2004;19:141-49
- Kaupke S, Butler GC, Vaziri ND; Recombinant Human Erythropoietin on platelet production in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;3:1672-1679 Kim NH,Oh JH,Choi KM et al Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetic patients.Yonsei Med J 2000;41:387-92
- Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997;77:176-185
- Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, et al Canadian randomized trial of Hb maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799-811
- Liu Q, Sun L, Tan Y et al.Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2009;16113-29
- Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T; is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialysis patients? *Am J Nephrol* 2005;25:586-590
- Nemeth E,Tuttle MS,Powelson J et al; Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization *Science* 2004; 306:2090-2093
- Neusser M,Tepel M,Zidek W.Erythropoietin increases cytosolic free calcium concentration in vascular smooth muscle cells.*Cardiovasc Res* 1993;27:1233-36
- Pfeffer MA,Burdmann MD,Chen Ch Y,and TREAT Investigator A trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32
- Phrommintikul A,Haas SJ,Maros E et al Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin:a meta analysis *Lancet* 2007 ;368:381-388
- Ritz E, LavilleM, Bilous RW,et al Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for Hb correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:194-207
- Roger SD, McMahon LP, Clarkson A et al Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148-156
- Rossert J, Levin A, Roger SD, Hörl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan WM. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:738-750
- Sathyapriya V,Bobby Z,Vinod Kumar S et al Evidence for the rol of lipids peroxides on glycation of hemoglobin and plasma proteins in non diabetic asthma patients *Clin.Chim Acta* 2006; 366:299-03

- Satoh K, Kagaya Y, Nakano M et al: Important role of endogenous erythropoietin system in recruitment of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation* 2006;113:1442-1450
- Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J et al: Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: Role of dimethylarginine dimethylaminohydroxylase. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:892-898
- Schwenger V, Hofmann A, Khalifeh N et al: Uremic patients – late referral – early death. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1216-1220
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098
- Spiegel D, Khan I, Krishnan M et al: Changes in hemoglobin level distribution in Dialysis Patients from June 2006 to November 2008. *Am J Kidney Dis* 2010;55:113-20
- Swaminathan S, Fonseca V, Alam GM et al: The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2007;30:1926-1933
- Szczec L, Huiman B, Shelly S et al: A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment. *Kidney Int* 2010;77:239-46
- Szczec LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al: Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved Hb outcomes. *Kidney Int* 2008; 74:791-798
- Takahashi K, Totsune K, Imai Y et al: Plasma concentrations of immunoreactive-endothelin in patients with chronic renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Sci* 1993;84:47-50
- Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U et al: Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999 41:357-362
- Thomas M, MacIsaac R, Tsalamandris C et al: Unrecognized Anemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1164-1169
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C et al: Elevated iron indices in patients with diabetes. *Diabet Med* 2004;21(7):798-80
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C et al: Anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4359-4363
- Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac R: The epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2006;48:537-545
- Tong Z, Yang Z, Patel S: Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 105: 6998-7003.
- Van Campenhout A, Van Campenhout C, Lagrou AR, et al: Iron-binding antioxidant capacity is impaired in diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med* 2006. 40:1749-55.
- Vari IS, Balkau B, Kettaneh A et al: Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population. *Diabetes Care* 2007;30:1795-801
- Vaziri ND, Zhou XJ, Liao SY: Erythropoietin enhances recovery from cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1994 Mar; 266: F360-6.
- Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
- Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, et al: Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci* 2003;325:332-339
- Zhou XJ, Vaziri ND: Defective calcium signaling in uremic platelets and its amelioration with long term erythropoietin therapy. *Nephro Dial Transpl* 2002;17:992-997
- Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-16