



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
CRÓNICA TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE
HUMANA,
CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Investigación)

OMAR FERNANDO DÍAZ NAVARRO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2010

EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

Prof. Miguel Campos
Asesor Académico

Dra. Esperanza de Puertas
Asesor Externo

INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
LISTA DE TABLAS	iii
RESUMEN	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
METODOLOGÍA	8
Población	8
Recolección de la muestra sanguínea	8
Determinaciones hematológicas	9
Índices hematimétricos	9
Determinaciones bioquímicas	10
Hierro sérico	10
Ferritina	11
Análisis estadístico	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS.....	35
HOJA DE METADATOS.....	40

DEDICATORIA

A: Dios todopoderoso y a la Virgen Del Valle, por ser mis guías espirituales.

Mis padres Carmen Beatriz Navarro Núñez y Ornar José Díaz Abreu, porque gracias a ellos pude alcanzar esta meta.

Mis hermanos: Guiomar Beatriz y Héctor Ornar, por estar siempre pendiente de mí, aún en los momentos más difíciles.

Mi esposa Yasmira Ortiz, por todo el apoyo y la comprensión brindada en los buenos y en los malos momentos.

Mis tíos y primos, en especial a todos.

AGRADECIMIENTO

A Dios y la Virgen Del Valle, por ayudarme a alcanzar una de mis metas.

La Dra. Esperanza de Puertas y todo el personal del Centro Nefrológico Sucre, por su asesoramiento y colaboración.

El Prof. Miguel Campos por su orientación y los conocimientos aportados para la realización de esta investigación.

La Licda. Maribel Rosales y personal del Laboratorio Clínico Universitario, por su orientación y ayuda en el procesamiento de las muestras.

Las Licdas. Luz Mujica y Paola Pazo, por su apoyo y colaboración.

Todas aquellas personas que de forma desinteresada contribuyeron en la realización de esta investigación.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Prueba estadística t-student para los determinados valores de ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC sin tratamiento, al primer y cuarto mes del estudio, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	13
Tabla 2. Prueba estadística t-student para los determinados valores ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, al primer y cuarto mes del estudio,provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	14
Tabla 3. Prueba estadística t-student para los determinados valores de ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	14
Tabla 4. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	15
Tabla 5. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	16
Tabla 6. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	16
Tabla 7. Valores de transferrina ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	18
Tabla 8. Valores de transferrina ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	18

Tabla 9. Valores de transferrina ($\mu\text{g/dl}$) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	18
Tabla 10. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	19
Tabla 11. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	19
Tabla 12. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	19
Tabla 13. ANOVA de una vía para los valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	21
Tabla 14. ANOVA de una vía para los valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC con tratamiento. provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. período octubre 2005-enero 2006.	21
Tabla 15. Valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH. provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	22
Tabla 16. ANOVA de una vía para los valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	22
Tabla 17. ANOVA de una vía para valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	22
Tabla 18. Valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	23

Tabla 19. ANOVA de una vía para los valores de eritrocitos (x 1012/l) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	24
Tabla 20. ANOVA de una vía para los valores de eritrocitos (x 1012/l) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	24
Tabla 21. Valores de eritrocitos (x1012/l) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	24
Tabla 22. ANOVA de una vía para los valores de VCM (fl) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	26
Tabla 23. ANOVA de una vía para los valores de VCM (fl) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	26
Tabla 24. Valores de VCM (fl) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	26
Tabla 25. ANOVA de una vía para los valores de CHCM (%) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	27
Tabla 26. ANOVA de una vía para los valores de CHCM (%) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.	27
Tabla 27. Valores de CHCM (%) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.....	27

RESUMEN

Con el propósito de evaluar las diferencias entre los parámetros del metabolismo del hierro y variables hematológicas se estudiaron 17 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tratados con eritropoyetina recombinante humana (EPOrH) y un grupo de 14 pacientes con IRC no tratados, los cuales fueron asistidos en el Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná durante el período octubre 2005-enero 2006. A cada individuo se le determinaron los niveles séricos de hierro, ferritina, transferrina, porcentaje de saturación de transferrina, hemoglobina, hematocrito, eritrocitos e índices hematimétricos. Los valores de hierro sérico, ferritina, transferrina, porcentaje de saturación de transferrina se les evaluaron en el primer mes del estudio y se compararon estadísticamente por la prueba t-Student con los mismos parámetros determinados al cuarto mes en cada grupo por separado; comparándose luego, las medias de un grupo con respecto al otro. No se hallaron diferencias significativas entre los niveles de hierro sérico, ferritina, transferrina y porcentaje de saturación de transferrina del primer mes del estudio con respecto al cuarto mes, en cada grupo por separado; sin embargo, se encontraron diferencias estadísticas altamente significativas para la ferritina; significativas para la transferrina y para el porcentaje de saturación de transferrina entre los dos grupos. Estas variables férricas resultaron incrementadas en el grupo de pacientes tratados con EPOrH con respecto al no tratado. Los niveles de hemoglobina, hematocrito, eritrocitos e VCM y CHCM determinados durante los cuatro meses consecutivos en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La determinación de CHCM en los pacientes con IRC tratados con EPOrH, mostró diferencias altamente significativas; sin embargo, mediante la prueba t-Student, la diferencia de estos parámetros entre grupos resultó altamente significativa para la hemoglobina y hematocrito; muy significativa para los valores de eritrocitos al hallarse un ligero incremento de las variables hematológicas en el grupo tratado con EPOrH con respecto al no tratado; mientras que los índices hematimétricos no arrojaron diferencias significativas entre grupo.. El tratamiento con EPOrH de la anemia de pacientes con IRC puede tener una influencia positiva en la evolución del metabolismo del hierro y los parámetros hematológicos.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal pueden agruparse en ocho síndromes bien definidos: síndrome nefrotico, síndrome nefritico, hematuria o proteinuria asintomática, defectos tubulares renales, infección de las vías urinarias, nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda y, una de las más graves, la insuficiencia renal crónica (IRC) (Balcell *et al.*, 1988). Esta última, ha sido definida como una reducción lenta y progresiva de la filtración glomerular, que se asocia a la pérdida de las restantes funciones ejercidas por el riñón, a saber, regulación fina de la homeostasis por parte del túbulo y función hormonal. Todo ello determina, en sus fases iniciales, una situación clínica característica conocida como uremia, en la que el medio interno está totalmente alterado (Massry y Glassock, 1985; Di Bernardo, 2005).

Las causas más frecuentes de la IRC son: nefropatía diabética, nefrosclerosis debida a hipertensión arterial y glomerulonefritis crónica. Aunque la pérdida progresiva de la función renal puede cursar asintomática, en general cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de los 30 ml/min aparecen alteraciones metabólicas, neurológicas, digestivas, cardiovasculares, hematuria macroscópica, hipertensión maligna, infarto renal, púrpura trombocitopénica y las complicaciones derivadas de anemia (Vandel Del Hem, 1984; Massry y Glassock, 1985; Andreoli *et al.*, 1990; Valderrábano, 1992; Rodríguez y Praga, 1998). Cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 5-10 ml/min debe iniciarse en los pacientes lesionados el tratamiento alternativo de la función renal: la diálisis (Massry y Glassock, 1985).

En la IRC, a pesar de todos los condicionantes de anemia, como lo son acúmulos de toxinas urémicas, que inhiben la eritropoyesis; pérdidas sanguíneas ocultas que posiblemente surjan por hemorragias digestivas ocasionadas por un déficit de trombopoyetina, acortamiento de la supervivencia eritrocítica, hemólisis, deficiencias de hierro, ácido fólico y/o vitamina B₁₂ y sobrecarga de aluminio; parece que la principal causa para la mayoría de los enfermos es el déficit de eritropoyetina (EPO) (Massry y

Glassock, 1985; Musso *et al.*, 1991; Valderrábano, 1992; Pérez, 1995; Glassock, 1996; Farrera y Rozman, 1997). La asociación de la anemia con la insuficiencia renal es conocida desde la época de Bright. En el año 1957 se sabía que la extirpación del riñón en la rata hace desaparecer la producción de EPO y a partir de 1974 se demuestra que el riñón aislado perfundido, produce esta hormona (Valderrábano, 1992;).

Muchos de los síntomas tradicionalmente atribuidos a la uremia, de forma inespecífica, han resultado ser producidos por la anemia, toda vez que han desaparecido tras la introducción de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrH). Los trastornos de la eritropoyesis en la uremia se hacen clínicamente evidentes por la falta de respuestas de reticulocitos ante la anemia y por la ausencia de hiperplasia eritroide en la médula ósea de estos pacientes. La deficiencia de la EPO en la IRC es presumiblemente debido a la anulación de los mecanismos de su síntesis o de su liberación o a la destrucción de las células renales que constituyen la fuente normal de EPO, ya que la producción de ésta se ha ubicado dentro del ovillo glomerular del nefrón, específicamente en las células mesangiales y también en las células del epitelio glomerular. Existen pruebas de que las toxinas urémicas pueden suprimir la eritropoyesis; sin embargo, puede existir más de un compuesto que se acumula en la sangre de los pacientes urémicos que inhiben esta función (Massry y Glassock, 1985; Pérez, 1995).

En la fisiología la eritropoyesis, el efecto de la anoxia sobre ésta es mediado a través de la EPO, la cual es una glicoproteína que contiene múltiples residuos siálicos que son aparentemente necesarios para su función. Las células específicas que son sensibles a la anoxia y provocan la liberación de EPO en la circulación no son conocidas (Valderrábano, 1992; Pérez, 1995). La EPO actúa como factor de crecimiento que favorece la diferenciación y proliferación celular (Bueno y Tabernero, 1992). El efecto principal de la EPO se observa sobre las células troncales de la eritropoyesis. A partir de ésta se origina otro estadio de maduración, lo constituye una célula mononuclear que se desarrolla *in vitro* como unidad formadora de colonias eritroides (UFC-E), la cual se encuentra presente en la médula ósea normal y extremadamente sensible a la EPO.

A partir de este estadio de maduración evolucionan las células de las series eritroides, pronormoblastos y normoblastos. Luego, la secreción de EPO se reduce y la eritropoyesis disminuye proporcionalmente (Massry y Glassock, 1985; Pérez, 1995). Otras hormonas también desempeñan un papel en la eritropoyesis, entre ellas la hormona tiroidea, la cual puede funcionar principalmente como inductora de las demandas de oxígeno a partir de los órganos efectores; los andrógenos que al parecer ejercen efectos específicos sobre la eritropoyesis. Estas hormonas pueden aumentar la liberación renal de EPO; también pueden ejercer un efecto directo en la estimulación de la proliferación de las células troncales la hormona paratiroidea inhibe la eritropoyesis. Un ejemplo de factor inhibitor de la eritropoyesis en los pacientes con IRC lo constituye la diálisis adecuada y eficaz, ya que con este proceso mejoran los niveles de hemoglobina y por lo tanto se hace innecesario una mayor síntesis de la misma (Massry y Glassock, 1985; Bueno y Tabernero, 1992). Por otro lado, la transfusión ejerce un efecto depresor de los niveles sanguíneos de EPO, en ese sentido debe reiterarse que los pacientes más transfundidos tienen niveles más bajos de EPO que los menos transfundidos. También se ha encontrado una correlación con el tiempo de la última transfusión, los pacientes transfundidos recientemente en los 15 días previos a la determinación de EPO tienen niveles más disminuidos de EPO. La transfusión deprime la liberación de EPO en sangre (Valderrábano, 1993).

La anemia en la IRC se caracteriza por ser arregenerativa, normocrómica y normocítica, con respuesta reticulocitaria inadecuada en relación al grado de ésta. En el frotis de sangre periférica pueden observarse, eritrocitos espiculados. Su grado aumenta en relación con la progresión de la uremia y la hemoglobina mantiene una relación inversa con el nivel de nitrógeno ureico en sangre (Massry y Glassock, 1985).

La valoración de la anemia se determina por la concentración de hemoglobina, la cual se encuentra dentro del hematíe o eritrocito y cuyos valores normales oscilan entre 16 ± 2 g/dl en el hombre, 14 ± 2 en la mujer y por el porcentaje (%) del hematocrito, el cual resulta extremadamente útil, puesto que su determinación es muy rápida, sencilla y

proporciona información sobre el estado de la masa globular sanguínea. La reducción de la hemoglobina es proporcional al descenso del hematocrito, los cuales disminuyen en las anemias y en los estados de hemodilución (Vives y Aguilar, 1987; Valderrábano, 1992; Pérez, 1995).

En la evaluación de la deficiencia hemoglobínica resulta indispensable valorar otros parámetros hematológicos importantes como el hierro sérico (Musso *et al.*, 1991), la ferritina y el % de saturación de transferrina, ya que los estados carenciales de éstos conducen al desarrollo de anemia. Se ha observado que pueden ocurrir grados variables de deficiencia de hierro. Esta deficiencia compromete la eritropoyesis y la respuesta al tratamiento con eritropoyetina (Massry y Glassock, 1985; Valderrábano, 1992). En el metabolismo del hierro, los iones de Fe^{2+} , provenientes del grupo hemo existente en los alimentos, se introducen en las células de las mucosas y se fijan a las sustancias de transporte. Antes de pasar al plasma, la ceruloplasmina los oxida a iones Fe^{3+} y entonces se une a la transferrina. Los iones hierro se transportan en el plasma sanguíneo en forma de complejos de transferrina-hierro (Wick *et al.*, 1995).

Por un defecto hemostático, los pacientes con uremia son más propensos a las hemorragias a nivel de las mucosas que los sujetos normales, esta situación junto a la continua pérdida de sangre en la toma de muestra para el control médico pueden ser causas de ferropenia. Otro mecanismo que puede ocasionar déficit de hierro sérico, es la pérdida real de sangre en la máquina de diálisis en los pacientes tratados con hemodiálisis crónica (se ha estimado que pueden perderse 10 a 20 ml de sangre en cada sesión). Un nivel sérico reducido de ferritina constituye el parámetro más valioso puesto que no existe un método directo de evaluar el estado de los depósitos de hierro (Massry y Glassock, 1985; Valderrábano, 1992).

Estudios de cinética de hierro en los pacientes con ERC señalan que en individuos normales el valor de ferritina sérica inferior a 30 ng/ml ha sido utilizado como un indicador de la necesidad de dar suplemento de hierro; sin embargo, se han observado valores de 105 a 125 ng/ml en pacientes con IRC y deficiencia de hierro. En estos casos,

los pacientes con deficiencia de hierro presentarán hierro sérico y saturación de transferrina disminuidos, así: menos de 60 mg/dl y de 16%, respectivamente (Eschbach y Adamson, 1985; Vives y Aguilar, 1987; Valderrábano, 1992). Diversos autores han planteado que la concentración de ferritina en suero es eficiente para evaluar el hierro de reserva; aunque, se ha señalado que ésta aumenta en la disfunción hepática, en neoplasia, infecciones y procesos inflamatorios (Van de Vyver *et al.*, 1984; Balaban *et al.*, 1990). El valor de ferritina sérica que permite diagnosticar deficiencia de hierro en pacientes con IRC hemodializados no parece estar definido. No obstante, se acepta que existe una estrecha correlación entre la misma y el hierro de reserva en médula ósea y en el hígado.

Los datos de Valderrábano (1993) establecen una correlación clara entre los niveles de EPO en sangre y hematocrito, en sujetos con anemia hemorrágica, o anemia ferropénica hay una relación inversa entre los niveles de EPO, que pueden estar elevados, los niveles en sujetos sanos se sitúan entre 10 y 20000 U/ml, mientras que en el sujeto anémico pueden estar muy altos y en los pacientes renales crónicos se pierde esta correlación inversa.

Como es sabido, la EPO se aisló (1977) de cantidades de orina de pacientes anémicos y se pudo demostrar que es una glicoproteína con una masa molecular de 3400 g/mol. En la actualidad, el tratamiento de la anemia del paciente con IRC está basado, principalmente, en la dosificación de EPOrH. El gen de la EPO se ha aislado en el cromosoma 7 y la inserción del gen en células de mamíferos, como células de ovarios de Hamsters, dio lugar a la producción de EPOrH, que es absolutamente similar a la EPO natural (Eschbach y Adamson, 1988; Valderrábano, 1992; Valderrábano, 1993). Niveles de hemoglobina menor de 11 g/dl son señal de inicio de tratamiento con EPOrH (Junger *et al.*, 2003). La concentración de hemoglobina es pronóstico de calidad de vida y valores de 11,7 g/dl en adelante favorecen significativamente la función cognoscitiva, de memoria y capacidad física (Leanza *et al.*, 2000).

El estado anémico del paciente con IRC ha sido considerado un factor predictivo de riesgo de muerte en estos individuos (Madore, 1997). Una investigación reciente demostró, que la primera causa de morbilidad en los pacientes con IRC lo constituyen las anemias y dentro de las causas de mortalidad se encuentran las infecciones; siendo menores los niveles de ferritina en el primer estado patológico y mayores en el segundo (Fernández, 2000). Por otro lado, las alteraciones hematológicas puede ser una señal de un desorden inflamatorio o infeccioso oculto, ya que estos disminuyen la eritropoyesis agravando aún más el cuadro anémico, asociado a la fase final de enfermedad renal (Szymanski y Da Vita, 2001).

Un estudio reciente, en pacientes con IRC hemodializados, atendidos en el Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de Cumaná, en el cual se evaluó los niveles de ferritina y parámetros hematológicos, demostró que la anemia de los pacientes con IRC es normocítica y normocrómica y que en el 42% de los casos la ferritina sérica se halló elevada; concluyéndose el por qué estos pacientes presentaban un alto riesgo de morbilidad y mortalidad (Torres, 2003). Las manifestaciones clínicas de la anemia son semejantes a las observadas en todas las anemias crónicas degenerativas y son dependientes del estado de hipoxia grave: palidez de intensificación progresiva, irritabilidad, anorexia y disminución de la atención. A este respecto se ha observado una mejoría dramática de los signos y síntomas mencionados con la administración de EPOrH (Leanza *et al.*, 2000). La ERC afecta de forma significativa al proceso normal de la eritropoyesis.

La disfunción renal conduce a una producción deficiente de eritropoyetina, proteína inductora de la diferenciación de la serie de células rojas productoras de hemoglobina, cuyo déficit conduce a un estado de anemia que compromete aún más la salud de los pacientes con este tipo de patología, ameritándose por ello la aplicación de EPOrH. Una vez aplicado el tratamiento al paciente renal, éste desconoce los efectos posteriores de la terapia aplicada. El objetivo general del presente trabajo fue evaluar el metabolismo del hierro y parámetros hematológicos en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado

Sucre, durante los meses octubre 2005-enero 2006, así como en un grupo de pacientes con ERC no tratados con EPOrH.

METODOLOGÍA

Población

Se seleccionaron 17 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 14 y 60 años, con IRC clínicamente diagnosticada, tratados con EPOrH, dializados en el Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses octubre 2005-enero 2006, así como un grupo de 14 pacientes con IRC dializados no tratados con EPOrH. Se excluyeron de este estudio aquellos individuos con IRC que, además, presentaban diagnóstico de hiperparatiroidismo, hemoglobinopatías, infecciones bacterianas o daño hepático. A cada paciente se le realizó una revisión de su historia clínica, a fin de obtener datos concernientes a los aspectos clínicos y epidemiológicos: nombre, edad, sexo, sometimiento a proceso dialítico o no, patologías asociadas y otros antecedentes (Anexo 1).

El trabajo de investigación planteado se llevó a cabo bajo la buena práctica clínica, obedeciendo las normas de bioética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos; principios de ética que rigen la investigación biomédica en seres humanos (Oficina Panamericana de la Salud, 1990). Atendiendo la normativa referida, los pacientes seleccionados fueron informados sobre los alcances y objetivos planteados en la investigación, así como sobre las ventajas y desventajas de su participación. Incluso, se les solicitó su autorización firmada para llevar a cabo la toma de muestra sanguínea con previo consentimiento (Anexo 2).

Recolección de la muestra sanguínea

A cada paciente seleccionado se le extrajeron 10 ml de sangre mediante la técnica de venipunción y con previa asepsia de la zona antecubital, siguiendo el procedimiento establecido por Slockbower y Blumenfeld (1986); de éstos, 5 ml de fueron colocados en un tubo de ensayo con 1 gota de anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético tripotásico al 10% (EDTA-K₃) para realizar las determinaciones hematológicas y 5 ml

fueron trasvasados a un tubo de ensayo seco y estéril, el cual fue colocado en reposo durante 15 minutos y luego centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga Dynac Clay Adams para la separación del suero donde se llevaron a cabo las determinaciones bioquímicas.

Determinaciones hematológicas

La concentración de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y eritrocitos (GR) se determinaron mediante el uso de un equipo electrónico marca ABX Micros, cuyo principio de medida descansa en la variación de la impedancia engendrada por el paso de la célula a través de un microorificio calibrado; obteniéndose así el conteo de eritrocitos; el Hto es determinado por el método de altura impulso acumulado, y la hemoglobina a través de la espectrofotometría a 540 nm. Este equipo utiliza un volumen de muestra de 10 µl, con un tiempo de respuesta de 60 segundos y cada 40 muestras analizadas realiza una limpieza simple automática, para garantizar óptimos resultados. Los valores de referencia de la hemoglobina, por este método, se ubican en: 16±2 g/dl en el hombre y 14±2 g/dl en la mujer; del Hto, se ubican en: 47±5% en el hombre y 42±5% en la mujer (Vives y Aguilar, 1987) y de los eritrocitos se encuentran entre 4,60-6,20x10¹²/l en hombres y entre 4,60-5,40x10¹²/l en mujeres (Bauer, 1986).

Índices hematimétricos

Los valores de los índices hematimétricos se obtuvieron aplicando la relación existente entre la concentración de Hb, Hto y el conteo de eritrocitos, expresadas en ecuaciones matemáticas (Bauer 1986).

Volumen corpuscular medio (VCM)

$$VCM = \frac{Hto \times 10}{GR}$$

Valores de referencia: de 76,00 a 96,00 fl.

$$CHCM = \frac{Hb \times 100}{Htc}$$

Valores de referencias: de 32 a 36%.

Determinaciones bioquímicas

Hierro sérico

La cuantificación del hierro sérico se realizó aplicándose el método de Persijn modificado (1971). Donde los iones Fe^{3+} se disocian de la transferrina por acción de un tampón de pH ácido (4,5) y son reducidos a la forma de ión Fe^{2+} por la acción de la hidroxilamina. Después de la acción de ferrozina, los iones reaccionan con ésta para formar un complejo coloreado violeta, cuya absorbancia, medida a 560 nm, es proporcional a la cantidad de hierro en el suero del paciente. Se procedió rotulando 5 tubos, blanco reactivo, blanco patrón y patrón, blanco muestra y muestra (BR, BP, P, BM, M, respectivamente); luego, adicionando 2,5 ml de tampón hierro sérico a los tubos BP y BM; 2,5 ml de reactivo de trabajo (2,5 ml de tampón con 50 μ l hierro color) a los tubos BR, P Y M; 500 μ l de agua destilada al tubo BR; 500 μ l patrón a los tubos BP y P, y 500 μ l de muestra a los tubos BM y M. Se mezclaron bien y se incubaron a 37°C por 10 minutos. Las lecturas se registraron en absorbancias y la concentración en μ g/dl de hierro sérico se obtuvo mediante la siguiente expresión matemática:

$$\text{Hierro total} = \frac{A2 \text{ Muestra} - A1 \text{ Muestra}}{A2 \text{ Patrón} - A1 \text{ Patrón}} \times \text{Concentración patrón}$$

Intervalo de referencia: 60-150 μ g/dl (Tietz, 1976).

Porcentaje (%) de saturación de la transferrina.

Se aplicó un método colorimétrico para la determinación de la capacidad total de fijación del hierro; es decir la transferrina se determinó por su actividad fisiológica de captar Fe^{3+} a pH mayor que 7.2; donde la transferrina se satura en presencia de Fe^{3+} en exceso. El remanente de Fe^{3+} no ligado se elimina totalmente por coprecipitación con carbonato de magnesio. El hierro unido a la transferrina se libera y determina

colorimétricamente. Para determinar la saturación de transferrina se aplicó el siguiente procedimiento: en un tubo de Kahn se colocaron 500 µl de suero y 500 µl de solución saturante (solución estabilizada de Fe), se mezcló y se dejó en reposo durante 5 minutos a 37°C. Con un dosificador se agregó el contenido de una medida de absorbente (carbonato de magnesio saturado). Se tapó y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La agitación fue vigorosa y en sentido longitudinal. Luego, se centrifugó de 3000 a 4000 rpm durante 15 minutos hasta obtener un sobrenadante límpido. La cantidad de transferrina se expresa como los µg de Fe³⁺ con que está saturada (Wiener Laboratorios S.A.I.C., 2000). El porcentaje de saturación de transferrina se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Saturación \%} = \frac{\text{Hierro sérico } (\mu\text{g/dl})}{\text{Transferrina } (\mu\text{g/dl})} \times 100$$

Intervalo de referencia: a) transferrina de 250 a 400 µg/dl; b) saturación de transferrina de 20 a 55% (Wiener Laboratorios S.A.I.C., 2000).

Ferritina

El fundamento de la técnica empleada para la determinación de ferritina en suero se basa en un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia, en el cual la ferritina de la muestra es incubada con anticuerpos monoclonales ferritina-específicos biotinilados y anticuerpos monoclonales ferritina-específicos marcados con un complejo de rutenium (tris(2,2'-bipiridil)rutenio (II)-complejo (RU(bpy)₃²⁺). Esto origina un complejo conformado por el anticuerpo monoclonal biotinilado, la ferritina y el anticuerpo monoclonal marcado con rutenium. En una segunda fase de incubación, luego de la adición de micropartículas de estreptavidina marcada, el complejo producido se une a la fase sólida mediante interacción de la estreptavidina y la biotina. La mezcla de reacción es aspirada en una célula de medición, donde las partículas son magnéticamente capturadas hacia la superficie del electrodo. Las sustancias no unidas son removidas con ProCell. La aplicación de un voltaje en el electrodo induce emisión de quimioluminiscencia que es medida con un fotomultiplicador. Los resultados son

determinados por medio de una curva de calibración. Esta curva es generada específicamente por el instrumento, un Modular Analytics E170 (Elecsys Module) Immunoassay Analyzers, por dos puntos de calibración y mediante una curva madre inserta en un código de barra del reactivo. Los valores de referencia, son los siguientes: en hombres, de 30 a 400 ng/ml y en mujeres, de 13 a 150 ng/ml (Lotz et al., 1997).

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba t-Student para evaluar diferencias estadísticas de los parámetros del metabolismo del hierro (hierro sérico, ferritina, transferrina, porcentaje de saturación de transferrina), determinados el primer mes del estudio con respecto a los mismos parámetros determinados al cuarto mes. Luego, se empleó nuevamente la prueba t-Student para evaluar diferencias entre las medias de los valores de hierro sérico, ferritina, transferrina y porcentaje de saturación de transferrina del grupo tratado con respecto al grupo no tratado. Se aplicó además, la prueba ANOVA simple para determinar diferencias entre las medias de hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos e índices hematimétricos determinados durante cuatro meses consecutivos a los dos grupos de pacientes mencionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las tablas 1 y 2 se muestran los resúmenes estadísticos obtenidos a partir de la prueba t-Student, aplicada a los valores de ferritina (ng/ml) determinados al inicio del estudio (1^{er} mes) y al final del mismo (4^{to} mes), en pacientes con IRC sin tratamiento y tratados con EPOrH, en ambas tablas se observa que no se obtuvieron diferencias significativas (ts: 0,38; -0,31, respectivamente; P>0,05). Como se puede apreciar, los niveles de ferritina se encuentran aumentados con respecto a los valores de referencia en el grupo de pacientes crónicos tratados con EPOrH, tanto en el primer mes (839,52 ng/ml) como en el cuarto mes del estudio (892,44 ng/ml); sin embargo, en el grupo no tratado, los valores se hallaron dentro del intervalo de referencia; por lo que, al comparar los promedios de los dos grupos en la tabla 3 se obtuvieron diferencias estadísticas altamente significativas (ts: 5,24; p<0,001). Según los resultados mostrados, los niveles de ferritina pueden estar asociados a una mejora en la fisiología eritropoyética, ya que fueron los pacientes crónicos tratados con EPOrH los que presentaron valores elevados de esta proteína, o es probable que los pacientes tratados estuviesen presentando algún proceso inflamatorio de origen no infeccioso para el momento de la toma de muestra.

Tabla 1. Prueba estadística t-student para los determinados valores de ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC sin tratamiento, al primer y cuarto mes del estudio, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
1 ^{er} mes	4	3 1,1	136 4,0	332 ,03	363 ,03	97, 02	0, 38 ns
4 ^{to} mes	4	2 0,0	117 ,0	273 ,1	332 ,63	86, 23	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ns: no significativo

Tabla 2. Prueba estadística t-student para los determinados valores ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, al primer y cuarto mes del estudio, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
1 ^{er} mes	7	12	179	839	457	111	0,31 ns
		7,8	2,0	,52	,92	,06	
4 ^{to} mes	7	37,	200	892	523	126	
		0	0,0	,44	,31	,92	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

Tabla 3. Prueba estadística t-student para los determinados valores de ferritina (ng/ml) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	4	20	111	297	337	63	5,24 ***
		,02	7,0	,79	,94	,87	
Con tratamiento	7	37	200	865	484	83	
		,00	0,0	,98	,94	,17	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts; t-Student***; altamente significativa.

Una disminución de ferritina sérica por debajo de 12,0 ng/ml es un indicativo del déficit de hierro que experimentan las células; por lo tanto, esta proteína es útil para valorar los estados carenciales y funcional de los depósitos de este elemento (Fernández, 2000). Sin embargo, Adamson y Eschbach (1998) sostienen que los valores de ferritina sérica superiores a 800,00 ng/ml no son recomendables, por estar relacionados no sólo con sobrecarga de hierro, sino también con procesos infecciosos.

Torres (2003) quien evaluó los niveles de ferritina en pacientes con IRC, halló un incremento en los niveles de esta proteína mayor a 500,00 ng/ml con valores promedios de hemoglobina de 7,46 g/dl, e indicó que probablemente estos niveles de ferritina pudiesen estar relacionados a infecciones y no a un exceso en los depósitos de hierro, como lo explico , Fernández (2000). En los pacientes con IRC los niveles de ferritina

mayores a los mencionados no siempre están asociados a un exceso de hierro sérico, sino que pueden deberse a procesos inflamatorios o causados por infecciones. Esta situación se explica porque se ha demostrado que esta proteína actúa como un reactante de fase aguda y su concentración en sangre aumenta independientemente de los depósitos de hierro en manifestaciones clínicas como las referidas inicialmente (Bruzzone, 1999; KERChbaum, 2000).

En las tablas 4 y 5, se muestran los resúmenes estadísticos obtenidos a partir de la prueba t-Student, aplicada a los niveles de hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) determinados al inicio del estudio (1^{er} mes) y al final del mismo (4^{to} mes), en pacientes con IRC sin tratamiento y tratados con EPOrH, en ambas tablas se observa que no se hallaron diferencias significativas (ts: 1,18; -0,62, respectivamente; $P>0,05$). Para el cuarto mes, el grupo de pacientes crónicos no tratados con EPOrH presentó una acentuada disminución de los valores de hierro sérico por debajo del límite inferior del intervalo de referencia (1^{er} mes: 99,7 $\mu\text{g/dl}$; 4^{to} mes: 47,6 $\mu\text{g/dl}$), Sin embargo, los niveles de hierro sérico se hallaron dentro del intervalo de referencia en el grupo de pacientes crónicos tratados con EPOrH tanto en el primer mes (86,50 $\mu\text{g/dl}$) como en el cuarto mes del, estudio (74,93 $\mu\text{g/dl}$), observándose sólo una ligera disminución para el cuarto mes. Estos resultados pueden tener su explicación en las pérdidas de sangre durante los sistemas de diálisis.

Tabla 4. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
1 ^{er} mes	1	11	66	99	164,	43,	1, 18 ns
	4	,0	0,0	,7	32	92	
4 ^{to} mes	1	21	85,	47	21,5	5,7	
	4	,0	0	,6	1	5	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

Tabla 5. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
--------	---	-----------	--	-----------	---	------------	----

de variación							
1 ^{er} mes	1	7,	28	86,	64,	17,	0, 62 ns
	7	0	4,0	50	03	11	
4 ^{to} mes	1	41	13	74,	26,	7,1	
	7	,0	3,0	93	62	1	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

Tabla 6. Valores de hierro sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1	11	66	73,	118,	22,	0, 05 ns
	4	,0	0,0	68	01	30	
Con tratamiento	1	7,	28	80,	46,9	8,0	
	7	0	4,0	76	6	5	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

La tabla 6 no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas ($P > 0,05$) al aplicar la prueba t-student a los promedios del mismo parámetro, ya que todos los valores de hierro serico, tanto para el grupo como para el no tratado con EPOrH, resultaron dentro del intervalo de referencia con muy poca diferencia entre ambos, resultando ligeramente mayor el grupo de pacientes renales crónicos tratados con EPOrH.

Hofrnan *et al.*, en 1978, en un estudio realizado en pacientes con IRC, encontraron que no existe correlación entre los niveles séricos de hierro y ferritina, estos resultados se asemejan a los hallados en el presente estudio. Un estudio prospectivo para determinar el efecto de pequeñas dosis de hierro en pacientes hemodializados crónicos tratados con EPOrH, demostró que el promedio de Hb, niveles séricos de hierro y porcentaje de saturación de transferrina estaban significativamente superiores al cabo de 6 y 12 meses del inicio del tratamiento. Por lo que se concluyó que la administración férrica intravenosa (100 mg/mes) de hierro puede ser suficiente para lograr un estado férrico satisfactorio en pacientes dializados durante el mantenimiento de la terapia con EPOrH (Harmankaya y Eran, 2002).

Las tablas 7 y 8 presentan los resúmenes estadísticos obtenidos al aplicar la prueba t-Student aplicada a los niveles de transferrina o capacidad total de fijación del hierro (TIBC) ($\mu\text{g}/\text{dl}$), parámetro determinado al inicio del estudio (1^{er} mes) y al final del mismo (4^{to} mes), tanto en el grupo de pacientes con IRC sin tratamiento como en el grupo de pacientes tratados con EPOrH, en ambas tablas se observa que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (ts: 1,71; 0,85, respectivamente; $p>0,05$). Los niveles de transferrina se hallaron dentro del intervalo de referencia en el grupo de pacientes crónicos no tratados con EPOrH tanto en el primer mes (262,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$) como en el cuarto mes del estudio (294,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$), observándose un ligero aumento para el cuarto mes; sin embargo, para ese mes el grupo de pacientes crónicos tratados con EPOrH presentó poco incremento de los valores de transferrina (1^{er} mes: 250,0 $\mu\text{g}/\text{dl}$; 4^{to} mes: 268,2 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Los resultados muestran que los valores de transferrina se relacionan con los niveles de hierro sérico hallados anteriormente en ambos grupos. Al comparar las medias de los valores de esta proteína en los pacientes tratados y no tratados con EPOrH (tabla 9) se obtuvieron diferencias estadísticas significativas (ts: 2,04; $p<0,05$), mostrando un mayor promedio el grupo de pacientes crónicos sin tratamiento. Esto podría explicarse por el siguiente hecho: la disminución del hierro sérico del grupo con IRC no tratado con EPOrH al cuarto mes de muestreo pudo haber inducido el incremento de la proteína transportadora de hierro en un intento por compensar el déficit de estos son que estaban presentando las células de estos pacientes.

Tabla 7. Valores de transferrina ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	ts
1 ^{er} mes	1 4	21 0,0	38 6,0	26 2,6	44, 15	11, 80	1, 71 ns
4 ^{to} mes	1 4	21 2,0	44 4,0	29 4,4	53, 52	14, 30	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S_{\bar{x}}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

Tabla 8. Valores de transferrina ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	ts
1 ^{er} mes	1 7	16 4,0	32 8,0	25 0,0	50, 49	13, 49	0, 85 ns
4 ^{to} mes	1 7	18 6,0	36 4,0	26 8,0	48, 29	12, 91	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S_{\bar{x}}$: error estándar; ts; t-Student; ns: no significativa.

Tabla 9. Valores de transferrina ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	ts
Sin tratamiento	1 4	21 0,0	44 4,0	278, 46	50, 79	9, 60	2,0 4*
Con tratamiento	1 7	16 4,0	36 4,0	252, 09	50, 75	8, 70	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S_{\bar{x}}$: error estándar; ts; t-Student; *: significativa.

Tabla 10. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
1 ^{er} mes	1	4,	47,	22,	12,	3,3	1,4 4 ns
	4	5	9	0	64	8	
4 ^{to} mes	1	8,	26,	16,	7,3	1,9	
	4	2	2	4	5	6	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ns: no significativa.

Tabla 11. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
1 ^{er} mes	1	2,	44,	26,	13,	3,	0, 23 ns
	7	97	51	82	36	57	
4 ^{to} mes	1	14	61,	28,	12,	3,	
	7	,0	0	24	35	30	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ns: no significativa.

Tabla 12. Porcentajes (%) de saturación de transferrina en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1	4,	47,	19,	10,	1,	2,3 9*
	4	50	90	23	54	99	
Con tratamiento	1	2,	61,	26,	12,	2,	
	7	97	0	24	23	10	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; *: significativa.

En las tablas 10 y 11 se muestran que los resúmenes estadísticos obtenidos a partir de la prueba t-student, aplicada a los porcentajes de saturación de transferrina, parámetros determinados al inicio del estudio (1^{er} mes) y al final del mismo (4^{to} mes), tanto en el grupo de pacientes con IRC sin tratamiento como el grupo de pacientes tratados con EPOrH, en ambas tablas se observa que se obtuvieron diferencias estadísticas no significativas (ts: 1.44; 0.85, respectivamente; P > 0.05). Al comparar las

medias de los valores de esta proteína en los pacientes tratados y no tratados con EPOrH (tabla 12) se obtuvieron diferencias estadísticas significativas (ts: 2.39; $P < 0.05$), mostrando un mayor promedio el grupo de pacientes crónicos tratados con tratados EPOrH.

Se ha planteado que en el individuo normal sólo la tercera parte de la transferrina se satura con hierro, quedando el resto libre para unir y canalizar cualquier eventual aporte de hierro. Esta proteína se encuentra aumentada en anemias post-hemorrágicas y ferropénicas en general; disminuye en cambio en ciertas anemias con disproteinemia, en las hepatopatías crónicas y en las grandes pérdidas proteicas del síndrome nefrótico (Young, 1990). Se ha definido además, que independientemente de los valores de ferritina en suero, una saturación de transferrina inferior a 15% indica deficiencia grave y entre 15 a 20% deficiencia moderada de hierro (Valderrábano, 1992).

En las tablas 13 y 14, se presentan los ANOVA de una vía para los promedios de hemoglobina (g/dl) determinada durante cuatro meses de muestreo en el grupo de pacientes con IRC sin tratamiento y en el grupo de pacientes con IRC tratados con EPOrH, respectivamente; el valor experimental de Fisher para cada uno de los ANOVA no arrojó diferencias significativas entre los distintos meses de muestro (Fs: 0,18; 0,15, respectivamente; $p > 0,05$); sin embargo, la prueba t-Student (tabla 15) aplicada a los promedios de hemoglobina del cuatrimestre, para cada uno de los grupos, aportó la existencia de diferencias estadísticas altamente significativas entre estos (ts: 3,86: $p < 0,001$), demostrándose que la hemoglobina logró experimentar un significativo incremento en el grupo de pacientes con IRC tratados con EPOrH con respecto al grupo con la misma patología no tratado con la mencionada terapia. Los resultados obtenidos para el hematocrito fueron similares a los obtenidos para la hemoglobina (tablas 16, 17 y 18), ya que entre la hemoglobina y el hematocrito existe una relación directa en la cual el segundo resulta ser aproximadamente tres veces el valor de la hemoglobina (Vives y Aguilar, 1987; Bauer, 1986).

Los resultados hallados cubrieron las expectativas, ya que el tratamiento con

EPOrH logró mantener estables los niveles de hemoglobina en los pacientes que mantenían dicha terapia. Es importante destacar que estos pacientes presentaban una IRC que se encontraba en una etapa avanzada, con un daño renal severo y en cuyo caso de no ser tratada con EPOrH, la hemoglobina experimentaría un descenso significativo.

Tabla 13. ANOVA de una vía para los valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	14	5,8	11,0	8,47	1,56	0,42
2	14	6,0	10,8	8,59	1,44	0,39
3	14	5,7	10,5	8,72	1,34	0,36
4	14	5,5	11,9	8,89	1,93	0,52

\bar{x} : media; S: desviación estandard; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,18; no significativo: $p>0,05$.

Tabla 14. ANOVA de una vía para los valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC con tratamiento. provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	17	6,0	13,3	6,99	1,93	0,47
2	17	6,4	13,1	6,72	1,85	0,45
3	17	7,4	12,3	9,85	1,50	0,36
4	17	6,7	13,4	10,04	1,80	0,44

\bar{x} : media; S: desviación estandard; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,15; no significativo: $p>0,05$.

Tabla 15. Valores de hemoglobina (g/dl) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH. provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1 4	5, 50	11, 90	8, 67	1, 55	0, 21	3,8 6 ***
Con tratamiento	1 7	6, 0	13, 40	9, 82	1, 74	0, 21	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ***: altamente significativa, $p > 0,001$.

Tabla 16. ANOVA de una vía para los valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	14	18	33,4	25,99	4,57	1,22
2	14	16,3	34,1	26,38	5,30	1,42
3	14	18,1	33,2	27,47	4,15	1,11
4	14	17,7	38,7	27,79	6,17	1,65

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,40; no significativo.

Tabla 17. ANOVA de una vía para valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
3	17	18,4	42,4	29,68	6,17	1,50
4	17	19,9	41,9	30,11	5,90	1,43
2	17	23,9	39,3	31,09	4,72	1,14
1	17	20,9	43,0	31,29	6,04	1,46

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,31; no significativo.

Tabla 18. Valores de hematocrito (%) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1 4	16, 30	38, 70	26, 91	5, 02	0, 67	3, 75 ***
Con tratamiento	1 7	18, 40	43, 0	30, 54	5, 65	0, 68	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ***: altamente significativa.

Concentraciones de hemoglobinas menores o iguales a 8,00 g/dl han sido asociados con

baja calidad de vida, así como con un riesgo elevado de mortalidad (Madore, 1997; Leanza, 2000). El promedio de hemoglobina (aproximadamente 10,00 g/dl) hallado en los pacientes con ERC tratados, son señal de buen pronóstico clínico.

El tratamiento con EPOrH durante un año estimula la eritropoyesis en pacientes con IRC y uremia. Este planteamiento fue formulado por Schwartz *et al.* (1990) en su estudio, quienes explicaron que el aumento inicial en el hematocrito es debido al incremento en la producción temprana de reticulocitos, y que a tres meses de tratamiento, la EPOrH mantiene el incremento del hematocrito por dos mecanismos: 1), una tendencia al incremento de la celularidad eritrocítica por parte de la médula ósea, y 2) alargamiento de la vida media del GR. A un año de terapia con EPOrH la tendencia al incremento de la celularidad de la médula ósea persiste; sin embargo, el mantenimiento del hematocrito por esta vía es debida a una supervivencia alargada del eritrocito. A pesar de la progresión de la IRC y la uremia, el tratamiento con EPOrH induce la producción de hematíes con una supervivencia más alargada que la esperada. Ellos sugirieron que las membranas de los eritrocitos pudieron haber sido estabilizadas por la EPOrH.

Las tablas 19 y 20 muestran los ANOVA de una vía, aplicados a los promedios de eritrocitos ($\times 10^{12}/l$) determinados en cada uno de los meses de muestreo (1^{er}, 2^{do}, 3^{er} y

4^{to} mes), en el grupo de pacientes con IRC no tratados y en el grupo de pacientes con IRC tratados con EPOrH, respectivamente, donde el valor experimental de Fisher para cada uno de los análisis resultaron no significativos ($p > 0,05$). Sin embargo, en la tabla 21, al comparar por la prueba t-Student las medias de los valores de los eritrocitos del cuatrimestre, obtenidas en los dos grupos de estudio se puede observar que se obtuvieron diferencias estadísticas muy significativas ($t_s: 2,69$; $p < 0,05$); donde el valor promedio de eritrocitos fue mayor para el grupo de pacientes con IRC tratado con EPOrH que para el grupo no tratado. Aún cuando ambas medias se hallaron por debajo de los valores de referencia, se puede inferir que la administración de EPOrH pudo haber influido para que en los pacientes, tratados con esta hormona, los eritrocitos se observaran como un ligero incremento con respecto al mismo parámetro evaluado en los pacientes con IRC no tratados

Tabla 19. ANOVA de una vía para los valores de eritrocitos ($\times 10^{12}/l$) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	14	2,04	3,78	2,85	0,52	0,14
2	14	1,85	3,86	2,86	0,61	0,16
3	14	2,06	3,85	3,02	0,51	0,14
4	14	2,06	4,71	3,12	0,73	0,19

\bar{x} : media; S: desviación estandar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,67; no significativo.

Tabla 20. ANOVA de una vía para los valores de eritrocitos ($\times 10^{12}/l$) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	17	2,3	4,17	3,21	0,56	0,14
2	17	2,06	4,21	3,22	0,61	0,15
3	17	2,21	4,08	3,25	0,55	0,13
4	17	2,4	3,83	3,26	0,46	0,11

\bar{x} : media; S: desviación estandar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,04; no significativo.

Tabla 21. Valores de eritrocitos ($\times 10^{12}/l$) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1	1,8	4,7	2,9	0,5	0,0	2,6
	4	5	1	6	9	8	
Con tratamiento	1	2,0	4,2	3,2	0,5	0,0	9 **
	7	6	1	3	3	6	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; **: muy significativa.

En un estudio controlado, realizado por Polenakovic y Sikole en 1996, donde se evaluó la supervivencia del GR por la técnica del cromo-51 ($^{51}\text{Cr T/2}$), antes, durante, y después de un tratamiento prolongado con EPOrH, en pacientes renales crónicos con hemodiálisis, se planteó la probabilidad de que la supervivencia del eritrocito fuese prolongada por la acción de la EPOrH en los progenitores eritroides, induciendo la producción de células rojas con una mejor viabilidad.

Los ANOVAS de una vía para los promedios de VCM determinados durante cuatro

meses de muestreo en pacientes con IRC sin tratamiento y tratados con EPOrH se plantean en las tablas 22 y 23, respectivamente; en las mismas no se reportaron diferencias estadísticas significativas ($P > 0,05$). De igual forma, no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$) al aplicar la prueba t-Student a los promedios del mismo parámetro (tabla 24), ya que todos los valores de VCM, tanto para el grupo no tratado como para el grupo tratado con EPOrH resultaron dentro del intervalo de referencia con muy poca diferencia entre ambos grupos, resultando ligeramente mayor para el grupo de pacientes renales crónico tratados.

Tabla 22. ANOVA de una vía para los valores de VCM (fl) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	14	90	101	85,64	22,71	6,07
2	14	82	99	89,36	5,03	1,34
3	14	84	100	91,14	4,93	1,32
4	14	84	103	92,57	5,72	1,53

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,84; no significativo.

Tabla 23. ANOVA de una vía para los valores de VCM (fl) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	17	100	106	90,12	21,64	5,25
2	17	84	104	91,88	6,49	1,57
3	17	83	105	93,82	6,04	1,47
4	17	84	107	95,71	6,94	1,68

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 0,67; no significativo.

Tabla 24. Valores de VCM (fl) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	ts
Sin tratamiento	1 4	90, 0	10 3,0	89, 68	12, 17	1, 63	1, 46
Con tratamiento	1 7	10 0,0	10 7,0	92, 88	12, 11	1, 47	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ns: no significativa.

En el estudio realizado por Torres (2003), en 28 pacientes con IRC hemodializados, no se halló diferencias significativas ($p > 0,05$) del VCM del grupo mencionado con respecto al VCM de un grupo control; coincidiendo con estudios similares (Caravaca et al., 2000; Goldwasser *et al.*, 2000) y por lo cual se concluyó que los pacientes crónicos hemodializados mostraban una anemia normocítica.

Las tablas 25, 26 Y 27 muestran los resúmenes estadísticos aplicados a los valores de CHCM, donde se observan diferencias muy significativas (valor experimental de Fisher: 5,30), sólo por la prueba ANOVA de una vía, en los cuatro meses del grupo de pacientes tratados con EPOrH (tabla 26). En la tabla 27 se demuestra que entre los dos grupos no se halló diferencia de estos valores, evidenciándose una anemia normocrómica para ambos.

Tabla 25. ANOVA de una vía para los valores de CHCM (%) en pacientes con IRC sin tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	14	30,6	34,2	31,87	1,07	0,29
2	14	30,7	33,1	31,96	0,77	0,21
3	14	31,2	33,5	32,14	0,80	0,21
4	14	30,9	33,7	32,53	0,76	0,20

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 1,60 **; muy significativo.

Tabla 26. ANOVA de una vía para los valores de CHCM (%) en pacientes con IRC con tratamiento, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Meses	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$
1	17	30,8	32,7	31,67	0,56	0,14
2	17	30,8	34,0	32,16	0,89	0,22
3	17	31,2	34,0	32,29	0,72	0,17
4	17	31,3	33,9	32,64	0,67	0,16

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; valor experimental de Fisher: 5,30 **; muy significativo.

Tabla 27. Valores de CHCM (%) en pacientes con IRC tratados y sin tratar con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, período octubre 2005-enero 2006.

Fuente de variación	N	Intervalo		\bar{x}	S	$S\bar{x}$	Ts
Sin tratamiento	14	30,60	34,20	32,13	0,87	0,12	0,44 ns
Con tratamiento	17	30,80	34,0	32,19	0,79	0,10	

\bar{x} : media; S: desviación estándar; $S\bar{x}$: error estándar; ts: t-Student; ns: no significativa.

Torres (2003), en su estudio realizado en pacientes con IRC durante el tratamiento con hemodiálisis, sostuvo que dichos pacientes presentaban una anemia normocítica y

normocrómica, cuya etiología pudiese estar asociada con una deficiencia de EPO atribuida a la progresiva destrucción de los sitios de producción renal de esta hormona, o bien a hemorragias ocultas favorecidas por alteraciones de la hemostasis y eventualmente por la administración de heparina en las sesiones de diálisis o por hemólisis intravenosa provocada por factores plasmáticos presentes en la uremia, acortando el tiempo de vida del glóbulo rojo (Massry y Glassock, 1985; Lee, 1993).

Actualmente, se conoce que existen tres variantes de la molécula de EPOrH, éstas son: alfa-EPOrH, beta-EPOrH Y una tercera, la omega-EPOrH (Sikole *et al.*, 2002). Esta última, la más reciente, es una sialoglicoproteína con menor cantidad de azúcares, menos ácida y con una hidroafinidad diferente que las otras 2 eritropoyetinas. Su eficacia, seguridad y tolerancia clínica fue evaluada en el tratamiento de la anemia renal. Al inicio de un estudio clínico, 22 pacientes en fase final de la enfermedad renal (9 hombres y 13 mujeres) fueron vigilados durante 6 meses, quienes tenían al inicio del mismo una Hb por debajo de 8,5 g/dl. Todos los pacientes respondieron satisfactoriamente a la terapia, con la hemoglobina corregida después de la décima semana del estudio (10,0-12,0 g/dl). A partir de los resultados se pudo concluir que la omega-EPOrH resultó un agente terapéutico eficaz y seguro para el tratamiento de la anemia renal (Sikole *et al.*, 2002).

CONCLUSIONES

Los niveles de ferritina del grupo de pacientes con IRC tratados con EPOrH resultaron significativamente superiores que los valores de esta proteína hallados en el grupo no tratado.

No se determinaron diferencias significativas en los valores de hierro sérico del grupo no tratado con respecto al grupo tratado con EPOrH; los valores del grupo tratado se observaron dentro del intervalo de referencia, indicando que los pacientes no estaban presentando anemia ferropénica.

La concentración promedio de hemoglobina hallada en los pacientes renales crónicos tratados con EPOrH fue ligeramente mayor que la observada en el grupo no tratado, demostrando sólo una anemia leve.

Los pacientes con tratamiento presentaron una anemia leve, normocítica, normocrómica.

RECOMENDACIONES

Implementar medidas para la aplicación del tratamiento con EPOrH en los pacientes con IRC, ya que se ha demostrado que la aplicación de esta hormona logra, sino incrementar, por lo menos mantener estable los niveles de hemoglobina evitando su descenso, que de otra manera desmejoraría la calidad de vida de los pacientes renales crónicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adamson, J. y Eschbach, J. 1998. Erythropoietin for end-stage renal disease. *N. Engl. N. Med.*, 339: 625-627.
- Andreoli, T.; Culpepper, M. y Thompson, C. 1990. *Compendio de medicina interna*. Segunda edición. Interamericana McGraw-Hill. México.
- Balaban, E.; Cox, J.; Demian, S.; Sheehan, R. y Frenkel, E. 1990. Definig iron stores status by complementing the serum ferritin with the red cell ferritin. *Blood*, 76: 24.
- Balcells, G.; Villarta, C.; Sanchez, J.; Vallenti, P.; Entralgo, L.; Carro, J.; Lucas, J.; y Velasco, A. 1988. *Patología General*. Quinta edición. Editores Toray, S.A. España.
- Bauer, J. 1986. *Análisis clínico, métodos e interpretación*. Editorial Reverté S.A. España.
- Bruzzone, M. 1999. Anemia por déficit de hierro en pacientes con hemodiálisis crónica. *Nephrol. Dial. Transp.*, 47: 11-20.
- Bueno, J. y Tabernero, J. 1992. *Nefrología*. En: Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Universidad de Salamanca. Volumen IV.
- Caravaca, J.; Pizarro, M.; Arrobas, M y Sánchez, E. 2000. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina aumentan la prevalencia y severidad de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada en prediálisis. En: <<http://www.aulamedica.es>> (14/09/06).
- Di Bernardo, J. 2005. Insuficiencia Renal Crónica: interpretación y manejo desde el laboratorio. En: <<http://www.intermedicina.com>!Avances/clínica! ACL44> (10/05/05).
- Eschbach, J. y Adamson, J. 1985. Anemia of end-stage renal disease (ESRO). *Kidn. Int.*, 28: 1-15.
- Eschbach, J. y Adamson, J. 1988. Correction of the anemia of hemodialysis (HD) in patients with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO): Results of a multicenter study. *Kidn. Int.*, 33: 189.
- Farrera, P. y Rozman, C. 1997. *Medicina interna*. Volumen 11. Decimatercera edición. Editorial Harcourt Brace. Madrid.
- Fernández, J. 2000. Ferritina e infecciones en hemodiálisis, evaluación de un protocolo de tratamiento con hierro intravenoso. En: <<http://www.aulamedica.es>> (06/10/05).

- Glasscock, R. 1986. Primary glomerular disease. *The kidney*, 38: 1392-1407.
- Goldwasser, P.; Kautelos, T. y Abrah, S. 2000. Serum ferritin, hematocrit and mean corpuscular volume in hemodialysis. *Kidney*, 58: 1325-1335.
- Harmankaya, O. y Eran, A. 2002. Low-dose intravenous iron administration in chronic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Department of Nephrology, Sisli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. *Ren. Fail.*, 24(2): 245-247.
- Hofinan, V.; Descouedres, D.; Montandon, A.; Galeazzi, R. y Straub, P. 1978. Serum ferritin in renal insufficiency, hemodialysis and kidney transplantation. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 108: 1835-1838.
- Junger, P.; Nguyen, K.; ChuKroun, G. y Massy, Z. 2003. Frequency of anemia and indications for treatment with poietin in chronic renal failure at the pre-dialysis stage. *Presse. Med.*, 82: 212-216.
- KERChbaum, B. 2001. Profiling homodialysis patients with high ferritin levels. *CUn. Nephrol.*, 56: 117-123.
- Leanza, H.; Giocoletto, S.; Najun, C. y Barrneche, M. 2000. Niveles de hemoglobina y probabilidad de mejor calidad de vida en pacientes hemodializados crónicos. En: <<http://www.aulamédica.es>> (07/04/2005).
- Lee, R. 1993. The normocytic normochromic anemias. *CUn. Haematol.*, 25: 158-185.
- Lot, J.; Hafner, G. y Prellwitz, W. 1997. Reference study for ferritin assays. *Kurzmitteilung CUn. Lab.*, 43: 993-994.
- Madore, F. 1997. Anemia in hemodialysis patients, variables affecting this outcome predictor. *J. Am. Soco Nephrol.*, 8: 129-133.
- Massry, S. y Glasscock, R. 1985. *Nefrología*. Volumen II. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Mckenzie, S. 1991. *Hematología clínica*. Tercera edición. Editorial El Manual Moderno. S.A. México.
- Musso, A.; González, E.; Santos, M.; Domínguez, M.; Madaio, M.; Del Río, O. y Outeda, M. 1991. Investigación de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Rev, Nefrol. Dial. Transp.*, 30: 3-10.
- Oficina Panamericana de la Salud. 1990. Bioética. Boletín de la Oficina Panamericana de la

Salud.

Pérez, J. 1995. *Hematología*. Disinlimed. Tercera edición. Caracas, Venezuela.

Persijn, I. 1971. Determination of the blood iron. *CUn. Act.*, 35: 91.

Polenakovic, M. y Sikole, A. 1996. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells?

Department of Nephrology, Medical Faculty, University Sts. Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. *J. Am. Soco Nephrol.*, 7 (8): 1178-1182.

Rodríguez, P. y Praga, M. 1998. Causas de insuficiencia renal crónica y sus mecanismos de progresión. *Nefrología clínica*. Editorial médica Panamericana. Madrid, España.

Schwartz, A; Kelch, B.; Terzian, L.; Prior, J.; Pequinot, E. y Kahn, S. 1990. One year of rHuEPO therapy prolongs RBC survival and may stabilize RBC membranes despite natural progression of chronic renal failure to uremia and need for dialysis. Department of Medicine, Hahnemann University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania. *Asai. Trans.*, 36(3): 691-696.

Sikole, A; Spasovski, G.; Zafirov, D. y Polenakovic, M. 2002. Epoetin omega for treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. Department of Nephrology, Medical Faculty, University of Skopje, Macedonia. *C/in. Nephrol.*, 57 (3): 237-245.

Slockbower, J. y Blemenfeld, T. 1986. Toma de muestras para análisis clínico. Guía Práctica. Editorial Labor. S.A.

Sokal, R. y Rohlf, J. 1979. *Biometria. Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica*. Editorial W. Freeman y Co. San Francisco.

Szymanski, N. y Da Vita, T. 2001. Infection and inflammation in dialysis patients: impact on laboratory parameters and anemia. Case study of the anemic patient. *Nephrol. Nurs. J.*, 28: 337-340.

Tietz, N. 1976. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Editorial W. B. Saunder. Philadelphia. Torres, E. 2003. Niveles de ferritina y parámetros hematológicos en pacientes con insuficiencia renal crónica durante el tratamiento con hemodiálisis. Trabajo de Grado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Valderrábano, F. 1992. Anemia en la insuficiencia renal crónica. *Rev. Nefrol. Diál. Transpl.*, 34: 33-36.

- Valderrábano, F. 1993. Eritropoyetina e insuficiencia renal crónica. *Rev. Nefrol. Diál. Transp.*, 34: 15-23.
- Van de Vyver, F.; Vanheule, A; Majelyne, W.; D'Haese, P.; Block:x, P.; Bekaert, A.; Buysens, N.; De Keersmaeker, W. y De Broe, M. 1984. Serum ferritin as a guide for iron store in chronic hemodialysis patients. *Kidn. Int.*, 26: 451-458.
- Vandel Del Hem, G. 1984. *Nefrología*. El Manual Moderno, S.A México.
- Vives, L. y Aguilar, L. 1987. *Manual de Laboratorio en Hematología*. Editorial Salvat. Barcelona, España.
- Wick, M.; Pinggera, W. y Lehmann, P. 1995. Ferritin in iron metabolism-diagnosis of anemias. Segunda edición. *Pringer- Verlag, ISBN: 3-211*.
- Wiener Laboratorios S.A.LC. 2000. Instructivo para determinar porcentaje de saturación de transferrina. Rosario Argentina. Email: <http://www.wiener-lab.com.ar>.
- Young, D. 1990. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*; AACC Press. Tercera edición.

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Encuesta Clínico-Epidemiológica

Identificación

Apellido(s) y Nombre(s): _____

Edad: _____ Sexo: _____

Dirección: _____ Telf. _____

Datos Clínicos

Tiempo de evolución de la enfermedad renal: _____

Tratamiento con hemodiálisis: _____

Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana: _____

Otro tipo de tratamiento: _____

Presencia de hemorragias _____

Niveles de hemoglobina, ferritina e hierro: _____

Avitaminosis: _____ Qué tipo: _____

Presencia de infecciones: _____

Otras patologías: _____

Ha sido transfundido recientemente?: _____

ANEXO 2

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

Consentimiento Válido

Bajo la supervisión académica del Prof. Miguel Campos, se está realizando el Proyecto de Investigación titulado: "EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, CUMANÁ, ESTADO SUCRE".

Yo:	
C.I.:	Nacionalidad:
Estado Civil:	Domiciliado en:

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio médico, declaro mediante la presente:

1.- Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigación de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

- 2.- Tener conocimiento claro de que el objetivo antes señalado es: Evaluar el metabolismo del hierro y parámetros hematológicos en pacientes con ERC tratados con EPOrH, provenientes del Centro Nefrológico Sucre de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses octubre 2005-enero 2006.
- 3.- Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre de 10 cc, la cual se me extraerá mediante punción venosa previa antisepsia de la región antecubital del brazo por una persona capacitada y autorizada
- 4.- Que la muestra sanguínea que acepto donar, será utilizada única y exclusivamente para determinar hierro sérico, ferritina, % de saturación de transferrina y los parámetros hematológicos: Hb, Hto, GR, VCM, HCM y CHCM.
- 5.- Que el equipo de personas que realizan esta investigación me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otro tipo de información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.
- 6.- Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
- 7.- Que mi participación en el estudio no implica riesgo o inconveniente alguno para mi salud.
- 8.- Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo evaluador.
- 9.- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Por el Proyecto: EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

Nombre: _____

Lugar: _____

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclarado mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio es totalmente voluntaria.

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines señalados.

2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: _____
Nombre y apellidos: _____
C.I.: _____
Lugar: _____
Fecha: _____

Firma del voluntario: _____
Nombre y apellidos: _____
C.I.: _____
Lugar: _____
Fecha: _____

Firma del voluntario: _____
Nombre y apellidos: _____
C.I.: _____
Lugar: _____
Fecha: _____

HOJA DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

Título	EVALUACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TRATADOS CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA,
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
OMAR FERNANDO DÍAZ NAVARRO	CVLAC	12270878
	e-mail	odiazn@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

METABOLISMO DEL HIERRO, PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS, INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
CAMPOS, MIGUEL	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	5861122
	e-mail	miguecampos86@hotmail.com
	e-mail	
ESPERANZA DE PUERTAS	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	4503070
	e-mail	Esperanza.puerta@cantv.net
	e-mail	
VELASQUEZ, WILIAN	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	9278206
	e-mail	wjvelasquezs@yahoo.es
	e-mail	
NAVARRO, YELITZA	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	5699895
	e-mail	yeli_010@hotmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2010	11	29

Lenguaje: spa

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-diazo.doc	Application/Word

Alcance:

Espacial: Nacional (Opcional)
Temporal: Temporal (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciado en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: licenciado

Área de Estudio: Bioanálisis

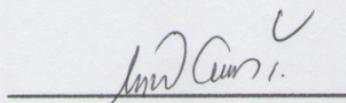
Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: UNIVERSIDAD DE ORIENTE

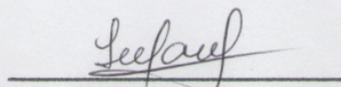
Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/5

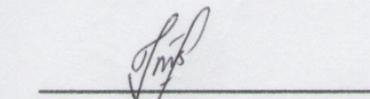
Derechos:

Yo Díaz Omar Nro de C.I: 12270878, Autorizo a la Universidad de Oriente para que publique en su totalidad con fines educativos el presente trabajo.


Díaz Omar
AUTOR


Campos Miguel
ASESOR


Navarro Yelitza
JURADO 1


Velásquez Willian
JURADO2

POR LA COMISIÓN DE TESIS: