

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Médicas

Tema: Utilidad de la Vitamina C en el Tratamiento de la anemia entre pacientes con insuficiencia renal crónica terminal

Plan de Tesis Doctoral

Tesista: Marcelo Fabián Taylor

**Director de Tesis: Prof. Dr. Luis A.
Touceda**

INDICE

- 1. Introducción**
 - 1.1 La Insuficiencia Renal Crónica**
 - 1.2 Etiopatogenia de la Anemia en la IRC**
 - 1.2.1 Eritropoyesis deficiente**
 - 1.2.2 Disminución de la Sobrevida eritrocitaria**
 - 1.2.3 Incremento de la hemólisis**
 - 1.3 Diagnóstico de la anemia en la IRC**
 - 1.4 Tratamiento de la anemia en la IRC - Generalidades**
 - 1.5 Rol de la Vitamina C**
- 2. Fundamento de la elección del tema. Vitamina C en pacientes en hemodiálisis**
 - 2.1 Utilidad clínica de la vitamina C**
 - 2.2 Dosis en Diálisis – Efectos colaterales**
- 3. Resumen sobre el estado actual del tema**
- 4. Hipótesis de Trabajo**
- 5. Metodología, Plan de Trabajo y técnicas a aplicar**
 - 5.1 Objetivo principal**
 - 5.2 Objetivos Secundarios**
 - 5.3 Materiales y métodos**
- 6. Bibliografía**
- 7. Infraestructura Básica**
- 8. Financiación**

1. Introducción

1.1 Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una afección en creciente aumento de su incidencia y prevalencia tanto en el mundo desarrollado como en el subdesarrollado. Los costos del tratamiento sustitutivo de la función renal son elevados e implican tanto la sustitución de la función de filtración glomerular por una parte (mediante hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal) como la restauración de la función endocrina renal (eritropoyetina, formación de derivados de la vitamina D).

La anemia es muy frecuente entre esta población de pacientes. No solo condiciona perjuicios en cuanto a la calidad de vida del paciente sino que también su presencia condiciona y empeora las afecciones cardiovasculares, principal causa de mortalidad en esta población.

Ante la perspectiva de una afección en aumento creciente cuyos costos son elevados se impone una búsqueda de una mejor utilización de los recursos disponibles.

1.2 Etiopatogenia de la Anemia en la IRC

La anemia es un hallazgo casi constante en la IRC y en general su gravedad aumenta en forma no lineal con la progresión de la uremia². El cuadro hematológico más característico es el de una anemia normocítica normocrómica, no regenerativa y no ferropénica³.

Su etiopatogenia es multifactorial e involucra prácticamente todos los pasos de la función eritrocitaria, es decir existe una eritropoyesis deficiente, una sobrevida eritrocitaria disminuida y un incremento en la hemólisis así como en la pérdida de sangre.

1.2.1 Eritropoyesis deficiente

Hay tres elementos claves que la condicionan

- A. Disminución en la producción de Eritropoyetina. El riñón como órgano que cumple funciones endocrinas fabrica la eritropoyetina. La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína de 30400 daltons de peso molecular cuya única copia genética localizada en el gen del cromosoma 7, se ve regulada por la tensión de oxígeno tisular. De hecho existe un mecanismo de retroalimentación esquemáticamente expuesto en el Gráfico 1, por el cual la eritropoyetina se ve regulada por la tensión de oxígeno y ésta a su vez regula la cantidad de oxígeno disponible, mediante la modulación de hematíes circulantes^{4, 5, 6}. Si bien existe un 10% de la Eritropoyetina producida en el organismo que procede de fuentes extrarrenales, la mayor proporción de esta hormona es liberada por el riñón^{6, 7}.
- B. Resistencia a la acción hemopoyética de la EPO. Además de la escasa producción de EPO en el paciente insuficiente renal, se ha demostrado una disminución en los eventos post receptor que condicionan los efectos de la hormona. Numerosas “toxinas urémicas” han sido involucradas en su fisiopatología. La parathormona, generalmente elevada en este grupo de pacientes es una de ellas^{6, 7}. Se ha demostrado por otra parte un incrementado stress oxidativo en este grupo de pacientes^{10, 11}. La acumulación de radicales libres por un lado así como una disminución de los factores antioxidantes

circulantes por otro, condicionan un estado inflamatorio crónico evidenciado por elevación de los reactantes de fase aguda (Evaluables por medio de la Eritrosedimentación, Proteína C reactiva y Ferritina entre otros)^{12, 13} que conllevan a una mala utilización del hierro circulante tal como ocurre en las enfermedades crónicas.

- C. Factores carenciales fundamentalmente ferropenia, déficit de vitamina B12 y ácido fólico y en menor medida de otros oligonutrientes, entre ellos la vitamina C.
- D. Déficit funcional de hierro. El déficit funcional de hierro se presenta cuando la eritropoyetina acelera la eritropoyesis de manera tal que la demanda corporal de hierro del organismo excede capacidad tisular de liberarlo hacia la transferrina^{16, 17, 18}.

1.2.2 *Disminución de la sobrevida eritrocitaria*

Una reducción de entre el 30 al 70% en la sobrevida eritrocitaria fue reportada en la década del 50' en este grupo de pacientes¹⁹. La reversibilidad de este fenómeno se demostró al transfundir estos eritrocitos en receptor sin insuficiencia renal, observándose la normalización de la vida media eritrocitaria²⁰. El fenómeno inverso también ha sido estudiado y demostrado luego de transfundir eritrocitos de individuos no insuficientes renales en paciente con insuficiencia renal¹⁹⁻²⁰. Estos trastornos se deberían al menos en parte al estado pro inflamatorio que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente aquellos bajo tratamiento hemodialítico²¹⁻²⁴. Una teoría propuesta se basa en la generación de radicales libres de oxígeno con la consecuente peroxidación de los lípidos de membrana eritrocitaria y su disminución en su flexibilidad y distensibilidad^{25, 26}.

1.2.3 *Incremento de la hemólisis*

Existen varios mecanismos vinculados al incremento en la hemólisis

- Anormalidad de la membrana eritrocitaria, la cual alteraría sus propiedades y funcionalidad, interfiriendo la normal salida de sodio de la célula²⁷.
- Hipofosfatemia. Se observa en forma infrecuente entre pacientes en hemodiálisis, ante una excesiva ingesta de quelantes del fósforo. Se asocia con mayor acumulación de calcio intracelular, que condiciona rigidez de membrana celular y tendencia a la hemólisis²⁸.
- La PTH es un factor que se ha identificado con mayor fragilidad de la membrana eritrocitaria^{11, 29}.
- Esplenomegalia con hiperesplenismo, posiblemente asociada al estado pro inflamatorio de estos pacientes³⁰⁻³².
- Microangiopatía asociada a patologías que condicionan insuficiencia renal (Ej.: Lupus eritematoso sistémico, Síndrome urémico hemolítico, etc.)
- Factores relacionados directamente con la diálisis como traumatismo eritrocitario por las bombas de circulación extracorpórea, elevación de la cupremia por cobre desprendido desde las tuberías, presencia de cloraminas, incremento en los niveles de zinc³³⁻³⁷.

1.2.4. *Incremento de pérdidas hemáticas*

Se ha demostrado una mayor frecuencia de pérdida hemática tanto por el tracto digestivo^{38, 39}, como por la sangre remanente en el circuito extracorpóreo, extracciones reiteradas para análisis y la pérdida relacionada con el efecto residual de la heparina que se utiliza durante el tratamiento^{40, 41}. Asimismo, un porcentaje pequeño de pacientes, no

corrige la trombocitopatía urémica a pesar de dializar adecuadamente, condicionando mayor intensidad en las pérdidas hemáticas.

1.3 Diagnóstico de la Anemia en la IRC

El diagnóstico de la anemia presenta aristas particulares en el contexto de un paciente renal crónico. Por un lado, la corrección de la misma suele ser parcial, difiriendo de los objetivos que se fijan para la población general⁴², según lo que se desprende del análisis de las normas americanas⁴³ (Kidney Disease Outcome Initiative, K/DOQI) y europeas⁴⁴ (European Best Practice Guidelines). Las diferencias se sintetizan en la tabla 1. Esta diferencia de objetivos se basa en estudios que han demostrado una mayor incidencia de complicaciones cuando se ha realizado una corrección completa de la anemia⁴⁵⁻⁴⁶.

Algo similar ocurre respecto del metabolismo del hierro. Se acepta que estos pacientes presentan un metabolismo del hierro alterado con menor absorción intestinal, mayor pérdida del mismo a través de gastroenteritis urémica³⁸⁻³⁹, menor movilización desde los depósitos²²⁻²⁴ y menor incorporación en el grupo Hem como se mencionó anteriormente. Es por esto que en este caso se aceptan valores más elevados en los índices de laboratorio destinados a la evaluación de la ferropenia. Estas diferencias se grafican en la Tabla 2⁴²⁻⁴⁴.

La presencia de valores elevados de ferritina, asociado con valores disminuidos de ferremia y porcentaje de saturación de transferrina, fueron adscriptos a la presencia de un estado inflamatorio crónico que dificulta la movilización del hierro desde los depósitos hacia el eritrón. Es lo que se considera como Déficit funcional de hierro^{43, 44, 47-49}.

1.4 Tratamiento de la Anemia en la IRC - Generalidades

La causa más frecuente de anemia en este grupo de pacientes es el déficit de factores estimulantes de la eritropoyesis^{43, 44}. La obtención de Eritropoyetina humana recombinante, inmunológicamente idéntica a la hormona natural, y la demostración en sus primeros ensayos clínicos que su administración mejoraba la anemia en casi todos los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, han sido unos de los avances clínicos más importantes de los últimos años^{50, 51}. La Eritropoyetina es el estimulante de la eritropoyesis más utilizado en la actualidad y el único disponible en nuestro medio. Antes de iniciar el tratamiento se sugiere asegurarse que las reservas de hierro son adecuadas debido a que a medida que se vaya incorporando a la serie roja se producirá un descenso en los niveles de las mismas. Sin embargo la administración de Eritropoyetina no se halla exenta de efectos adversos. Por un lado la vía de administración. Mayormente se utiliza por vía subcutánea teniendo en cuenta que la vía endovenosa si bien es efectiva, requiere de mayores dosis, encareciendo el tratamiento^{50, 51}. Por este motivo en nuestro medio, la vía subcutánea es la de uso más corriente, agregándole al tratamiento un factor más de disconfort que se suma a las dos punciones que recibe como parte del tratamiento hemodialítico habitual. Asimismo dosis mayores se vinculan con mayor incidencia de hipertensión arterial o bien agravamiento de la misma⁵⁰⁻⁵². La presencia de dolores musculares, cefaleas y síndrome pseudo gripal, son otros efectos que si bien de menor frecuencia suelen presentarse^{50, 51}. Se ha reportado también una mayor frecuencia de eventos tromboticos especialmente de accesos vasculares, asociado con el incremento en la viscosidad sanguínea y por efectos a nivel plaquetarios y en pared endotelial⁵³⁻⁵⁴. Hay descriptos casos de convulsiones

relacionados con su uso⁵⁵. Finalmente recientemente se ha hecho hincapié en la presencia de anticuerpos contra la eritropoyetina y el riesgo de anemia aplásica autoinmune⁵⁶⁻⁵⁷.

En los pacientes en los cuales se demuestra una carencia relativa de hierro está indicada el inicio de tratamiento con el mismo. La vía de administración ha sido motivo de discusión, si bien actualmente se acepta que la vía endovenosa de hierro sacarato o hierro sucrosa son las preferibles por el perfil de biodisponibilidad y la reducida frecuencia de efectos adversos de las nuevas formulaciones⁵⁸⁻⁶¹. El hierro endovenoso en sus primeras formulaciones (Hierro dextrán⁵⁹) se asoció con una elevada frecuencia de reacciones tipo anafilácticas severas con casos de shock anafiláctico, broncospasmo y fallo multiorgánico⁵⁹. Estas complicaciones parecen haberse revertido con las nuevas formulaciones (Gluconato férrico de sodio⁶⁰, Sacarato ferroso⁶¹) que son las que habitualmente se utilizan en nuestro medio. Si bien los casos de hemocromatosis clínicamente evidente ocasionada por el tratamiento con hierro son anecdóticos, se ha comenzado a prestar atención a otras complicaciones vinculadas con su uso. Se ha reportado una mayor frecuencia de calcifilaxis⁶², complicaciones infecciosas^{63, 64} (fundamentalmente bacterianas), cardiovasculares⁶⁵ y neoplásicas⁶⁶ derivadas de una sobrecarga del metal. Se han relacionado estas complicaciones con la presencia de un incremento del stress oxidativo^{67, 68} relacionado con la administración del hierro aún en las dosis habituales.

En aquellos pacientes en los cuales se observa déficit funcional de hierro y consecuente resistencia a la acción de la eritropoyetina, el tratamiento ha sido motivo de controversias. Existen reportes que indican la utilización de hierro exógeno ante la imposibilidad de movilizar las reservas endógenas^{69, 70}. También se ha reportado la utilización de movilizadores de metales pesados, en especial de deferroxamina, aunque esta última no ha logrado demostrar clara efectividad en este tipo de afecciones⁶⁹⁻⁷¹. Por último, el ácido ascórbico ha demostrado en varios estudios mejorar esta utilización, mejorando los parámetros del metabolismo del hierro y reduciendo las dosis requeridas de eritropoyetina^{69, 72, 74-79}.

2. Fundamentos de la elección del tema. Vitamina C en pacientes en hemodiálisis

2.1 Utilidad Clínica de la Vitamina C

De lo mencionado anteriormente se desprende que el paciente insuficiente renal crónico con anemia se halla mayormente recibiendo eritropoyetina y/o hierro. Sin embargo tal como se ha mencionado, estos fármacos no se hallan exentos de complicaciones e incrementan los costos del tratamiento. Es por esto que se impone la utilización de medidas tendientes a mejorar su utilización.

A estas observaciones se le suma la ya mencionada presencia de una mala utilización del hierro por parte del organismo en el contexto de la insuficiencia renal, con depósitos de hierro en niveles mayores del los establecidos para la población general. Tomando todo esto en conjunto, si por algún medio se pudiera mejorar la disponibilidad del metal para su utilización por parte de la célula hemopoyética, podría reducirse al mismo tiempo el requerimiento de eritropoyetina como de hierro.

La necesidad de suplementar rutinariamente la vitamina C ha sido objeto de debate. Hay estudios que demuestran una pérdida incrementada de este micronutriente durante el tratamiento dialítico en estudios de larga data⁸⁰⁻⁸², tal como ocurre con otras vitaminas hidrosolubles. Sin embargo el aporte de esta vitamina fue escasamente estudiada, fundamentalmente a través de reportes de casos⁸³. De hecho actualmente, son pocos los centros que la utilizan y no se han reportado resultados consistentes a largo plazo.

Por último, se ha demostrado la presencia de una mayor stress oxidativo entre la población insuficiente renal crónica. Inicialmente se lo observó entre los pacientes bajo tratamiento dialítico, vinculándose al contacto periódico de la sangre con las membranas bioincompatibles del filtro de diálisis y a la solución de diálisis contaminada^{84, 85}. Sin embargo esta observación se confirmó aun entre aquellos que no había llegado a un estadio terminal de la enfermedad⁸⁶. Este estado inflamatorio se lo ha vinculado tanto con la anemia como con la elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares. El ácido ascórbico ha demostrado una mejoría en los parámetros inflamatorios en la población general⁸⁷. Esto no ha sido estudiado entre los pacientes con fallo renal terminal. Esto reduciría la formación de mediadores de la inflamación e interleuquinas, disminuyendo por ende uno de los factores involucrados en la resistencia a la eritropoyetina.

Por último reportes recientes demuestran la existencia de un estado inflamatorio crónico entre los pacientes hipertensos, objetivado entre otras cosas por un incremento en los valores de proteína C reactiva⁸⁸. Dada la alta prevalencia de patología hipertensiva entre estos pacientes, este tipo de terapéutica agrega un nuevo factor de interés.

2.2 Dosis en Diálisis

La dosis a implementar es otra materia de discusión. Es sabido que el ácido ascórbico es metabolizado a oxalato por el organismo y que la vía de eliminación

principal de los mismos es la renal. Por tal motivo entre los pacientes con escasa función residual existe el riesgo de hiperoxalemia.

Existen numerosos estudios que demuestran que su aporte es necesario entre pacientes en diálisis en pacientes del primer mundo. En pacientes de países en vías de desarrollo donde el acceso a una nutrición balanceada se halla más comprometido, no ha sido estudiado.

La eficacia y la utilidad del ácido ascórbico en la anemia de los pacientes renales crónicos ha sido materia de debate, existiendo estudios con resultados contradictorios al respecto, en su mayoría estudios de corta duración (tres meses). En pacientes con signos claros de sobrecarga de hierro^{43, 44}, es donde ha sido mayoritariamente estudiado su efecto y demostrado mayoritariamente su eficacia. No ha sido evaluada su utilidad en la población en diálisis general, independientemente del nivel de ferritina saturación de transferrina o ferremia, a pesar de los ya mencionados valores superiores a los considerados normales en la población general.

La dosis de ácido ascórbico administrada a este grupo de pacientes es altamente variable. Si bien en general se administran entre 300^{69, 71, 76} y 500 mg posdiálisis^{61, 68}, hay reportes donde se administran hasta 2000 mg, siempre por vía endovenosa⁸⁹. Un solo estudio reportó que con una dosis de 300 mg pos diálisis no se observa un incremento en los niveles de oxalatos⁷⁶, principal metabolito de la vitamina C y factor de mayor preocupación en este grupo de pacientes cuya insuficiencia renal impide la correcta eliminación de estos metabolitos potencialmente deletéreos para el organismo.

3. Resumen sobre el estado actual del tema

Al revisar la bibliografía existente sobre el tema se arriba a varias conclusiones

1. La anemia en el paciente renal crónico es un hallazgo frecuente que favorece y empeora la afección cardiovascular, principal causa de mortalidad entre esta población.
2. Gran parte de los casos de anemia se tratan con Eritropoyetina y/o hierro administrado en forma endovenosa.
3. En los pacientes renales crónicos se aceptan internacionalmente la presencia de un déficit funcional de hierro, con evidencia de sobrecarga de sus depósitos, aceptándose como “normales” valores que duplican y en algunos casos hasta cuadriplican los aceptados para la población general, al menos en cuanto a la ferritina sérica.
4. La vitamina C ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento de la anemia entre pacientes con sobrecarga de hierro, entendiendo por tal aquella que supera los valores (ya elevados) de ferritina con bajo nivel de utilización del mismo evidenciado por el porcentaje de saturación de transferrina.
5. El stress oxidativo de estos pacientes se halla aumentado pudiendo ser uno de los condicionantes de la mala utilización de hierro. Por otra parte el stress oxidativo incrementado se relaciona con mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares tanto en la población general como entre los pacientes renales crónicos.
6. La vitamina C tiene efecto reductor del stress oxidativo en la población general y entre los sujetos en diálisis

4. Hipótesis de Trabajo

Se propone, al considerar todos los datos en conjunto, que gran parte de los pacientes en diálisis presentan mayor stress oxidativo, déficit funcional de hierro y resistencia a la acción de la eritropoyetina, hallándose expuestos a los riesgos ya mencionados de la administración de altas dosis de hierro y la antedicha eritropoyetina. Dado que la vitamina C ha demostrado ser efectiva en estos puntos, un uso generalizado de la misma, a dosis ajustadas a fin de evitar los riesgos de toxicidad, sería un interesante complemento en el tratamiento de la anemia de este grupo de pacientes, minimizando la administración de las drogas ya mencionadas.

5. Metodología, plan de trabajo y técnicas aplicadas

Objetivos

5.1 Objetivos Principales

- Evaluar efectividad de dosis bajas de ácido ascórbico por vía Endovenosa en el tratamiento de la anemia en una población de pacientes en hemodiálisis.
- Evaluar modificaciones en el requerimiento de hierro y eritropoyetina al finalizar el tratamiento con ácido ascórbico

5.2 Objetivos Secundarios

- Evaluar efecto del Ácido ascórbico sobre un marcador indirecto del estado inflamatorio del paciente (Proteína C Reactiva).
- Evaluar efecto de Ácido ascórbico sobre la tensión arterial.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio randomizado, controlado, cruzado, doble ciego sobre pacientes que se hallaban en hemodiálisis en Diálisis Berazategui S.A. (Estudio unicéntrico) y que accedieron a participar del estudio, firmando un consentimiento escrito para participar del estudio. Se adjunta

una copia del formulario (Pág. 22) No participaron pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal.

Se randomizó a los pacientes en dos grupos a través de programa informático y fue realizada por personal de enfermería de la unidad. Se los dividió en un Grupo I que recibió en la primera fase del estudio (3 meses) vitamina c 250 mg pos diálisis (trisemanal) y un grupo control (Grupo II) que recibió en esta primera fase placebo (solución fisiológica) pos diálisis. En la segunda parte del estudio (Tres meses restantes) el grupo control se convirtió en grupo tratamiento y viceversa. Se diseñó un protocolo para la administración de la medicación de manera de evitar que ni el paciente ni el grupo tratante conozcan a que grupo pertenece el paciente.

Previo a la randomización, se protocolizó la forma de administración de la vitamina C y solución fisiológica, respectando normas de bioseguridad tendientes a evitar el contacto entre los diferentes pacientes y el eventual contagio de patologías transmitidas por la sangre y fluidos. Se adjunta una copia del protocolo de administración de tanto la vitamina C como del placebo. Se realizaron también reuniones con personal de enfermería del centro de diálisis a fin de clarificar los conceptos del estudio, su carácter de doble ciego y la importancia de mantener en reserva tanto para los pacientes como para el personal médico, del grupo al cual pertenecía cada uno de los pacientes. Solamente se les

solicitó información en el caso de fallecimiento o aparición de complicaciones entre los pacientes. Se comparó entre los grupos edad, tiempo en diálisis, condición de diabético y género.

Se consideraron al inicio del estudio, tres y seis meses variables clínicas, de laboratorio y terapéuticas. Dentro de las variables clínicas se consideró tiempo en diálisis (medido en meses), edad, peso (Kg), Índice de Masa Corporal (Kg/m^2), Tensión arterial pre diálisis promedio del mes (Sistólica y diastólica, consignadas en mmHg). En cuanto a las variables de laboratorio se analizaron Hematocrito y Hemoglobina (Método: Contador Hematológico CELL-DYN 1700), Ferremia (en $\mu\text{g/dl}$, método Ferrozocina), TIBC ($\mu\text{g/dl}$, método Hidroxicarbonato Fe/Mg / Ferrozocina), saturación de Transferrina, Ferritina (ng/ml , método MEIA) y Proteína C Reactiva Cuantitativa (mg/l , método Turbidimétrico).

Se calculó media y desvío estándar para cada una de las variables discretas. Se realizó análisis estadístico mediante prueba t de Student para las variables paramétricas y de Chi cuadrado para las no paramétricas. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS versión 11.0. En algunos casos en los cuales se observaron diferencias significativas entre grupos, con variables muy dispersas o con distribución asimétrica, se aplicó logaritmo natural para normalizarlas reiterando posteriormente el análisis estadístico. Se consideró como significativo un valor inferior a $p < 0,05$.

Dentro de cada grupo se consideraron los pacientes con

sobrecarga de hierro y aquellos con reservas aceptables del metal. Estos dos últimos subgrupos se dividieron de acuerdo a los valores de Ferritina y TSAT considerados por las normas KDOQI estadounidenses (Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative). La administración de eritropoyetina y de hierro se realizó siguiendo los criterios del médico actuante.

Al completar los tres meses de tratamiento se invirtieron los grupos, recibiendo en esta segunda etapa de tres meses, el Grupo I placebo pos diálisis y el Grupo II vitamina C.

Una vez completada esta segunda fase, se dio como concluido el trabajo.

Se realizó un seguimiento mensual consignando variables clínicas (peso, tensión arterial promedio pre diálisis, índice de masa corporal, ganancia de peso interdiálisis) y parámetros de laboratorio (Hb, Hto, calcio, fósforo, sodio, potasio). En forma trimestral, es decir al inicio, al momento del cambio de grupos y a la finalización del estudio se valoró TSAT, Ferritina, Ferremia y Proteína C reactiva cuantitativa. Se consideraron intercorrelaciones clínicas presentadas entre los pacientes participantes (internaciones, fallecimientos, complicaciones del acceso vascular).

Una vez finalizado el estudio, se realizó un análisis de siguientes subpoblaciones de pacientes: Pacientes con criterios de sobrecarga de hierro, con déficit funcional de hierro, pacientes con parámetros bioquímicos de inflamación, anémicos y no anémicos, pacientes sin requerimiento de hierro y pacientes sin requerimiento de eritropoyetina.

Resultados

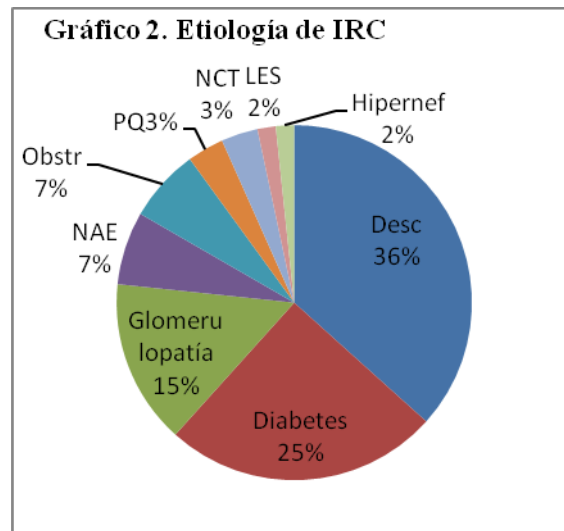
Los resultados obtenidos se analizaron inicialmente en forma global considerando a los pacientes como un todo antes y después del tratamiento con placebo y vitamina C. Posteriormente se hizo un análisis entre los dos grupos antes y después del placebo y la vitamina C según Correspondiera. Finalmente se evaluó el efecto del tratamiento en subgrupos definidos como sobrecarga de hierro, déficit funcional de hierro, anémicos y no anémicos, grupo con datos de microinflamación y no inflamados y pacientes sin requerimiento de hierro o eritropoyetina al inicio del estudio.

Análisis Global de los resultados

Sobre un total de 94 pacientes que se hallaban en hemodiálisis en el mencionado centro, 61 accedieron a participar del estudio.

Tabla 2. Datos Clínicos de los pacientes participantes (Media \pm DS)

Edad	56,52 \pm 13,91
T. en Diálisis (meses)	40.01 \pm 24.76
Masculinos	34 (55.74%)



Hipernef: Hipernefroma, **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico, **NAE:** Nefroangioesclerosis, **NCT:** Nefropatía Crónica del implante, **Obstr:** Obstrucción urinaria, **PQ:** Poliquistosis.

El resumen de los datos epidemiológicos de los pacientes participantes se sintetiza en el Gráfico 2 y Tabla 2.

Un total de 8 pacientes (13.11%) no completaron el estudio. Cinco de ellos fallecieron, dos pacientes cambiaron de centro de diálisis y el restante fue sometido a trasplante renal. No se registró ningún abandono por parte de los pacientes así como tampoco se observaron complicaciones vinculables a la medicación o durante su administración.

Se produjo un total de cinco fallecimientos, dos en el grupo I y 3 en el grupo II. Cuatro fallecimientos en el grupo que recibía placebo y uno en el grupo con vitamina C (p no significativa). Las causales de óbito fueron un hipernefoma (ya

diagnosticado previo al inicio del estudio), dos episodios de muerte súbita, un abdomen agudo perforativo y una hemorragia digestiva post cirugía de descompresión medular cervical.

Se registraron un total de siete internaciones, cuatro en el grupo vitamina C (un abdomen agudo, una cirugía programada de paratiroides, una cirugía programada de descompresión medular por hernia de disco cervical, una por fractura de cadera) y tres en el grupo placebo (un abdomen agudo, dos cuadros de hipertensión endocraneana) Cabe destacar que los cuadros de hipertensión endocraneana se produjeron en el mismo paciente que ya poseía válvula de derivación ventrículo atrial. No hubo una diferencia significativa en cuanto a la incidencia de internaciones en uno y otro grupo.

Luego de la randomización inicial, se apreció una diferencia significativa respecto al tiempo en diálisis entre el grupo I vs el grupo II (32.45 vs 45.26 meses respectivamente, $p < 0,03$). Dado que se trataban de variables asimétricas (Desvío estándar 17.34 vs 28.52 respectivamente), se aplicó logaritmo natural a las variables, y al realizar el análisis posterior desapareció la significación estadística observada. Sin diferencias en otras variables clínicas o de laboratorio. Los resultados se exponen en las tablas 3 y 4.

Tal como se expone en la tabla 5 y 6, al final del tratamiento tampoco se apreciaron diferencias significativas en ninguna de las variables clínicas ni bioquímicas de los pacientes.

Tabla 3. Características de los grupos al inicio de la randomización. Variables Clínicas. Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
N	29	31	
Masculino/Femenino	18/11	16/15	NS
Edad	55.42 \pm 15.24	57.89 \pm 12.75	NS
T. en Diálisis	32.45 \pm 17.34	45.26 \pm 28.52	0,03*
DBT	7/29	12/31	NS
TAS	121.71 \pm 19.3	127.66 \pm 15.46	NS
TAD	69.73 \pm 9.31	73.31 \pm 7.31	NS
Peso	71.27 \pm 16.04	72.57 \pm 15.89	NS
% Ganancia Interdialítica	2.95 \pm 0.97	3.43 \pm 0.94	NS
IMC	26.2 \pm 4.02	23.65 \pm 0.91	NS

*Al ser la muestra muy dispersa, se aplicó logaritmo natural a las variables, reiterando luego test de Student que resultó negativo

Tabla 4. Características de los grupos al inicio de la randomización. Variables de laboratorio y de tratamiento. Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
Unidades/kg EPO	75.8 \pm 22.92	80.14 \pm 35.15	NS
Dosis Hierro/Mes	165.52 \pm 130.59	183.87 \pm 102.92	NS
Hematocrito (%)	31.48 \pm 4.54	32.32 \pm 5.98	NS
Hemoglobina (g/l)	10.5 \pm 1.53	10.78 \pm 1.99	NS
Ferremia	73.71 \pm 20.09	68.9 \pm 23.37	NS
% Sat. Transferrina	32.41 \pm 7.71	30.58 \pm 11.49	NS
Ferritina	783.31 \pm 238.47	735.09 \pm 320.33	NS
Proteína C Reactiva	13.73 \pm 18.88	14.84 \pm 16.07	NS

Posteriormente se separaron los resultados por grupos, aunque tampoco se pudieron objetivar diferencias entre ambos grupos antes y después del tratamiento con vitamina C respecto del los que recibieron placebo ni en cuanto a

las variables clínicas, ni de laboratorio ni en la dosis de hierro y Eritropoyetina. Los resultados obtenidos durante la primera etapa (Grupo I recibiendo Vitamina C y Grupo II recibiendo placebo) se detallan en las tablas 4 y 5.

Tabla 5. Resultados de las principales variables Clínicas al final de la primera etapa del estudio (Grupo I Vitamina C, Grupo II Placebo). Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
TAS (mmHg)	120.48 \pm 14.07	128.73 \pm 20.44	NS
TAD (mmHg)	69.28 \pm 6.14	71.82 \pm 8.18	NS
Peso (kg)	70.21 \pm 15.07	71.2 \pm 16.18	NS
% Ganancia Interdialítica	3.18 \pm 1.12	3.54 \pm 1.04	NS
IMC (Kg/m ²)	25.81 \pm 3.65	26.37 \pm 4.78	NS
Óbitos (n/%)	1 / 3.44%	2 / 6.45%	NS
Internaciones (n/%)	2 / 6.88%	0	NS
Transfusiones (n/%)	1 / 3.44%	0	NS

Se consideró un valor de p significativo aquel inferior a 0.05. TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, IMC: Índice de Masa Corporal, EPO: Eritropoyetina

Tabla 6. Características de los grupos al final de la primera etapa de tres meses. Variables de laboratorio y de tratamiento. Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
Unidades/kg EPO	76.8 \pm 45.03	69.29 \pm 39.74	NS
Dosis Hierro/Mes	78.57 \pm 113.39	141.94 \pm 143.23	NS
Hematocrito (%)	33.59 \pm 3.73	32.88 \pm 4.47	NS
Hemoglobina (g/l)	11.18 \pm 1.22	10.93 \pm 1.45	NS
Ferremia	69.61 \pm 19.46	68.42 \pm 24.09	NS
Transferrina	278.11 \pm 57.37	267.97 \pm 55.94	NS
% Sat. Transferrina	26.96 \pm 9.38	25.45 \pm 7.78	NS
Ferritina	1004 \pm 408.56	1043 \pm 434.03	NS
Proteína C Reactiva	8.69 \pm 9.23	16.63 \pm 26.84	NS

En la segunda fase del estudio, tampoco se observaron diferencias de las variables estudiadas, clínicas, de laboratorio y de tratamiento. Los resultados se exponen en las tablas 7 y 8.

Finalmente a modo de resumen se exponen en los Gráficos 2 a 10 la evaluación de las principales variables estudiadas a lo largo del estudio

Tabla 7. Resultados de las principales variables Clínicas al final de la segunda etapa del estudio (Grupo I Placebo, Grupo II Vitamina C). Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
TAS (mmHg)	118.44 \pm 12.41	126.23 \pm 18.19	NS
TAD (mmHg)	69.25 \pm 6.25	72.14 \pm 7.06	NS
Peso (kg)	69.89 \pm 15.14	68.26 \pm 16.04	NS
% Ganancia Interdialítica	2.86 \pm 1.37	3.04 \pm 1.09	NS
IMC (Kg/m ²)	25.65 \pm 3.82	25.34 \pm 5.17	NS
Óbitos (n/%)	1 / 3.44%	1 / 3.22%	NS
Internaciones (n/%)	1 / 3.57%	3 / 10.3%	NS
Transfusiones (n/%)	0	2 / 6.89%	NS

Se consideró un valor de p significativo aquel inferior a 0.05. TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, IMC: Índice de Masa Corporal, EPO: Eritropoyetina

Tabla 8. Características de los grupos al final de la segunda etapa de tres meses. Variables de laboratorio y de tratamiento. Media \pm Desvío estándar

	Grupo I	Grupo II	P
Unidades/kg EPO	77.88 \pm 35.99	85.53 \pm 37.92	NS
Dosis Hierro/Mes	92.59 \pm 99.71	179.31 \pm 144.86	NS
Hematocrito (%)	30.93 \pm 4.27	31.81 \pm 6.39	NS
Hemoglobina (g/l)	10.23 \pm 1.37	10.55 \pm 2.13	NS
Ferremia	73.71 \pm 21.29	75.61 \pm 29.44	NS
Transferrina	222.63 \pm 29.33	225.96 \pm 32.57	NS
% Sat. Transferrina	33.08 \pm 8.15	34 \pm 13.24	NS
Ferritina	706.21 \pm 263.97	770.29 \pm 294.39	NS
Proteína C Reactiva	9.4 \pm 10.32	14.73 \pm 20.45	NS

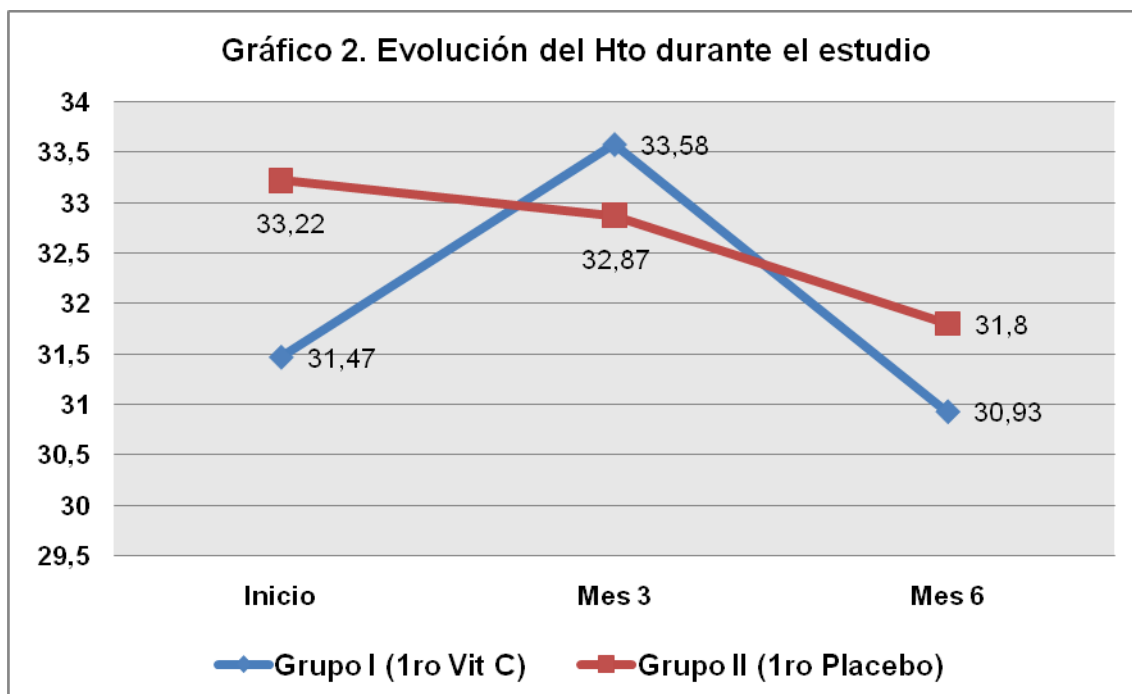


Gráfico 3. Evolución de la Hb durante el estudio

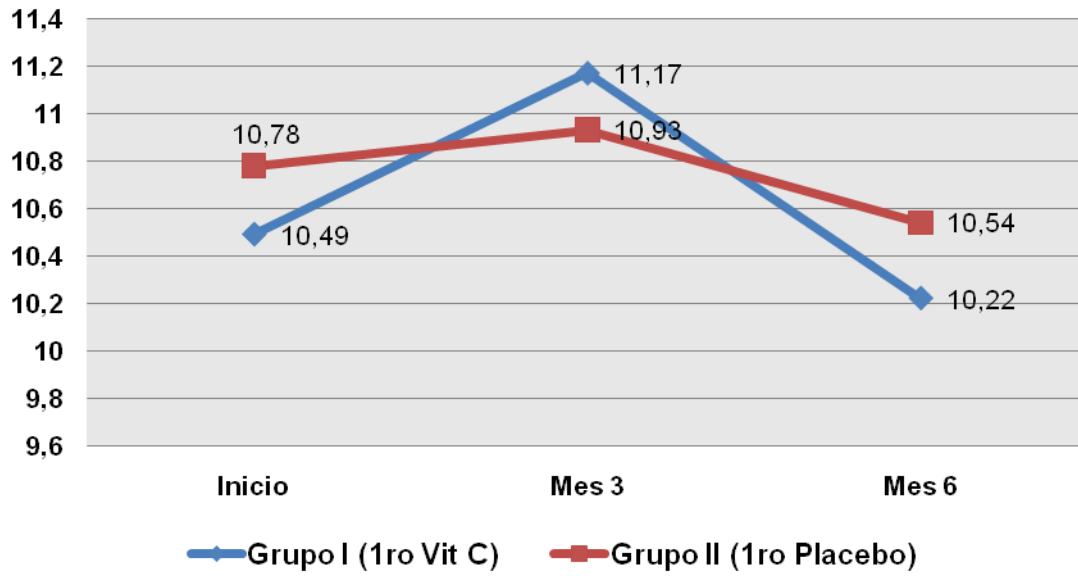


Gráfico 4. Evolución de las Dosis de Eritropoyetina (U/kg/semana) durante el estudio

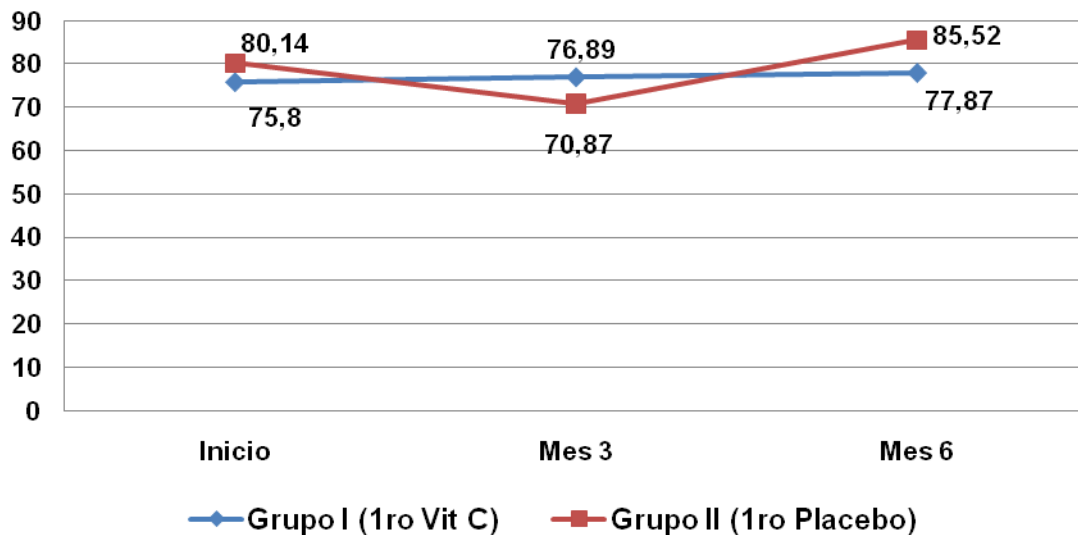


Gráfico 5. Dosis de Hierro (mg/mes) a lo largo del estudio

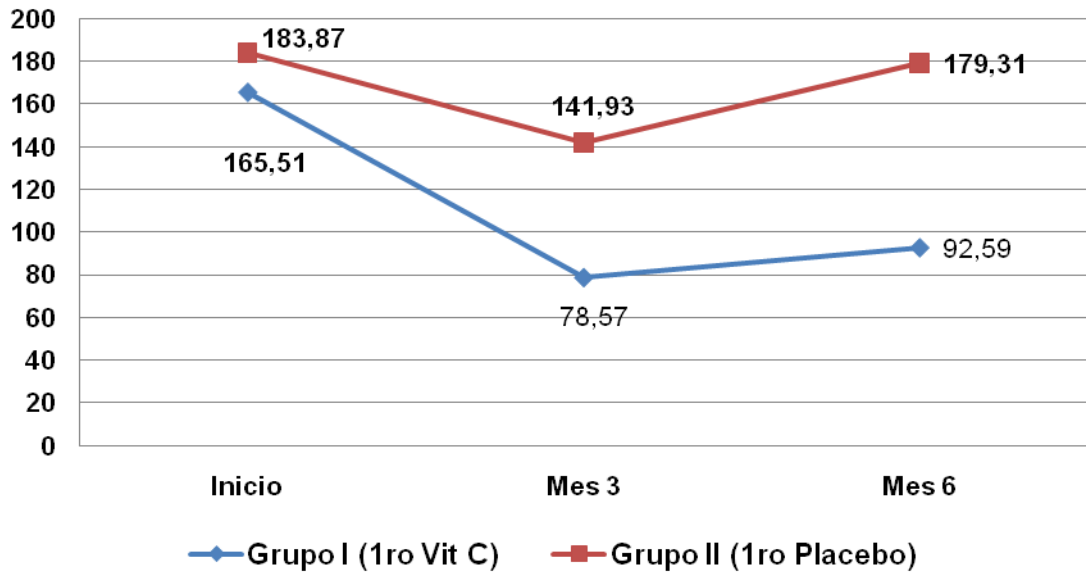
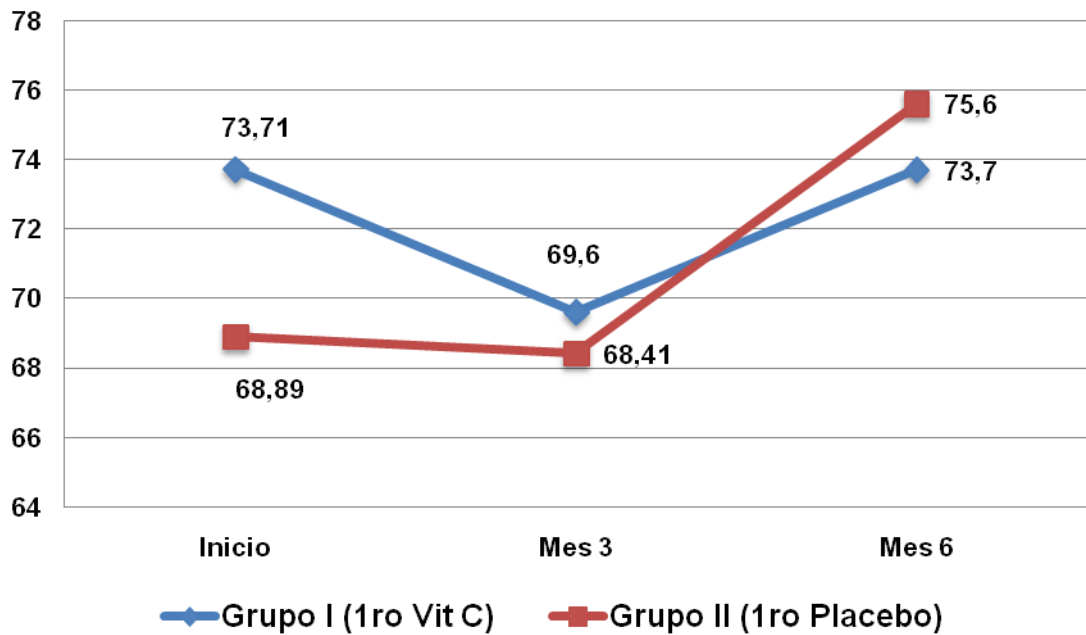
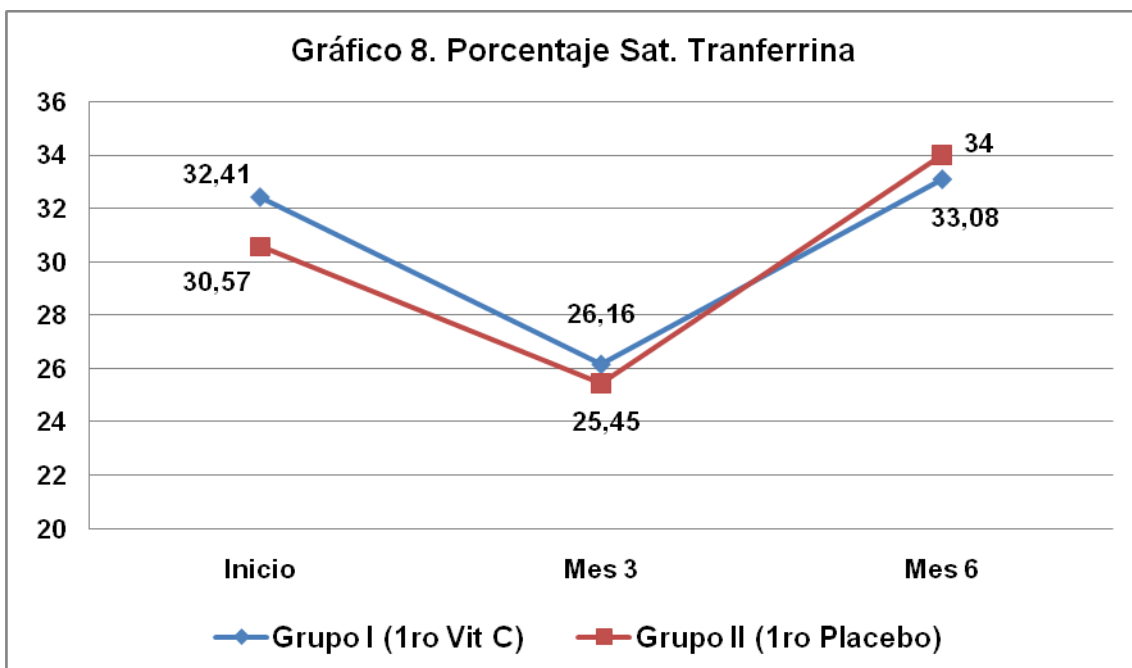
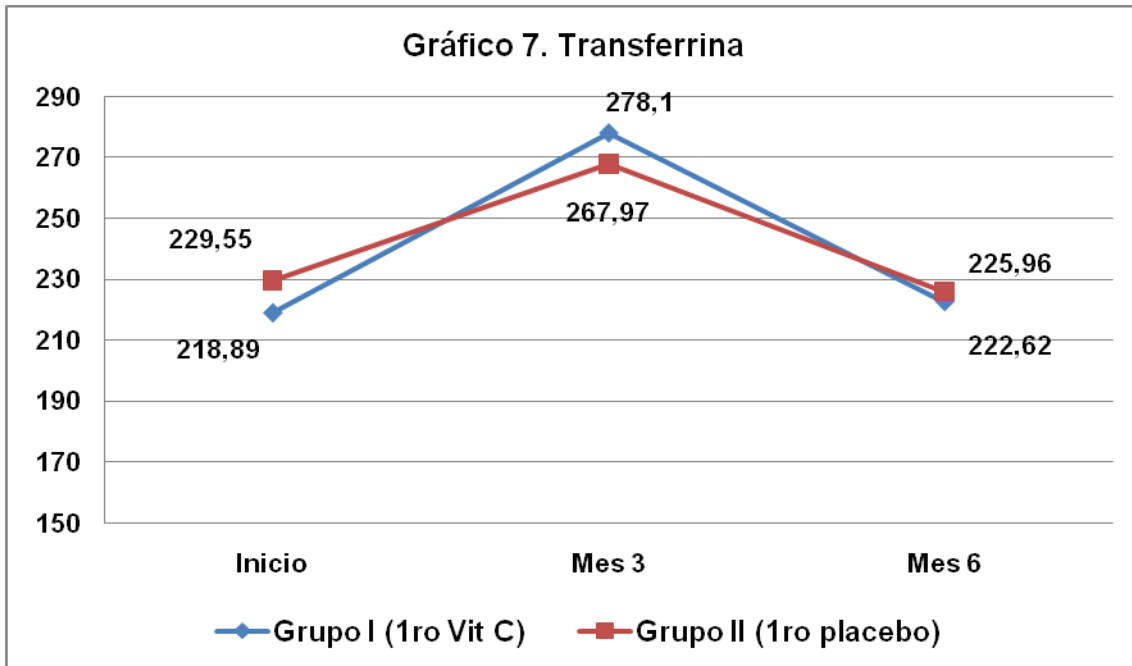
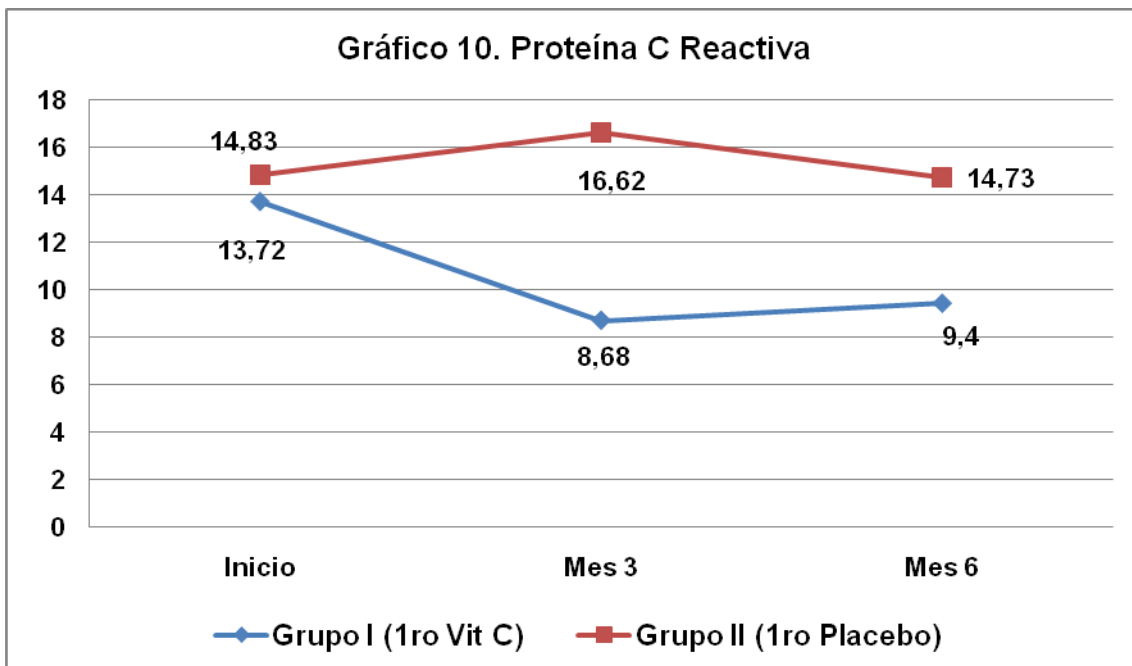
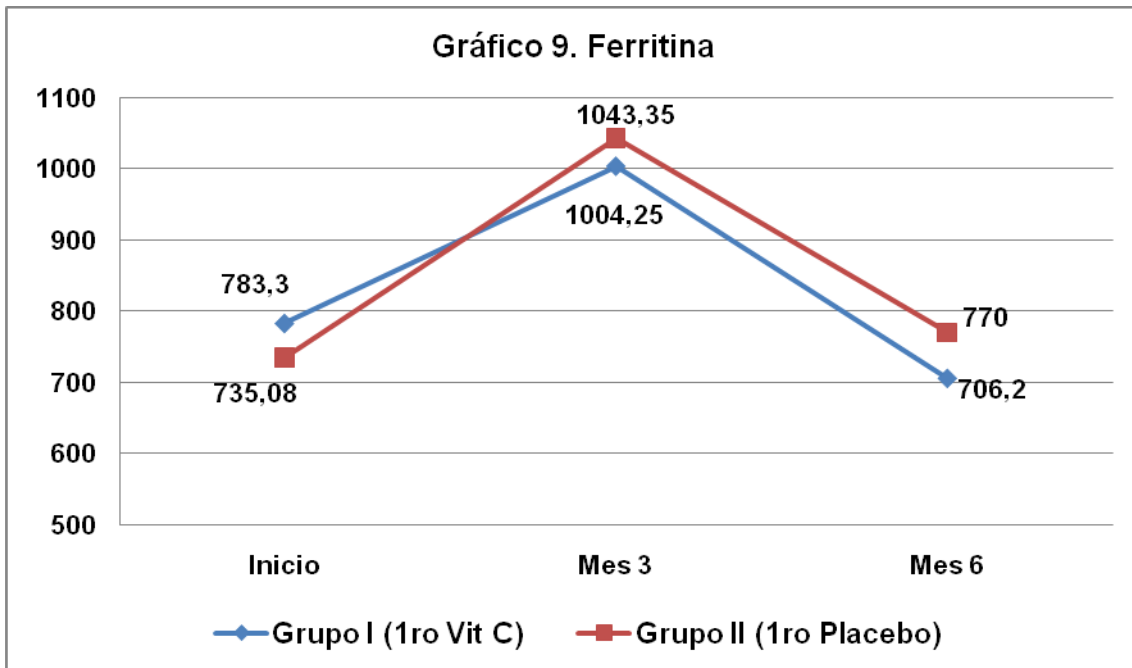


Gráfico 6. Ferremia (ug/l)







Análisis en pacientes con sobrecarga de hierro

Ante la falta de respuesta en los parámetros mencionados previamente, se evaluó el efecto de la vitamina C en aquellos pacientes con signos de sobrecarga de hierro en los parámetros de laboratorio. Este subgrupo ha sido definido de varias maneras según el estudio considerado:

- Valores de ferritinemia mayores de 1000 ng/ml⁹¹
- Valores de ferritinemia mayor de 500 ng/ml⁹²
- Ferritinemia mayor de 300 ng/ml con porcentaje de saturación de transferrina mayor de 30%.⁹²

Si bien algunos grupos consideran valores de porcentaje de saturación de transferrina superiores a 50%, este análisis no se realizó dado que ningún paciente de nuestra unidad cumplía este criterio⁹³.

En este contexto, se realizaron comparaciones entre los dos grupos teniendo en cuenta estas tres definiciones.

No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a las variables estudiadas al analizarlas según estos valores ni en la fase de grupos ni al analizarlos en conjunto antes y después de la vitamina C respecto de los que recibieron solución fisiológica.

Análisis de pacientes con déficit funcional de hierro

Se incluye en este grupo de pacientes, aquellos que si bien

presentan reservas adecuadas del metal, éste no se halla disponible para la eritropoyesis.

Es en este subgrupo de pacientes, donde la Vitamina C ha demostrado mayor eficacia en estudios previos y se definió como aquellos pacientes con valores de ferritinemia elevados (Se analizó con valores superiores a 500 y a

bibliografía⁹³) y porcentaje de saturación de transferrina bajos (inferiores a 20%⁹³).

Cabe acotar que el subgrupo que inicia el tratamiento con vitamina C es muy pequeño (n= 10, Grupo I=2, Grupo II; 8) pacientes cuando se considera como punto de corte una ferritina mayor a 500 ng/ml y una saturación de transferrina menor de 20%, número que se reduce (n=9; Grupo I n=2, Grupo II n= 7) cuando se toma un valor de ferritina superior a 300 ng/ml.

Teniendo en cuenta estos datos, se apreció un significativo ascenso en los valores de ferremia antes y después del tratamiento con vitamina C en el Grupo II. Si bien la diferencia no fue significativa en el Grupo I analizado de forma aislada, al analizarlos globalmente, la significación se mantiene, aún luego de aplicar el logaritmo natural sobre las variables. En el grupo que recibió placebo se observó también una diferencia en el mismo sentido, siendo por esto que al comparar ambos grupos no se aprecien diferencias (Gráficos 11 y 12).

Gráfico 11. Ferremia en pacientes con déficit funcional de hierro tratados con Vit C

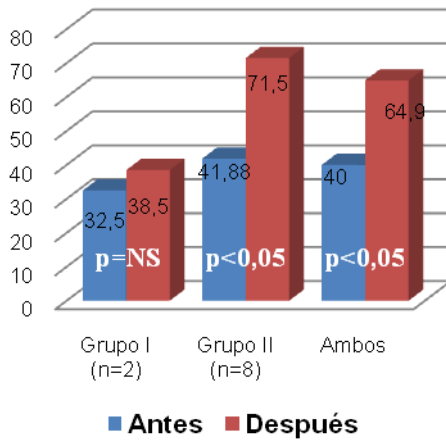


Gráfico 12. Ferremia en pacientes con déficit funcional de hierro que recibieron placebo

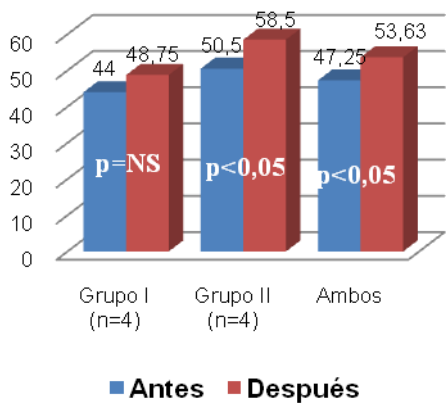
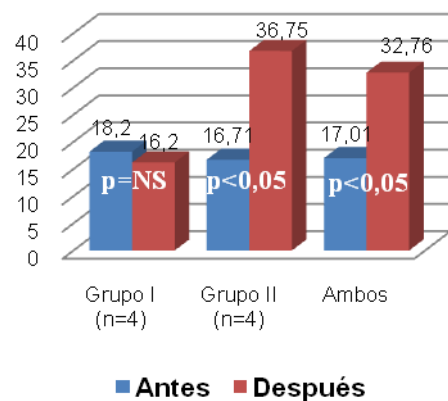
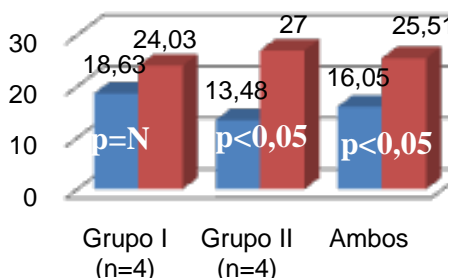


Gráfico 13. Saturación Transferrina en pacientes con déficit funcional de hierro que recibieron Vit C



Se observó una evolución similar en los valores de Saturación de transferrina con un ascenso significativo tanto en el grupo placebo como en el que recibió vitamina C, no observándose diferencias entre ambos (Gráficos 13 y 14).

Gráfico 14. Saturación c Transferrina en paciente con déficit funcional de hierro que recibieron placebo



Análisis en pacientes con Proteína C reactiva elevada

Se analizaron los resultados de ambos grupos dividiendo a los pacientes según presentaran o no elevación de los valores de Proteína C reactiva previa a la administración de vitamina C. Se consideró como punto de corte, el valor de 6 mg/l, tal lo establecido por el método de laboratorio utilizado (Turbidimétrico).

No se apreciaron diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con PCR elevada entre ambos grupos al iniciar tanto la primera (Grupo I 13/29; 44.82%; Grupo II 11/31; 35.48%) como la segunda etapa (Grupo I 15/28; 53.57%; Grupo II 13/30 43.33%)

Si bien en ambos grupos tomados individualmente (Grupo I 25.52 a 13.98; Grupo II 23.62 a 19.4) y en conjunto (29.06 a 16.5), se observó una tendencia a la disminución en los valores de PCR antes y después de la administración de vitamina C, estos resultados no alcanzaron significación estadística entre sí y al compararlos con los que recibieron

El resto de las variables no se modificaron durante el período de evaluación.

placebo. Cabe destacar que entre los que recibieron placebo, los valores de PCR permanecieron similares (pre 21.91; pos 20.54).

En el resto de las variables, tampoco se pudo apreciar cambios antes y después de la administración de vitamina C o placebo ni en el análisis individual ni luego del análisis global.

Análisis en pacientes anémicos y no anémicos

Se realizó también el análisis estadístico separando a los pacientes según estuvieran o no anémicos al momento del estudio. Se analizaron por un lado los resultados en cada uno de los grupos y luego un análisis global. Se tomó como división entre anémicos y no anémicos, los valores indicados por las normas K-DOQI, es decir un hematocrito inferior a 33% o bien una hemoglobina inferior a 11 g/dl. Se analizaron los datos según ambas definiciones.

Se apreció un ascenso significativo en los valores tanto de hemoglobina como de hematocrito antes y después de la administración de vitamina C en ambos grupos. Por otra parte no se observó una modificación de estos parámetros en la población que recibió placebo. Al analizar en forma

global a ambos grupos antes y después de la administración de vitamina C o placebo, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien el grupo con vitamina C tendió a tener mejores valores de estas variables. Los Resultados se resumen en los gráficos 15-17.

Gráfico 15. Evolución del hematocrito en pacientes anémicos antes y después de administración de Vit C

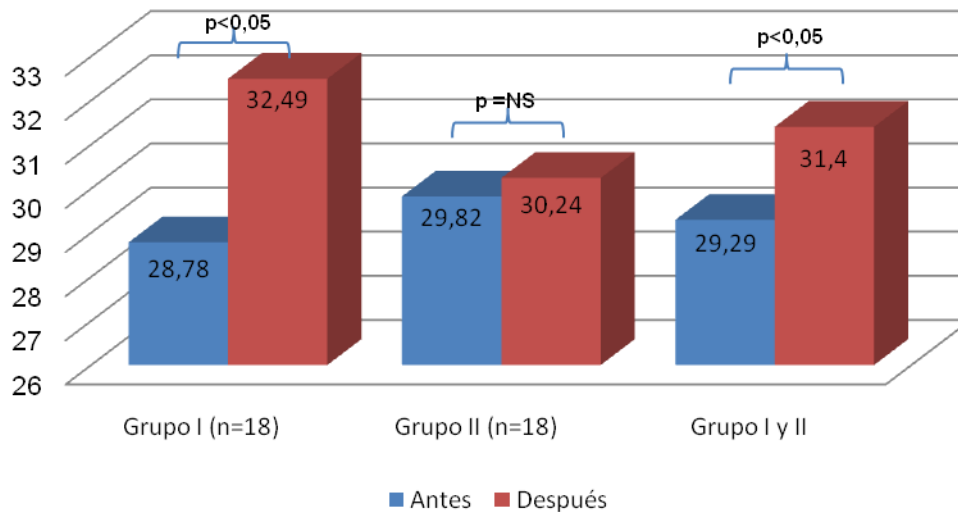


Gráfico 16. Evolución del Hematocrito en pacientes anémicos antes y después de administración de Placebo

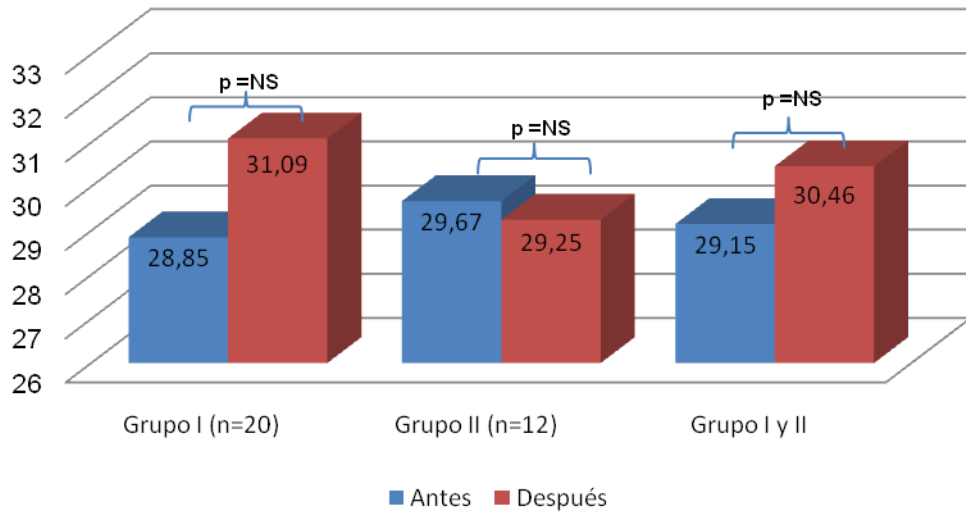
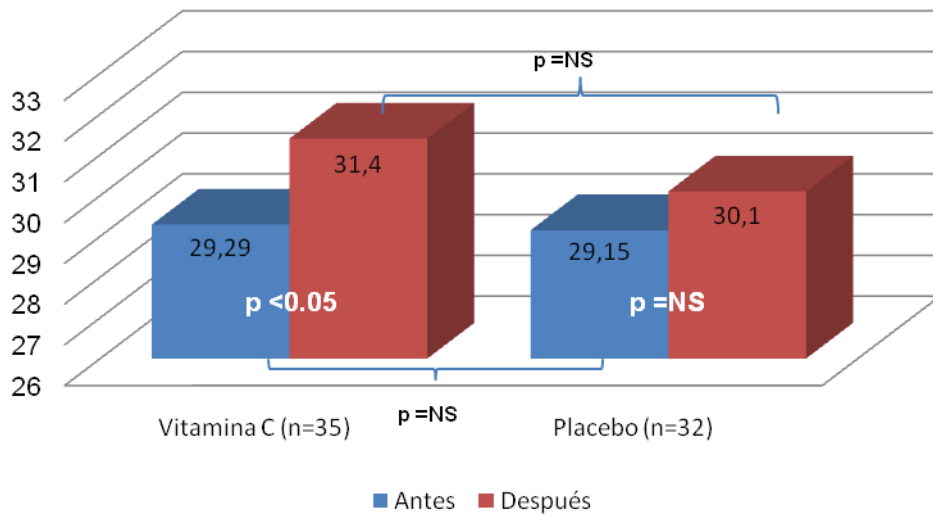


Gráfico 17. Comparación de hematocrito post tratamiento entre pacientes anémicos con Vitamina C y Placebo



Esta tendencia se confirma al analizar los resultados según los valores de hemoglobina, si bien en el análisis de ambos grupos en conjunto no se encontraron

diferencias significativas entre antes y después de la vitamina C (Gráfico 18-20)

Gráfico 18. Hemoglobina antes y después de administración de vitamina C en pacientes anémicos

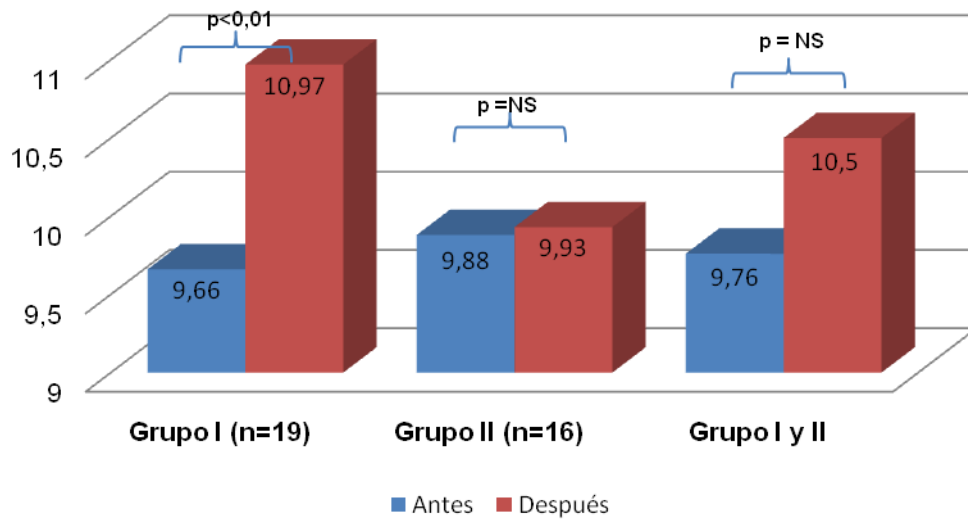
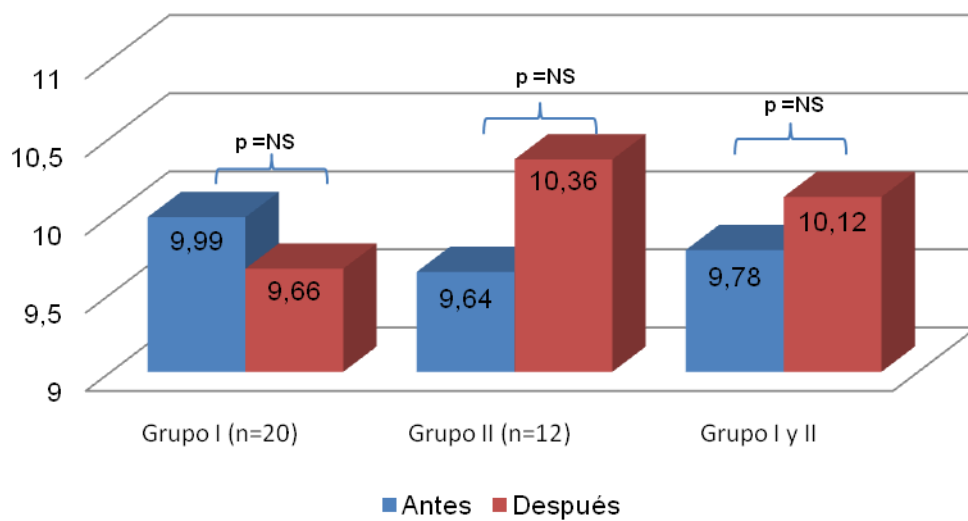
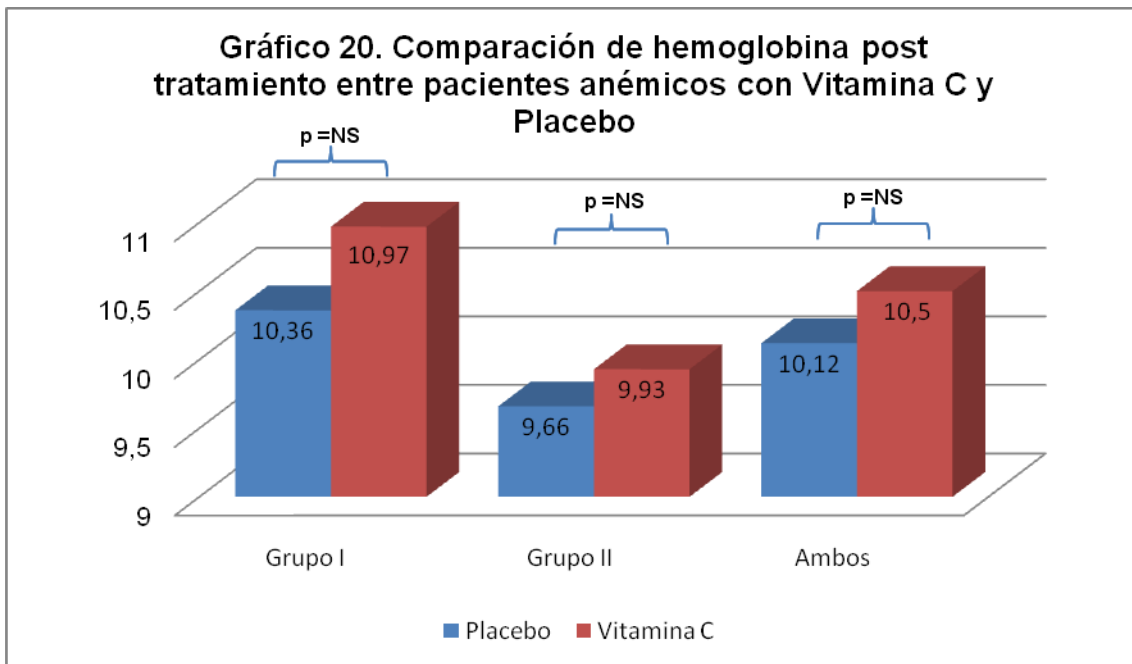


Gráfico 19. Hemoglobina antes y después de administración de Placebo en pacientes anémicos



Si bien se aprecia una tendencia a valores más altos de hemoglobinemia en el grupo que

recibe vitamina C, ésta observación no alcanza significancia estadística.



Al obtener estos resultados, se intentó establecer si se observaban diferencias entre grupo tratamiento y placebo analizando el delta de hematocrito y hemoglobina (Valor post – Valor pre tratamiento o placebo). Tampoco se obtuvieron diferencias significativas al

analizarlo de este modo (Gráficos 21-23), si bien se aprecia una tendencia al aumento en los valores de hematocrito y hemoglobina entre aquellos que recibieron Vitamina C, esto no alcanza relevancia estadística

Gráfico 21. Comparación del Delta de Hematocrito entre Grupos con anemia

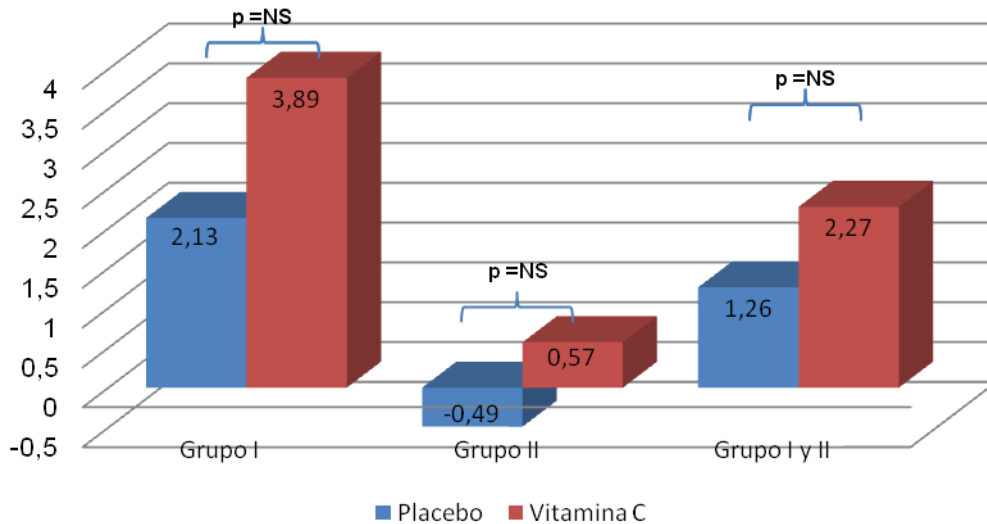
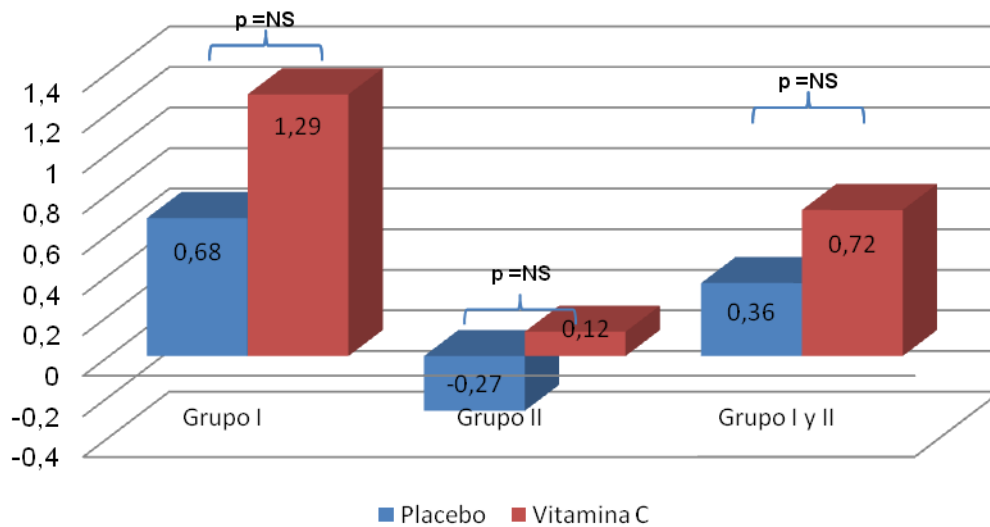


Gráfico 22. Comparación del Delta de Hemoglobina entre Grupos con anemia



Finalmente se analizó el efecto de la vitamina C o placebo entre aquellos pacientes que no presentaban anemia, definida como hemos mencionado, al inicio de la

randomización. Se apreció, entre el grupo que recibió placebo, una caída más acentuada en la serie roja, definida tanto por hematocrito como por hemoglobina, que alcanzó

significación estadística, que se mantuvo aún luego de aplicar logaritmo natural sobre estas variables dispersas. Sin embargo no se mantuvo al analizar los grupos

como un todo (Gráficos 23-26). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a dosis de hierro o eritropoyetina.

Gráfico 23. Hematocrito antes y después de administración de Vitamina C en pacientes no anémicos

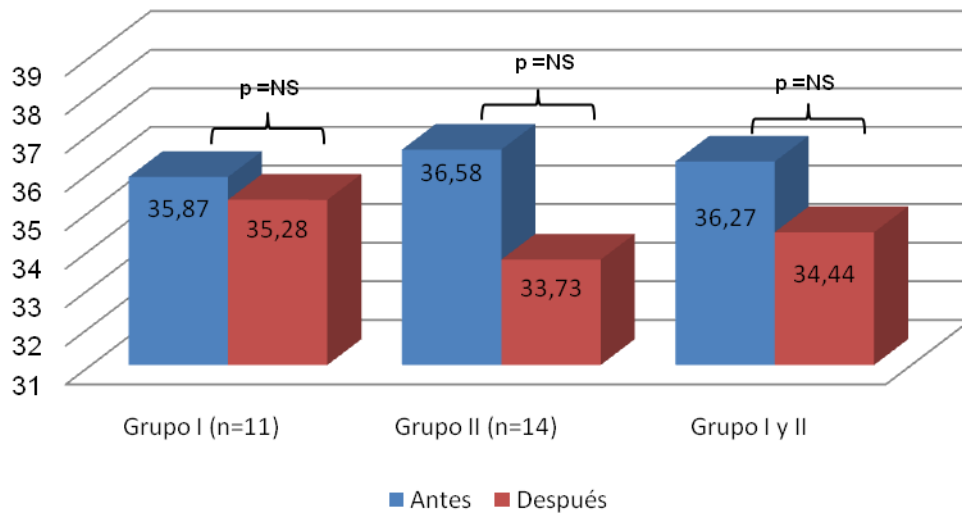


Gráfico 24. Hematocrito antes y después de administración de Placebo en pacientes no anémicos

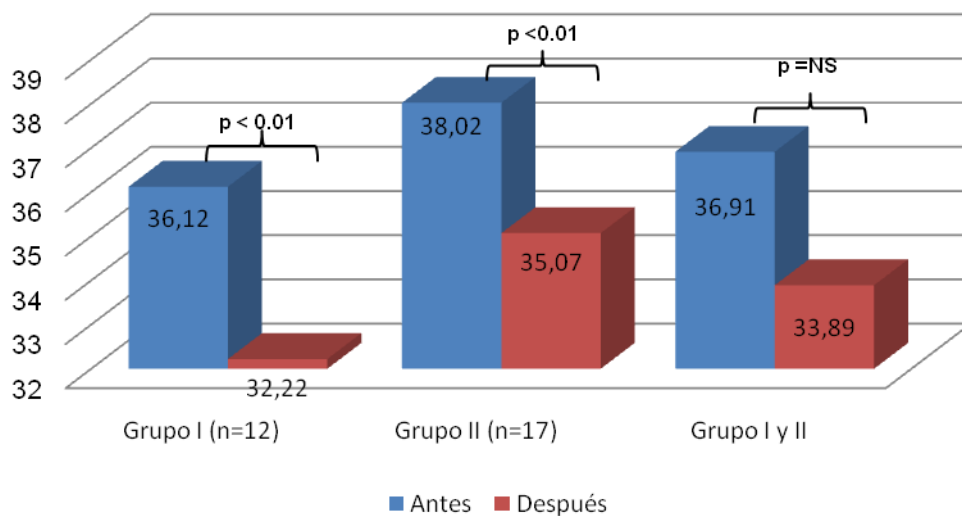


Gráfico 25. Hemoglobina antes y después de administración de Vitamina C en pacientes no anémicos

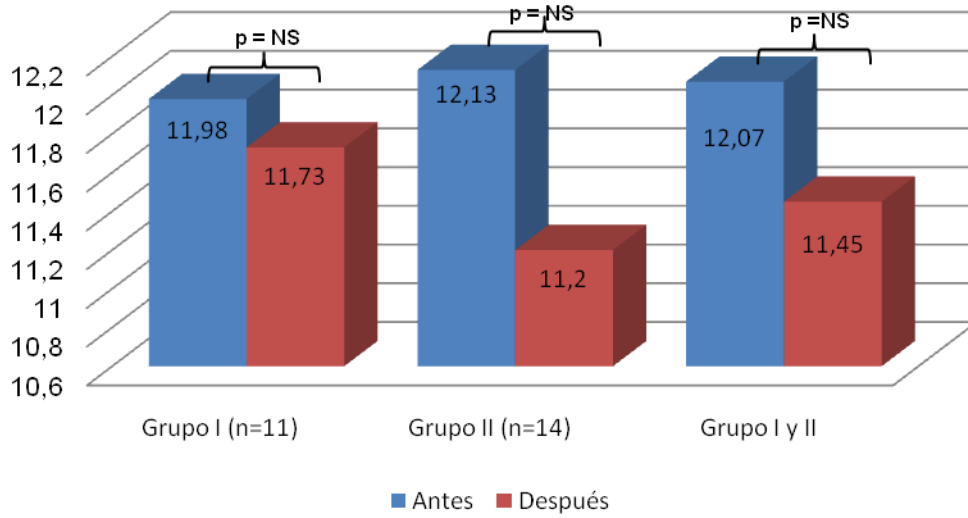
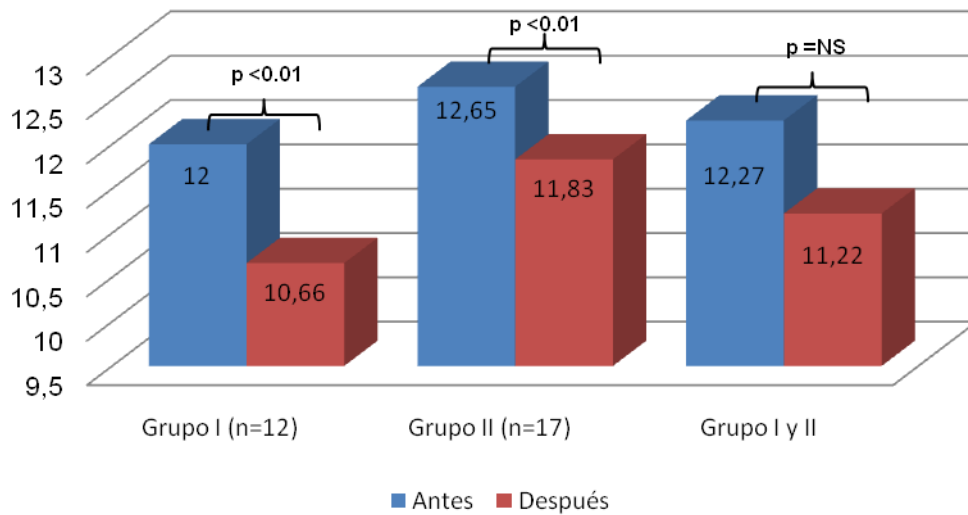


Gráfico 26. Hemoglobina antes y después de administración de Placebo en pacientes no anémicos

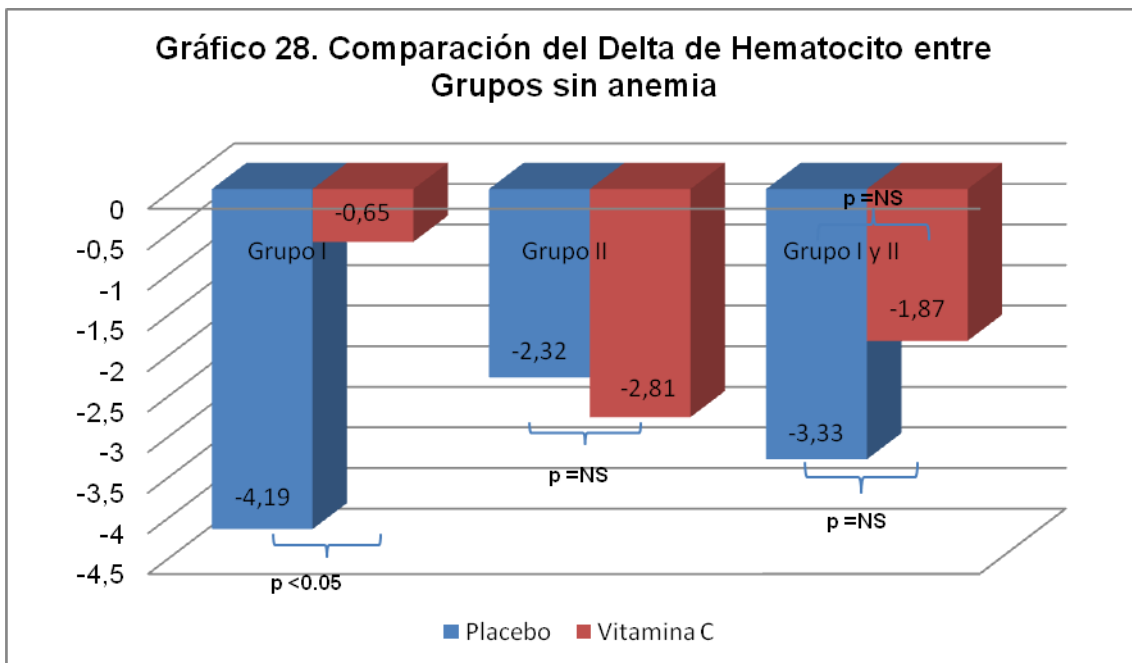
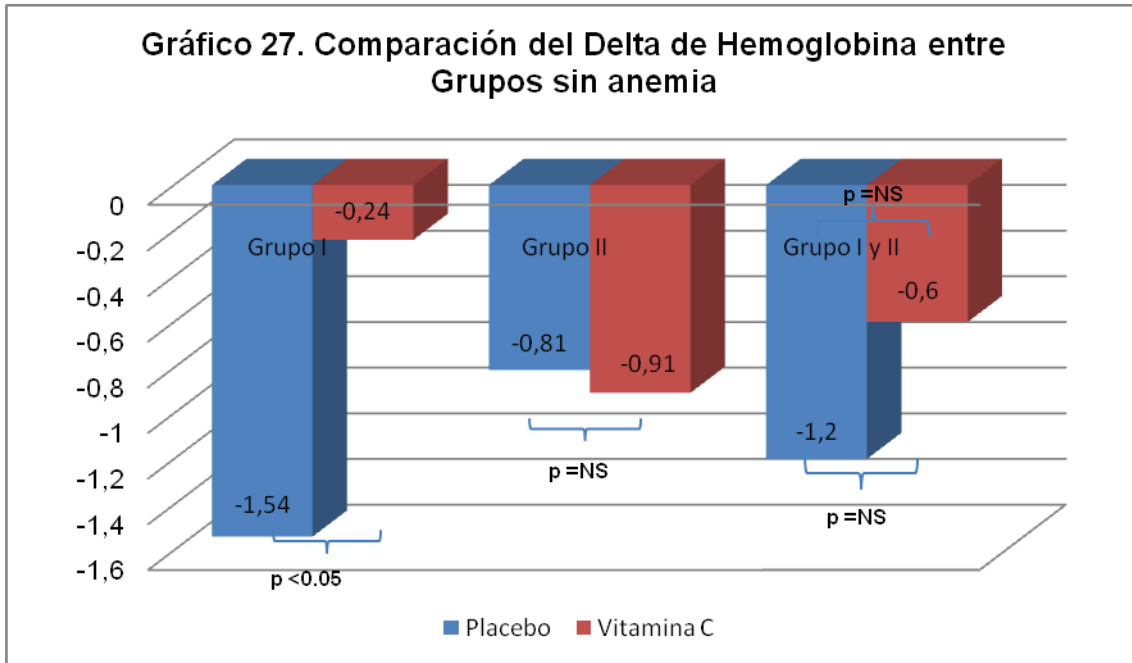


Se evaluó también el delta de hematocrito y hemoglobina en estos pacientes. Si bien se observó una

menor disminución en los valores de serie roja en el grupo que recibió vitamina C respecto del que recibió

Placebo con significancia estadística, esta diferencia no se sostuvo en la segunda etapa del tratamiento y no fue suficiente para

alcanzar una diferencia significativa en el análisis final. (Gráficos 27 y 28).



Por último, al analizar la evolución de la proteína C reactiva en este subgrupo de pacientes, se apreció un descenso significativo en los valores entre los que recibieron vitamina C (Gráfico 29). Por el

contrario, en los que recibieron placebo se observó un aumento no significativo en los valores de esta variable (Gráfico 30). No se pudieron demostrar otras diferencias entre los grupos.

Gráfico 29. Proteína C Reactiva antes y después de administración de Vitamina C en pacientes no anémicos

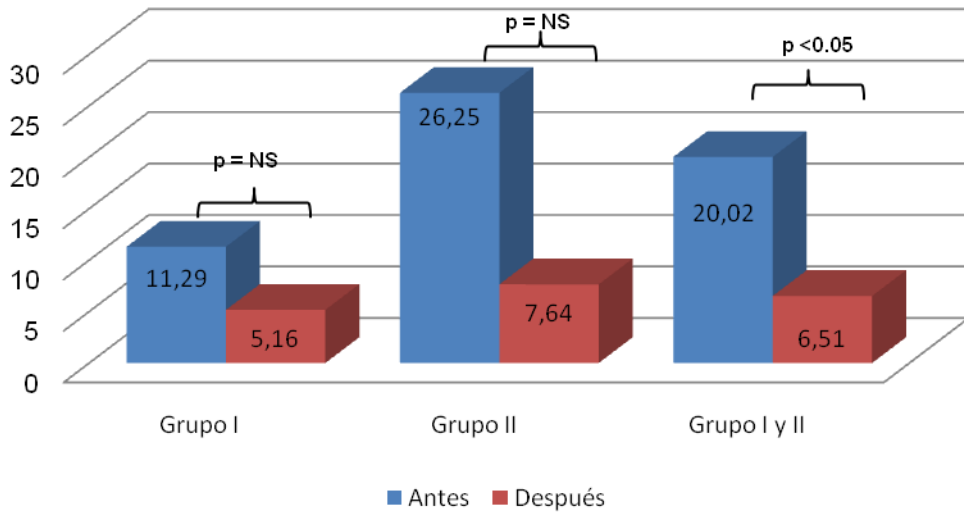
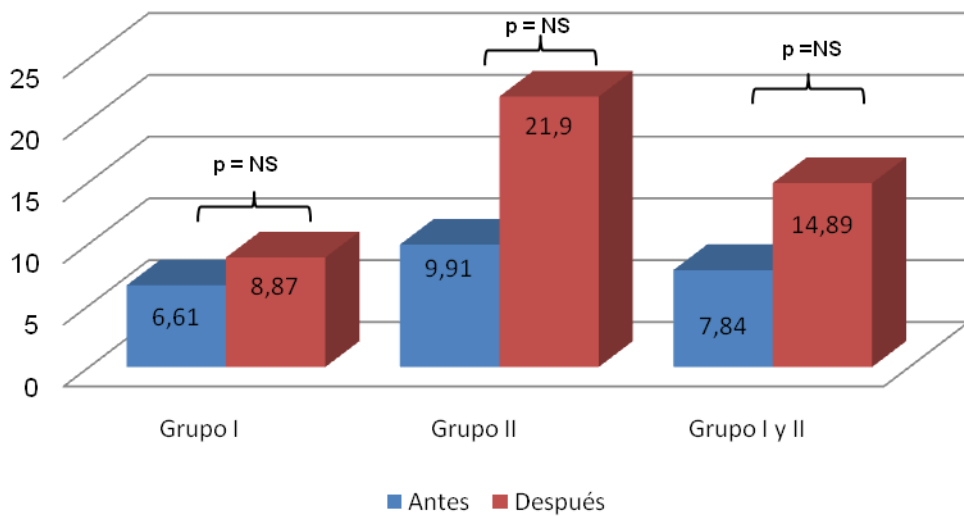


Gráfico 30. Proteína C Reactiva antes y después de administración de Placebo en pacientes no anémicos



Discusión

En los últimos años han surgido estudios demostrando la utilidad de la vitamina C en el tratamiento de la anemia en

pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en plan de hemodiálisis⁹⁴⁻⁹⁶. Se ha hecho especial énfasis en la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la anemia refractaria al tratamiento con hierro y Eritropoyetina y datos

de laboratorio compatibles con mala utilización de hierro^{75-79, 94-96}.

Un solo estudio intentó establecer la utilidad de la vitamina C al utilizarla en la población en hemodiálisis en general⁷⁹. Sin embargo, se utilizaron dosis elevadas (500mg pos diálisis) durante tiempo prolongado (6 meses) sin la concomitante determinación de niveles de oxalato. Esto, según ha sido señalado por Tarrg⁷⁶, conlleva un elevado riesgo de hiperoxalemia en esta población de pacientes generalmente anémica. Reportes recientes apoyan este punto de vista^{77, 97}. En el estudio mencionado se observó un ascenso en los niveles de saturación de transferrina con un incremento significativo en los niveles de Hb y Hto⁷⁹. Estos resultados no se observaron en nuestro estudio que utilizó dosis más bajas y tiempos más cortos de tratamiento, con el objeto de evitar la eventual toxicidad por oxalatos, cuyos niveles en sangre no pudieron ser determinados.

No se observaron diferencias significativas respecto de los valores tensionales antes y después de la administración de vitamina C. Si bien la información a este respecto es contradictoria, existen reportes de mejoría de los controles tensionales en población general^{88, 99} que no se observaron en este estudio.

Tampoco se apreciaron diferencias de significación en los niveles de Proteína C reactiva en

sangre como pudo determinarse en otras poblaciones de pacientes⁹⁸.

El efecto de la vitamina C en poblaciones en hemodiálisis no anémicas (según lo establecido por las normas K-DOQI⁴³), a nuestro conocimiento, no ha sido evaluado. Habitualmente, en pacientes que han alcanzado el valor objetivo de serie roja, lo que suele ocurrir es la consiguiente reducción en la dosis de hierro y/o eritropoyetina. Esto halla justificativo, al menos parcialmente en los estudios que reportan una mayor mortalidad y tasa de complicaciones entre pacientes con "normalización" de los valores de hemoglobina^{45, 46}. En estos pacientes se observó una tendencia a una reducción más lenta de los valores de hematocrito y hemoglobina entre aquellos que recibieron vitamina C, respecto de los que recibieron placebo, así como una tendencia a menores valores de Proteína C reactiva.

Conclusiones

En cuanto a los objetivos principales, no se pudo demostrar que la utilización de ácido ascórbico en forma universal para los pacientes que se halla bajo tratamiento hemodialítico, sea de utilidad en la mejoría de los parámetros hematológicos evaluados. Tampoco se pudo demostrar como se pretendía, que este tratamiento ayude a reducir la dosis de Hierro y/o eritropoyetina.

Al realizar el análisis por subgrupos de pacientes, no se pudo apreciar que el tratamiento con vitamina C sea de utilidad en pacientes con signos de sobrecarga de hierro, déficit funcional de hierro o aquellos con valores elevados de proteína C reactiva.

Sí se apreció un ascenso en los valores de serie roja en aquellos pacientes que previo al tratamiento, se hallaban en el rango de anemia, en quienes se evidenció fundamentalmente un ascenso significativo en los valores de hematocrito.

En los pacientes que no presentaban anemia al inicio de la administración se observó una tendencia a una menor caída del hematocrito entre los que recibieron vitamina C por sobre los que recibieron placebo. Finalmente en este grupo de pacientes, se apreció un descenso en los valores de Proteína C reactiva asociada al tratamiento con Vitamina.

Con respecto a los objetivos secundarios, al analizar los resultados entre aquellos pacientes que se hallaban con valores elevados de Proteína C reactiva antes del inicio del estudio, no se observaron mejoría significativa en cuanto a valores de serie roja o parámetros de tratamiento de la anemia. Sin embargo uno podría presumir que dado el efecto reductor de los parámetros inflamatorios en aquellos que revieron vitamina C se prolongaran en el tiempo, esto podría conllevar a

una posterior mejoría en los parámetros de la serie roja y dosis de tratamiento.

Los valores de tensión arterial, no se vieron modificados por el tratamiento en ninguna de los subgrupos del estudio.

Cabe acotar que la falta de resultados obtenidos pudo deberse por una parte a las dosis bajas utilizadas de vitamina C y el tiempo corto de tratamiento. Sin embargo al carecer de la posibilidad de medir oxalemia, y habiéndose demostrado seguridad con dosis de 300 mg tres veces por semana en otros estudios que sí lograron medirlos, se decidió por este esquema a fin de no agregar riesgos innecesarios. Por otra parte la población escasa de pacientes evaluados.

6. Bibliografía

1. Eco, Umberto "Cómo se Hace una Tesis: Técnicas y procedimientos de estudio, investigación y escritura". Colección Libertad y Cambio. 22ª Ed. Editorial Gedisa, Barcelona 1998.
2. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set points for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 113:1015-1021; 1988.
3. Sin Autor. Anemia and renal disease. *N Engl J Med*; 276(12):693-4; Mar 23 1967.
4. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL: Recombinant human erythropoietin and renal anemia; molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Intern Med* 114: 402-416, 1991.
5. Krantz SB Erythropoietin. *Blood* 77: 419-434, 1991.
6. Porter DL, Goldberg MA. Physiology of erythropoietin production. *Semin Hematol* 31: 112-121, 1994.
7. Erslev AJ: In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solutions. *Blood* 44: 77-85, 1974.
8. Rao DS, Shih MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328: 171-175, 1993
9. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldtti M, Bristol G, Smith J: Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest*, 69: 1017-1025, 1982.
10. Smith CL, Berkseth RO: Sensitivity of erythrocytes to oxidant stress in uremia. *Am J Nephrol*. 10(1):61-8; 1990.
11. Schmidtman S, Popov I, Precht K, von Baehr R. Changes in antioxidative homeostasis in hemodialysis patients. *Z Urol Nephrol*. 1989 Feb; 82(2):77-80; 1989.
12. Boesnich O, Ehmke K-D, Hedderqott, Naoum C, Frei U, Schindler R. C-reactive protein and cytokine plasma levels in hemodialysis patients. *J Nephrol* 15:547:551, 2002.
13. Bárány P. Inflammation, serum C - reactive protein and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 16:224-227, 2001.
14. Leblanc M, Pichette V, Geadah D, Ouimet D. Folic acid and pyridoxal-5'-phosphate losses during high efficiency hemodialysis in patients without hydrosoluble supplementation. *J Ren Nutr*. Oct; 10(4):196-201, 2000.
15. Ramírez G, Chen M, Boyce HW Jr, Fuller SM, Butcher DE, Brueggemeyer CD, Newton JL. The plasma and red cell vitamin B levels of chronic hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephron* 42(1):41-6; 1986.
16. Tarnag DC, Chen TW, Huang TP: Iron metabolism indices for early detection of the response and the resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 15:230-237, 1995
17. Nissenson AR. Hyporesponsiveness to erythropoietin: Overview. *Perit Dial Int* 16:417-420; 1996

18. Tarng DC, Huang TP Hyporesponsiveness to erythropoietin. *Perit Dial Int* 17:99-100, 1996.
19. Joske RA, McAllister JM, Prankerd TAJ: Isotope investigations of red blood cell production and destruction in chronic renal disease. *Clin Sci* 15:511-512, 1956.
20. Loge JP, Lange RD, Moore CV: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am J Med* 24:4-18, 1958.
21. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:236-244, 1998.
22. van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Hesse CJ et al: TNF- α : mRNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients with chronic haemodialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 53:115-123, 2000.
23. Pereira BJ, Shapiro L, Kig AJ, et al: Plasma levels of IL-1- β , TNF- α , and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994.
24. Deschamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al: Balance between IL- β , TNF- α and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationship with activation markers of T cells, B cells and monocytes. *J Immunol* 154:882-892, 1995.
25. Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim R. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during hemodialysis. *Am J Kid Dis* 17:271-273, 1991.
26. Himmelfarb J, Ault KA, Holbrook D, Leiber DA, Hakim RM. Intradialytic granulocyte reactive oxygen species production: A prospective crossover trial. *J Am Soc Nephrol*: 4:178-186; 1993.
27. Villamil MF, Rettori v., Klaeman CR : Sodium transport by red blood cells in uremia. *J Lab Clin Med* 72:308-311, 1968.
28. Rodríguez - Combes JL, Taberner JM, Martin Vasallo P, Castro S, Battanero E: Metabolism of red blood cells in chronic renal failure. I Glicolytic Enzyme levels. *Nephron* 24:21-24, 1979.
29. Massry SG: Is parathyroid hormone a uremic toxin?. *Nephron* 19: 125-130, 1977
30. Forman S, Bischel M, Hochtein P: Erythrocyte deformability in uremic hemodialyzed patients. *Ann Intern Med.* 79:: 841-843, 1973
31. Hartley LC, Innis MD, Morgan TO: Splenectomy for anemia in patients on regular hemodialysis. *Lancet* 2:1343-1345, 1971.
32. Boomer J, Ritz E, Waldherr R: Silicon induced splenomegaly: treatment of pancytopenia by splenectomy in a patient on hemodialysis. *N Engl J Med.* 305:1077-1081. 1981.
33. Manzer AD, Schneider AW: Cooper induced acute haemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 73: 409-412, 1970.
34. Gallery EDM, Blomfield J, Dixin SR: Acute zinc toxicity in haemodialysis. *Br Med J* 4: 331-333, 1972.
35. Petrie JJ, Row PG: Dialysis anemia caused by sub acute zinc toxicity. *Lancet* 1:: 1180-1187, 1977.
36. Laurent CM, Wite P, Vereerstalten C, Tous Saint Naets JP: Red cell life span splenic sequestration and transfusion requirements in chronic renal failure treated by hemodialysis. Effect of bilateral nephrectomy. *Clin Nephrol* 2: 35-37, 1974.

37. Carlson DJ, Schapiro FL. Methemoglobin from well water nitrates. A complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 73:757-759, 1991.
38. Rosenblatt S, Lipschitz M, Welch R, Fadem S, Stein J. Gastrointestinal blood loss and iron deficiency in patients on chronic hemodialysis (abstract). *Kidney Int* 12:488, 1977.
39. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, Harter HR. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 102:588-592, 1985.
40. Weigert AL, Schaffer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*; 316(2):94-104, Aug 1998.
41. Hoensch NA, Woffindin C, Ronco C. Hemodialysis and associated devices. In: Jacobs C et al. *Replacement of renal function by dialysis*. Kluwer Academic, Amsterdam: 4th edition. 188-190, 1996.
42. Frewin R, Henson A, Provan D. Clinical review ABC of Clinical haematology: Iron deficiency anaemia. *BMJ* 314:360 (1 February), 1997.
43. NFK- DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* vol 47, Suppl S3, 146 p. Mayo 2006.
44. European Best Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19:Supl 2, 2004.
45. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and Epoetin. *N Engl J Med*. 339:584-590, 1998.
46. Strippoli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol*, 15:3154-3165, 2004.
47. Tarng DC, Huang TP, Chen TW. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on Erythropoietin therapy. *Am J Nephrol* 17:158-164, 1997.
48. Tarng DC, Huang TP. Erythropoietin and Iron. *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 5 35-39, 2001.
49. Besarab A, Amin N, Ahsen M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazca JJ, Anandan JV, Gupta A. Optimization of Epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*; 11:530-538; 2000.
50. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Intern Med* 114:402-416, 1991.
51. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*, 77:419434, 1991.
52. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 2:927-936, 1991.
53. Fraser JKJ, Tan AS, Lin FK, Berridge MV: Expression of specific high affinity binding sites for erythropoietin on rat and mouse megakaryocytes. *Exp Hematol* 71: 10, 1989.
54. Anagnostu A, Lee ES, Kessmian N, Levinson R, Steiner M. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-I release by endothelial cells. *Kidney Int* 43: 1010-1014, 1993.

55. Beccari M. Seizures in dialysis patients treated with recombinant erythropoietin. Review of the literature and guidelines for prevention. *Int J Artif Organs*. Jan; 17(1):5-13; 1994.
56. Eckard KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant*, 8:865-859, 2003.
57. Eckard KU, Casadevall N. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 18:865-869, 2003.
58. Deira J, Martin M, Sánchez S, Garrido J, Núñez J, Tabernero JM. Evaluation of intestinal iron absorption, by indirect methods, in patients on haemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. *Am J Kid Dis* 39:594-9, 2002.
59. Hamstra RD, Block MH, Shocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. *J Am Med Assoc*. 243:1726-1731, 1980.
60. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, Folkert V, Lynn R, Nissensson AR, Agarwal R, Esbach JW, Fadem SZ, Trout JR, Strobos J, Warnock DG: sodium ferric Gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 61: 1830-1839, 2002.
61. Aronoff GR, Bennet WM, Blumenthal S, Charytan C, Pennell JP, Reed J, Rothstein M, Strom J, Wolfe A, Van Wyck DB, Yee J. Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 66:1193-1198, 2004.
62. Chury Z. A contribution on iron storage in the calciphylactic ferric dextran syndrome. *Z Gesamte Exp Med* 144(1):39-45; 1967.
63. Patruta S, Hörl WH. Iron and infection. *Kidney Int Vol 55, Suppl 69*; pp S-125-S130, 1999.
64. Payne SM. Iron ADN virulence in the family Enterobacteriaceae. *Crit Rev Microbiol* 16:81-111, 1988.
65. Sullivan JL. Iron therapy and cardiovascular disease. *Kidney Int vol 55; suppl 69*, p S135-S137, 1999.
66. Weinberg E. Iron therapy and cancer. *Kidney Int Vol 55 Suppl 69*; S131-134, 1999.
67. Knutson MD, Walter PB, Ames BN, Viteri FE: Both Iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *J Nutr* 130:621-628, 2000.
68. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 14:2680-2687, 1999.
69. Targ D-Ch, Huang T-P. A parallel, comparative study of intravenous iron *versus* intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 13:2867-2872, 1998.
70. Rosenlöf K, Kivivouri SM, Grönhagen-Riska C, Teppo AM, Slimes MA. Iron availability is transiently improved by intravenous iron medication in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 43:249-255, 1995.
71. Stivelman J, Schulman G, Fosburg M, Lazarus JM, Hakim RM. Kinetic and efficacy of deferoxamine in iron-overloaded hemodialysis patients. *Kidney Int*; 36:1125-32, 1989.

72. Deira J, Diego J, Martínez R, Oyarbide A, González A, Díaz H, Grande J. Comparative study of intravenous ascorbic acid versus low-dose desferrioxamine in patients on haemodialysis and hyperferritinemia. *J Nephrol* Vol 16 N 5:703-709, 2003.
73. Lee Ch-T, Liao Sh-Ch, Hsu KT, Lam KK, Chen JB. Low dose desferrioxamine can improve erythropoiesis in iron-overload hemodialysis patients without side effects. *Ren Fail* 21:665-73, 1999.
74. Taji Y, Morimoto T, Okada K, Fukuhara S, Fukui T, Kuwahara T. Effects of intravenous ascorbic acid on erythropoiesis and quality of life in unselected hemodialysis patients. *J Nephrol* Vol 17 4:537-543; 2004.
75. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant*; 10 (suppl 6): S44-7; 1995.
76. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int*; 55: 2477-86; 1999.
77. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol*; 13: 444-9; 2000.
78. Lin CL, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Ren Fail*; 25: 445-53; 2003.
79. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*; 41: 1233-9; 2003.
80. Sullivan J, Eisenstein A. Ascorbic acid depletion in patients undergoing haemodialysis. *Am J Clin Nutr* 23:1339-1346, 1970.
81. Descombes E, Hanck A, Fellay G. Water soluble vitamin in chronic haemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 43: 19-28, 1993.
82. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger C-L, Delcourt C, Papoz L, Descomps B, Canaud B. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contribute factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17:422-427, 2002.
83. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 31:31-34, 1989.
84. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link?. *Kidney Int* 59(2):407-14; Feb 2001.
85. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000 Nov; 9(6):621-30; Nov 2000.
86. Payson Oberg B, McMenamin E, Lee Lucas F, McMonagle E, Morrow J, Alp Ikizler T, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and

- inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* vol 65, pp 1009-1016, 2004.
87. Block G, Jensen C, Dietrich M, Norkus EP, Hudes M, Packar L. Plasma C-reactive concentration in active and passive smokers: Influence of antioxidant supplementation. *J Am Col Nutr*; vol 23; nr 2; 141-147; 2004.
 88. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Bachler JP. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clinical Science*, 114, 625-634, 2008.
 89. Ersoy A. The effect of vitamin C on laboratory test in haemodialysis patients: is there a relationship between the administered vitamin C dose and serum uric acid levels?. *Nephrol Dial Transplant* 14:2529-2530, 1999.
 90. Llach F, Valderrábano F. *Insuficiencia Renal Crónica – Diálisis y Trasplante Renal*. 2da Ed. Vol 1. Ediciones Norma, Madrid 1997.
 91. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender STE, Ledingham JGG, Oliver DO: Iron metabolism in haemodialysis patients: A study of the management of iron therapy and overload. *Q J Med* 48:369-391, 1979.
 92. Anastassiades EG, Howarth D, Howarth J, Shanks D, Waters HM, Hyde K, Geary CG, Yin JAL, Gokal R: Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8:846:853, 1993.
 93. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S and Besarab A: Effect of Intravenous Ascorbic Acid in Haemodialysis Patients with EPO-Hyporesponsive Anemia and Hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 47:644-654, 2006.
 94. Sirover WD, Siddiqui AA, Benz RL. Beneficial hematologic effects of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: a preliminary study. *Ren Fail*. 30(9):884-889, 2008.
 95. Handelman GJ. Newer strategies for anemia prevention in hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 30(11):1014-9, Nov 2007
 96. Tarnag DC. Novel aspects of vitamin C in epoetin response. *J Chin Med Assoc*. 70(9):357-60, Sep 2007.
 97. Canavese C, Petrarulo M, Massarentu P, Lanfranco G, Bergamo D, Sandri L, Marangella M. Long term, low dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis*. Vol 45, 3, Mar 2005.
 98. Liou, TJC, Chang YL, Lee YT, Chiang-Ting Chien SMH, Wei-Tien Chang, Heui-Wen Chen, Tzung-Dau Wang, Shaw-Yih. Ascorbate Supplement Reduces Oxidative Stress in Dyslipidemic Patients undergoing aphaeresis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*; 24;1111-1117, 2004.
 99. Sato K, Dohi Y, Kojima M, Miyagawa K, Tekase H, Katada E, Suzuki S. Effects of ascorbic acid in elderly patients with refractory hypertension. *Arzneimittelforschung*. 56(7); 535-540, 2006.

7. Infraestructura Básica

El estudio se realizó en un centro de diálisis de la localidad bonaerense de Berazategui. Actualmente cuenta con una totalidad de 96 pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal. Se consideraron aquellos pacientes que se hallan en tratamiento hemodialítico y accedieron a participar del estudio.

Se realiza en todos los casos sesiones trisemanales de hemodiálisis durante un lapso mínimo de cuatro horas. Todas las máquinas son marca Nipro, modelo SURDIAL, con proporcionador y control de ultrafiltración. Se programa en todos los casos un sodio en el baño de diálisis de 135 mEq/l y un bicarbonato de 35 mEq/l. Se utilizan filtros de triacetato de celulosa que se reutilizan en forma manual.

El centro cuenta con una planta de 140 metros cuadrados, con capacidad para 21 sillones de diálisis en forma simultánea (17 sillones en la sala general y tres en sala de aislados para pacientes infectocontagiosos). Al momento del estudio no hay pacientes en la sala de aislados. Cuenta con una planta de tratamiento de agua compuesta por filtro de arena, filtro de carbón activado, ablandador, ósmosis y ultrafiltro.

La medición de la tensión arterial se realiza previa a la colocación de agujas en el acceso vascular y posteriormente en forma horario o según requerimiento del paciente. Se considerará el valor de tensión arterial promedio pre diálisis de todo el mes como valor tensional final.

El peso que se tendrá en cuenta a fin de considerar el índice de masa corporal es el peso promedio pos diálisis del mes previo.

La extracción de sangre para determinación de laboratorio se realizará en la sesión de mitad de semana (Días miércoles o jueves, según el turno de diálisis del paciente), previo a la diálisis.

La bibliografía con que se cuenta fue seleccionada a través del sitio www.pubmed.org de donde se tomaron los abstracts. Los artículos fueron conseguidos a través de médicos conocidos que compran las revistas y los restantes a través de la Biblioteca Argentina de Nefrología.

8. Financiación

Se aprovecharon recursos existentes en el centro de diálisis, con la expresa autorización del director del centro, así como las determinaciones realizadas en forma rutinaria a este grupo de pacientes. Se entiende por recursos del centro infraestructura edilicia, tecnología aplicada al tratamiento, recursos humanos (Técnico, Médico), así como las determinaciones rutinarias a este grupo de pacientes.

La vitamina C y las determinaciones realizadas fuera del protocolo de seguimiento del centro correrán por cuenta del tesista.

Gráficos

Tabla1. Valores hematológicos en población general y pacientes IRC

	Población General	Pacientes IRC
Hemoglobina	Hombres 13-16 g/dl Mujeres 12-16 g/dl	Superior a 11 g/dl Ambos Sexos
Hematocrito	Hombres 40-52 % Mujeres 36-48%	Entre 33 y 36% Ambos sexos

Tabla 2. Metabolismo del hierro. Valores para considerar la presencia de ferropenia en la población general y en pacientes IRC.

	Población General	Pacientes IRC
Ferritina Sérica	Hombres Menor 10 ugr/l Mujeres premenopáusicas <5 ugr/l Mujeres posmenopáusicas < 10 ugr/l	Se consideran normales valores entre 200-500 ugr/l
Ferremia	Hombres <14 umol/l Mujeres <11 umol/l	Sin valor definido
Capacidad de fijación de hierro sérico	Mayor de 75 umol/l	Sin valor definido
TSAT		Entre 20 y 50%
Eritrocitos hipocrómicos		Menor de 2,5%

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dejo constancia que accedo a participar del Plan de tesis doctoral de Marcelo Fabián Taylor.

Se me ha informado que participaré de un estudio de seis meses de duración en total destinado a evaluar la efectividad de la vitamina C en el tratamiento de la anemia vinculada a mi enfermedad renal. El medicamento mencionado (Vitamina C) se haya ampliamente estudiado, siendo actualmente de venta libre en el mercado. Durante décadas ha sido evaluado y no ha demostrado toxicidad a las dosis adecuadas. Se me será administrada a una dosis que ha demostrado ser segura para pacientes con insuficiencia renal como yo en estudios internacionales. Esta dosis será de 250 miligramos, incluso inferior a los 300 mg que consta en algunos estudios. Se me administrará en forma endovenosa al finalizar la diálisis, sin requerir de la colocación de otras agujas. Recibiré este medicamento durante un lapso de tres meses, los tres meses restantes se me administrará suero. No sabré si los primeros tres meses recibí suero o vitamina C hasta una vez finalizado el mismo. Esto tiene por objetivo, según se me informó, mejorar la calidad del estudio. La dosis y cantidad de otras medicaciones se me seguirán administrando según el criterio del médico actuante como ha sucedido hasta la fecha. Se me realizarán análisis de sangre extras, sin que esto requiera de una nueva extracción de sangre más que la que se me realiza mensualmente en este centro. Se me informó que la participación del presente estudio no es obligatoria y que puedo rehusar de continuar participando cuando yo lo desee, aún cuando el estudio no haya concluido. Se observará la presencia de eventuales complicaciones que puedan vincularse al medicamento y de detectarse algún tipo de riesgo, el estudio será suspendido.

Se me informó también de los potenciales beneficios de la vitamina C respecto de la disminución en la frecuencia de calambres, incremento en la defensa contra infecciones y mejoría de algunas enfermedades cardiovasculares, efectos que serán estudiados durante este lapso.

No deberé abonar ninguna suma de dinero por participar del mismo y por el contrario tampoco se me recompensará monetariamente, dado que el objetivo es mejorar mi calidad de vida.

NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE

FIRMA

NOMBRE Y APELLIDO DE UN TESTIGO

FIRMA

Fecha:

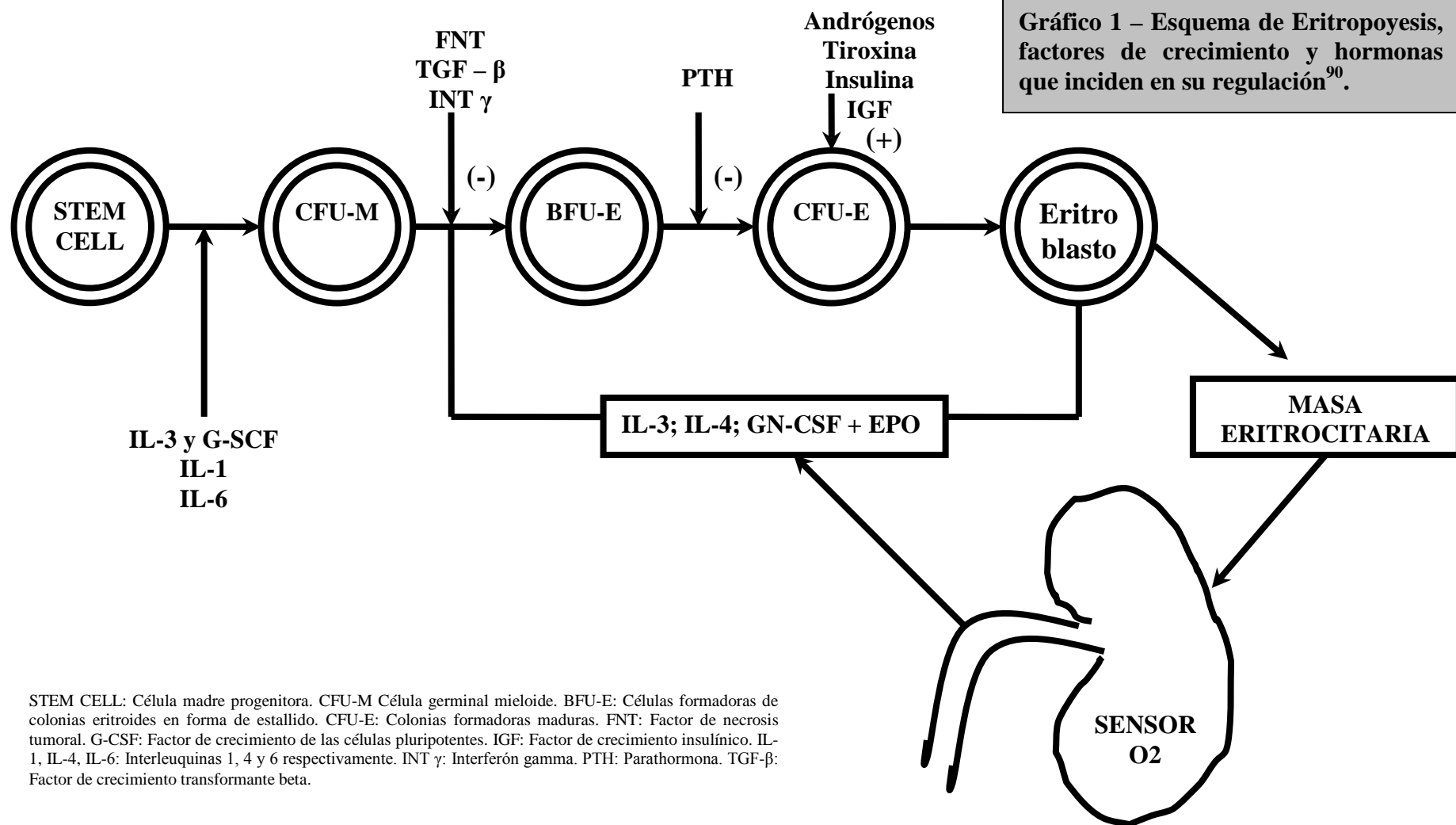


Gráfico 1 – Esquema de Eritropoyesis, factores de crecimiento y hormonas que inciden en su regulación⁹⁰.

STEM CELL: Célula madre progenitora. CFU-M Célula germinal mieloide. BFU-E: Células formadoras de colonias eritroides en forma de estallido. CFU-E: Colonias formadoras maduras. FNT: Factor de necrosis tumoral. G-CSF: Factor de crecimiento de las células pluripotentes. IGF: Factor de crecimiento insulínico. IL-1, IL-4, IL-6: Interleuquinas 1, 4 y 6 respectivamente. INT γ: Interferón gamma. PTH: Parathormona. TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta.