

11230 15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION 3 SUROESTE D. F.  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SÉPULVEDA GUTIERREZ"  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

EFFECTO DEL HIERRO INTRAVENOSO SOBRE LA  
PROTEINURIA EN PACIENTES CON  
GLOMERULONEFRITIS CRONICA PRIMARIA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
**N E F R O L O G I A**  
P R E S E N T A :  
DR. RAMON RODRIGUEZ ROMERO



IMSS

ASESORES: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS  
DR. JESUS ROMERO LOPEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FEBRERO, 2002.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



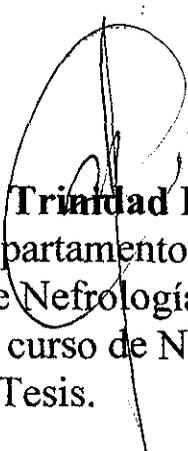
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

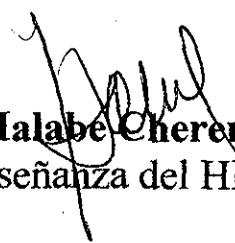
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

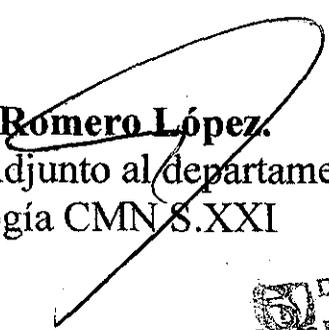
## Autorización de Tesis

  
**Dr. Pedro Trinidad Ramos.**

Jefe del departamento clínico del  
Servicio de Nefrología CMN. S.XXI.  
Titular del curso de Nefrología  
Asesor de Tesis.

  
**Dr. José Halabe Cherem**

Jefe de Enseñanza del HE CMN S.XXI

  
**Dr. Jesús Romero López.**

Profesor Adjunto al departamento  
de Nefrología CMN S.XXI



# ÍNDICE

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	5
Análisis Estadístico.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	10
Anexo.....	13
Bibliografía.....	17

## INTRODUCCIÓN:

Desde el punto de vista químico, un radical libre es cualquier molécula que contenga un electrón no apareado único capaz de existir independientemente. <sup>(1)</sup>

Desde el descubrimiento de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en 1969 por Mc Cord y Fridovich, se sospechó la existencia de la producción de radicales libres de oxígeno, principalmente del Superóxido. <sup>(2)</sup>

En organismos sanos hay un equilibrio estrecho entre los Oxidantes (Especies activas de oxígeno y Metales de transición) y los antioxidantes (Como el SOD, Catalasa (CAT) y las Vitaminas A, C y E) <sup>(3)</sup>.

En ciertos casos como alteración genética, desnutrición, factores estresantes (irradiación), factores ambientales y nefritis por sobrecarga de hierro, hacen que la balanza se incline hacia el lado oxidativo, resultando una peroxidación descontrolada dañando las membranas lipídicas, el DNA nuclear y mitocondrial y las proteínas intracelulares, culminado en muerte celular. <sup>(4-6)</sup>

Los principales Radicales libres de oxígeno (RLO) conocidos en la actualidad con implicación clínica son: El radical Superóxido ( $O_2^-$ ), Radical hidroxilo(OH $\cdot$ ), el Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ) el cual no es un RLO, pero esta considerado como uno de ellos, el Ácido Hipocloroso (HOCl) y el Peroxinitrito (ONOO $\cdot$ ) <sup>(1)</sup>

Las especies reactivas de oxígeno producen daño en las membranas del organismo y a la membrana basal glomerular, este daño se refleja en el filtrado glomerular y en su función. Se ha observado que en la administración exógena de catalasa o quelantes de hierro antes de un insulto renal, atenúan la proteinuria inducida por peróxido de hidrógeno, sugiriendo que la proteinuria en estos modelos está mediada por metabolitos derivados del peróxido de hidrógeno incluyendo al radical hidroxilo, el cual es uno de los más potentes especies reactivas de oxígeno, con marcada toxicidad tisular. <sup>(7)</sup>

Hay evidencia de que la progresión o exacerbación de la glomerulonefritis puede estar correlacionado con la actividad de especies reactivas de oxígeno. El superóxido dismutasa y catalasa, pueden mejorar el daño glomerular; <sup>(8)</sup> Tal como lo demostró Wang et al. en donde concluyó que las enzimas antioxidantes glomerulares intrínsecas (SOD y CAT) juegan un papel importante en la progresión de glomerulosclerosis y proteinuria en ratas con nefrosis inducida por puromicina, demostrando que estas enzimas pueden mejorar la progresión de la enfermedad y la proteinuria. <sup>(9)</sup>

La enfermedad renal progresiva se caracteriza por incremento de trastornos a nivel tubulointersticial y glomerular. Se ha demostrado in vitro un daño glomerular mediado por oxidantes a través de una variedad de modelos neutrófilo-dependiente y peróxido de hidrógeno.

Este último tiene un mayor efecto tóxico al generar radicales hidroxilo bajo el efecto catalítico de hierro. La mieloperoxidasa derivada de los neutrófilos puede amplificar la toxicidad del peróxido de hidrógeno, al generar ácido hipocloroso.

Otro mecanismo es la generación de oxidantes de larga vida como las cloraminas, las cuales se generan de la interacción de ácido hipocloroso y amonio, esta última presente en abundancia en células renales y en el espacio urinario.

En cambio el daño tubulointersticial mediado por oxidantes puede originarse directamente de células inflamatorias intersticiales originadas de eventos patológicos alrededor de o relacionadas a daño glomerular o de adaptaciones metabólicas que ocurren en la supervivencia tubular.

Los macrófagos comprenden un número significativo de la población celular intersticial encontradas en enfermedades renales y asociados a disminución de la función renal. En estudios experimentales los macrófagos intersticiales son generadores potentes de oxidantes en enfermedades renales crónicas<sup>(10)</sup>.

Los productos finales de glucosilación avanzada están asociados en la fisiopatología de pacientes con complicaciones urémicas como la amiloidosis relacionada a diálisis, resorción ósea y aterosclerosis. Los túbulos renales de estos pacientes muestran proteínas ricas en productos finales de glucosilación avanzada, tal como lo demostró Gugliucci<sup>(14)</sup>. La presencia de productos de glucosilación como la pentosidina y N (Carboxymetil) Lisina (CML por sus siglas en inglés) en tejidos específicos y proteínas circulantes están asociadas con diversas enfermedades. Tanto la pentosidina como el CML pueden formar oxidación de glucosa o productos Amadori a través de metales catalizadores<sup>(15)</sup>.

El daño glomerular de cualquier tipo daña la permeabilidad de la membrana basal glomerular, permitiendo el paso de proteínas incluyendo la transferrina al espacio urinario. La transferrina origina hierro el cual puede catalizar la generación de oxidantes dañinos.

La unión del hierro a la transferrina es dependiente del pH, ya que si disminuye el pH como ocurre a través del espacio urinario en la nefrona, el hierro se libera de la transferrina. El hierro libre esta disponible para catalizar reacciones oxidativas en la superficie epitelial o intracelularmente si el complejo hierro-transferrina es endocitado y degradado por los lisosomas.

Las enfermedades glomerulares permiten el paso de eritrocitos al espacio urinario; la hemoglobina liberada del daño o degradación de los eritrocitos es otra fuente de hierro. La hemoglobina y otras proteínas que contengan al grupo heme-, producen daño tubular a través de generación de radicales libres dependientes del hierro.

La correlación de consumo de oxígeno con el estrés oxidativo fue provista por estudios en modelos de ratas con nefrectomía subtotal con incremento en la ingesta de proteínas; El incremento en la ingesta de proteínas aumentó la utilización de oxígeno en nefronas supervivientes in vivo; Y este fue acompañado de incremento en el índice de glutatión reducido y en el índice de estrés oxidativo. <sup>(10)</sup>

Los pacientes con insuficiencia renal comúnmente cursan con anemia con deficiencia funcional o total de hierro por lo que una práctica frecuente es la administración de hierro tanto intravenoso como oral. Sin embargo hemos observado que después de dicha administración se exagera la proteinuria en pacientes con glomerulonefritis, como se ha demostrado en estudios experimentales. En la actualidad no existen estudios clínicos en pacientes con glomerulonefritis que confirmen este fenómeno y los posibles mecanismos que lo expliquen.

El objetivo del estudio es comparar la proteinuria antes y después de la administración de hierro intravenoso en pacientes con glomerulonefritis primaria con proteinuria en rangos no nefróticos.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Pacientes:**

Se seleccionaron a 11 pacientes con diagnóstico a través de biopsia renal percutánea de Glomerulonefritis crónica primaria tratados en la consulta externa del departamento clínico de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, función renal mayor a 60 ml/minuto, proteinuria estable, menor a 3 gr./24 horas (En los últimos 3 meses antes del inicio del estudio), Presión arterial diastólica menor a 90 mmHg., que se encontraran por lo menos con 3 meses de tratamiento dietético a base de 0.6 gr. de proteínas diarias, con deficiencia absoluta de hierro (ferritina sérica menos de 100 ng/lt.) ó deficiencia funcional de hierro (saturación de transferrina menor de 30%)<sup>(18)</sup>, sin actividad de su enfermedad de base. Ver Tabla 1 (Tabla de datos demográficos).

Los pacientes con insuficiencia renal comúnmente cursan con anemia con deficiencia funcional o total de hierro por lo que una práctica frecuente es la administración de hierro tanto intravenoso como oral. Sin embargo hemos observado que después de dicha administración se exagera la proteinuria en pacientes con glomerulonefritis, como se ha demostrado en estudios experimentales. En la actualidad no existen estudios clínicos en pacientes con glomerulonefritis que confirmen este fenómeno y los posibles mecanismos que lo expliquen.

El objetivo del estudio es comparar la proteinuria antes y después de la administración de hierro intravenoso en pacientes con glomerulonefritis primaria con proteinuria en rangos no nefróticos.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Pacientes:**

Se seleccionaron a 11 pacientes con diagnóstico a través de biopsia renal percutánea de Glomerulonefritis crónica primaria tratados en la consulta externa del departamento clínico de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, función renal mayor a 60 ml/minuto, proteinuria estable, menor a 3 gr./24 horas (En los últimos 3 meses antes del inicio del estudio), Presión arterial diastólica menor a 90 mmHg., que se encontraran por lo menos con 3 meses de tratamiento dietético a base de 0.6 gr. de proteínas diarias, con deficiencia absoluta de hierro (ferritina sérica menos de 100 ng/lt.) ó deficiencia funcional de hierro (saturación de transferrina menor de 30%)<sup>(18)</sup>, sin actividad de su enfermedad de base. Ver Tabla 1 (Tabla de datos demográficos).

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI  
 Efecto del hierro intravenoso sobre la proteinuria en pacientes  
 con glomerulonefritis crónica primaria.

**Tabla 1. Datos demográficos de las pacientes.**

	Edad Años	Peso (Kg)	Hcto. Mg/dl	Sat. Transf. (%)	Cr. Mg/dl	Dep.Cr. ml/min	Proteinuria Gr/24 hrs.	Diagnóstico	TA mmHg	Tx Hipot.
1	38	48.5	36	19	1	64	1.4	GMN Membranosa	130/80	Verapamilo Enalapril
2	43	55	42	21	1	60	0.43	GMN Mesangial	100/70	Clortalidona Enalapril
3	33	65	31	4	0.66	127	0.62	GMN Focal y Segmentaria	140/80	Enalapril
4	33	73	44	14	0.66	114	1.1	GMN Mesangial	130/80	Enalapril Losartan
5	42	79	41	13	0.69	107	4.8	Enf. Berger	110/80	Enalapril
6	20	52	39	22	0.73	87	0.98	GMN Focal y Segmentaria	100/70	Enalapril
7	31	63	37	20	0.88	94	0.46	GMN Membranosa	110/70	Enalapril
8	51	80	35	25	0.63	85	2.2	GMN Focal y Segmentaria	130/80	Captopril
9	37	71	34	6	0.64	93	0.35	GMN Membranosa	140/70	Losartan, Nifedipino, Hidralacina
10	42	63.5	40	17	0.64	136	0.22	Enf. Berger	110/70	Enalapril Furosemide
11	44	75	40	20	0.91	70	1.8	GMN Focal y Segmentaria	130/80	Enalapril

Los criterios de exclusión fueron: Hipertensión arterial descontrolada (TAD >90 mmHg.), falta de seguimiento en la prescripción dietética, actividad reciente de su patología de base, intolerancia a la administración de hierro intravenoso, medicación con antioxidantes, negativa del paciente a participar en el estudio. A todos los pacientes se les pidió su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Todos los pacientes fueron admitidos al área de hospitalización, en donde se les tomó por parte del personal de enfermería sus signos vitales, que incluía toma de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura, esta se midió cada 8 horas y se tomó para el estudio la lectura tomada antes y después de la aplicación del hierro.

La recolección de orina de 24 horas se realizó de 6:00 a 6:00 AM., por 2 días consecutivos, a las 8:00 A.M. del segundo día se canalizó una vena periférica con punzocat No. 18 a fin de tener una vena permeable, a través de la cual se aplicó 500 mg. hierro dextran, diluidos en 500 mililitros de solución glucosada al 5%. <sup>(19)</sup>; A todas las pacientes se les midió urea, creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria antes y después de la aplicación del hierro en el laboratorio especial de nefrología, la creatinina se midió con técnica de jaffe.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los resultados se expresan en medias, desviación estándar y mediana. Debido a que las variables a estudiar tuvieron libre distribución (No normal), se utilizó la prueba estadística de rangos señalados de Wilcoxon, con el programa de análisis estadístico SPSS V.10.

Una  $P < 0.05$  se consideró significativa.

La recolección de orina de 24 horas se realizó de 6:00 a 6:00 AM., por 2 días consecutivos, a las 8:00 A.M. del segundo día se canalizó una vena periférica con punzocat No. 18 a fin de tener una vena permeable, a través de la cual se aplicó 500 mg. hierro dextran, diluidos en 500 mililitros de solución glucosada al 5%. <sup>(19)</sup>; A todas las pacientes se les midió urea, creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria antes y después de la aplicación del hierro en el laboratorio especial de nefrología, la creatinina se midió con técnica de jaffe.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Los resultados se expresan en medias, desviación estándar y mediana. Debido a que las variables a estudiar tuvieron libre distribución (No normal), se utilizó la prueba estadística de rangos señalados de Wilcoxon, con el programa de análisis estadístico SPSS V.10.

Una  $P < 0.05$  se consideró significativa.

## RESULTADOS:

Se incluyeron a un total de 15 pacientes, de los cuales solo 11 pacientes dieron su consentimiento para el estudio. Todos los pacientes fueron del sexo femenino. Ver tabla 1 y 2.

TABLA 2	Mediana (Rango)
Edad	38 ( 20-51 )
Peso	65 ( 48.5-80 )
Hematocrito	38.6 ( 31-44 )
% Saturación de Transferrina	19 ( 4-25 )
He Serico	71 ( 19-92 )
Cap. Total de He	395 ( 332-473 )
Cr Sérica	0.69 (0.63-1)
Dep. Creatinina (Ml/min)	93 (60-136)
Proteinuria (Gr/24 hrs)	0.98 (0.22-2.8)

La proteinuria basal fue de 0.98 gr/24 h. (R: 0.22-2.8) y los valores posterior a la aplicación del hierro dextran fue de 0.86 gr/24 h. R: 0.15-3.9 (P:NS). Ver Figura 1 en el anexo y Tabla 3.

Tampoco se observó diferencia estadística en el volumen urinario de 24 horas con una mediana basal: 1900 ml/24 h. (R: 620-2800 ml.) y posterior a la aplicación del hierro con un volumen urinario de 2020 ml./24 h. (R:750-3600 ml.), con una P:NS. Ver Figura 2 en el anexo y Tabla 3.

El volumen minuto inicial antes de la aplicación del hierro dextran fue de 1.31 ml./min. (R:0.43-1.94), los valores posterior a la aplicación del hierro dextran fue de 1.4 mg/dl (R:0.52-2.50) con una P: NS. Ver Tabla y Figura 3.

Tabla 3

	MEDIANA	Rango	P
Vol. Urin. 24h B	1900	620-2800	
Vol. Urin. 24h F	2020	750-3600	NS
Vol. Min. Basal	1.31	0.43-1.94	
Vol. Min. Final	1.40	0.52-2.50	NS
Urea Serica Basal	28	19-44	
Urea Serica Final	31	18-58	NS

Encontramos una disminución de la urea urinaria con un valor inicial de 883 mg/dl (R: 619-2601) y un valor posterior a la administración de hierro dextran de 721 mg/dl (R: 303-1399) con una  $P < 0.05$ , tal como se esquematiza en la Figura 5.

Observamos un incremento en las cifras de creatinina sérica, con valores previos a la administración de hierro dextran de 0.69 mg/dl (R: 0.63-1.00) y un valor posterior a la administración de hierro de 1.2 mg/dl (R: 0.98-1.8) con una  $P: 0.003$ ; Con una disminución consecuente de la depuración de creatinina, con una mediana Basal de 93 ml/min. (R: 60-136) y una mediana posterior a la administración de hierro de 53 ml/min. (R: 32-86) con una  $P: 0.003$ . Ver Figura 6-7 en el anexo 3.

Las cifras tensionales tuvieron un descenso estadístico significativo pero sin repercusión clínica, tal como se muestra en la tabla 4 y en la Figura 8.

Tabla 4

	Mediana mmHg	Rango	P
TAS Basal	130	100-140	
TAS Final	110	100-130	<0.05
TAD Basal	80	70-80	
TAD Final	70	60-80	<0.05

Solo 2 pacientes tuvieron efectos adversos secundarios a la administración de hierro dextran: 1 tuvo un rash cutáneo mínimo que cedió con la administración de 20 mg. de difenhidramina, y la otra paciente tuvo descenso en la TAD a 60 mmHg sintomática que requirió de una carga de solución salina al 0.9%.

## DISCUSIÓN:

En el presente estudio se demuestra que en pacientes con diagnóstico histológico de glomerulonefritis crónica primaria posterior a la aplicación de 500 mg de hierro dextran no aumenta la proteinuria tal como lo informo Nankivell y cols.<sup>(22)</sup> en donde midió el acumulo de hierro en lisosomas del túbulo proximal de 24 biopsias de pacientes con enfermedad renal pre-diálisis, en donde encontró una correlación directa del acumulo

Las cifras tensionales tuvieron un descenso estadístico significativo pero sin repercusión clínica, tal como se muestra en la tabla 4 y en la Figura 8.

Tabla 4

	Mediana mmHg	Rango	P
TAS Basal	130	100-140	
TAS Final	110	100-130	<0.05
TAD Basal	80	70-80	
TAD Final	70	60-80	<0.05

Solo 2 pacientes tuvieron efectos adversos secundarios a la administración de hierro dextran: 1 tuvo un rash cutáneo mínimo que cedió con la administración de 20 mg. de difenhidramina, y la otra paciente tuvo descenso en la TAD a 60 mmHg sintomática que requirió de una carga de solución salina al 0.9%.

## DISCUSIÓN:

En el presente estudio se demuestra que en pacientes con diagnóstico histológico de glomerulonefritis crónica primaria posterior a la aplicación de 500 mg de hierro dextran no aumenta la proteinuria tal como lo informo Nankivell y cols.<sup>(22)</sup> en donde midió el acumulo de hierro en lisosomas del túbulo proximal de 24 biopsias de pacientes con enfermedad renal pre-diálisis, en donde encontró una correlación directa del acumulo

del hierro con la excreción de proteínas, pero no encontró una correlación con el índice del filtrado glomerular, en nuestro estudio no solo encontramos aumento si no al contrario, hubo tendencia a disminuir, la cual no fue estadísticamente significativa. Debido a que en la figura 6 y 7 hay aumento de creatinina sérica (Cr Basal 0.69 vs. Cr. Final 1.2 mg/dl) con disminución concomitante de la depuración de creatinina (Dep. Cr. Basal 93 ml/min Vs. Dep. Cr. Final 53 ml/min), con una P: 0.003., así como una tendencia a disminuir las cifras tensionales, pensamos que esta reducción en la proteinuria pudiera ser secundaria a alteraciones hemodinámicas y a generación de especies reactivas de oxígeno<sup>(20)</sup>, no documentadas en este informe por no contar con el material necesario, pero tenemos las muestras congeladas para más adelante realizar la medición y reportarlas oportunamente. Cabe señalar que la medición de la creatinina fue con la técnica de jaffe, la cual pudiera interferir con los niveles de transferrina sérica (Solo observado en pacientes con Sx. Nefrótico). Nuestros pacientes tenían una proteinuria de M: 0.98 con Rango: 0.22-2.8 gr/24 hrs.)

Dado que la muestra incluyó a un pequeño número de pacientes, consideramos que se deben de realizar más estudios para valorar el efecto del hierro dextran en pacientes con glomerulonefritis crónica sobre la excreción de proteínas y la función renal, pues nuestro informe difiere de los estudios reportados en la literatura internacional en donde se ha demostrado un aumento de la excreción de proteínas por la orina sin alterar la función renal.<sup>(22)</sup>

Ya se ha documentado la hipotensión como efecto adverso al uso del hierro dextran, tal como se informa en la revisión de Bailie y colaboradores <sup>(21)</sup>, en nuestro estudio encontramos una disminución de las cifras tensionales sin reducción del volumen urinario y del volumen minuto (Ver Figura 2,3 y 8,  $P < 0.05$ ), a pesar de que a todas las pacientes se les administró 500 mililitros de solución glucosada al 5% para diluir el hierro dextran, y ninguna tuvo signos clínicos de deshidratación ni alguna otra alteración que haya afectado a las cifras de tensión arterial, al contrario de los trabajos de Dahdah y colaboradores en donde administraron 600 mg de hierro dextran en dosis única semanal por 2 semanas consecutivas, sin encontrar ningún efecto adverso.

En conclusión, en el presente estudio no se demuestra aumento de proteinuria posterior a la administración de 500 mg. de hierro dextran en pacientes con glomerulonefritis crónica primaria, pero se encontró disminución de la depuración de creatinina y aumento de la creatinina sérica que sugiere un efecto agudo deletéreo sobre la función renal que nos obliga a realizar más estudios al respecto.

**Anexo**

Figura 1

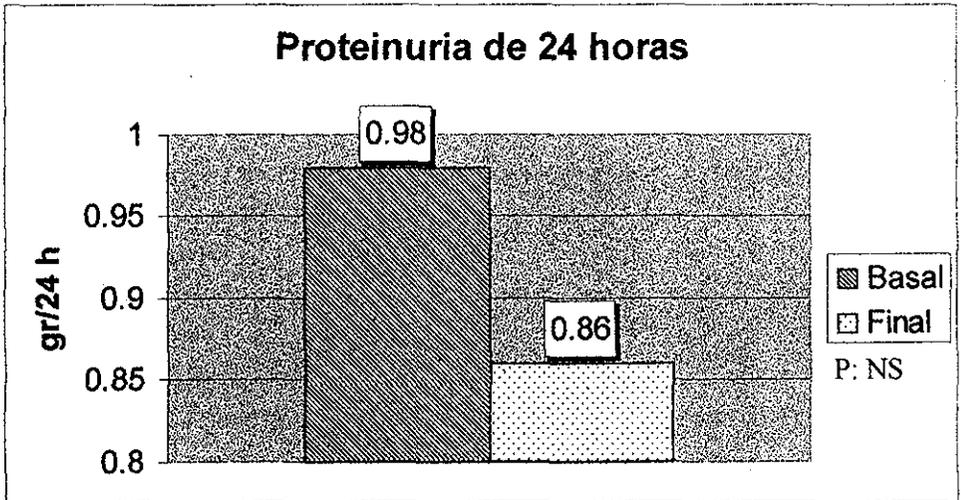
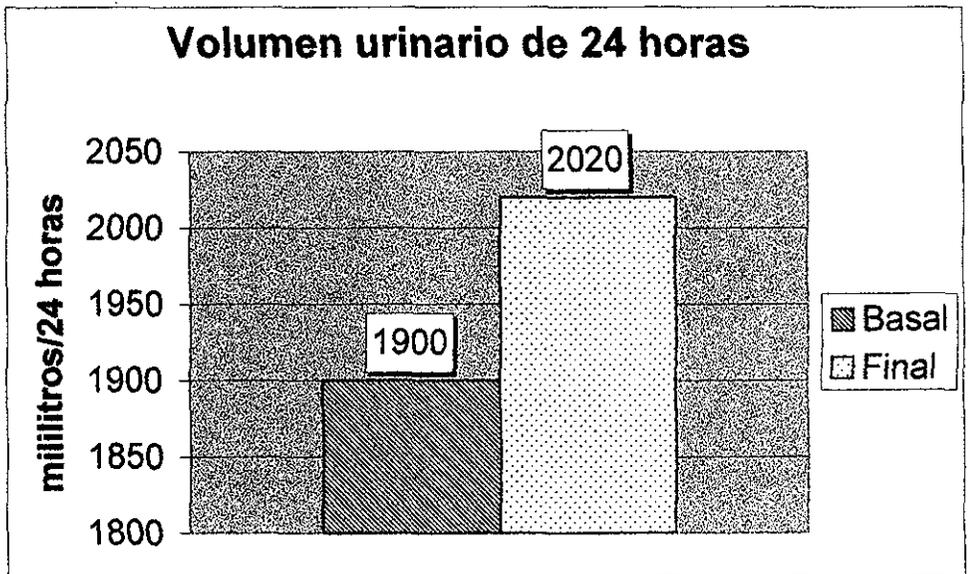


Figura2



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Anexo

Figura 3

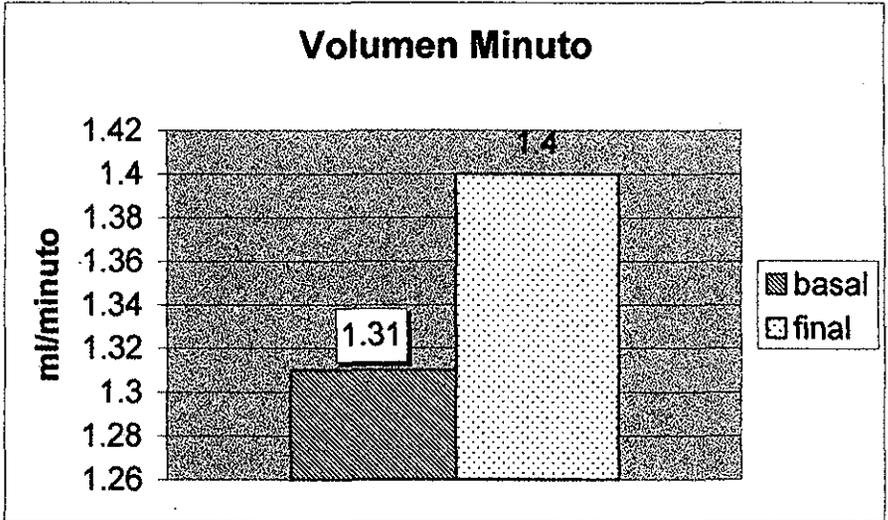
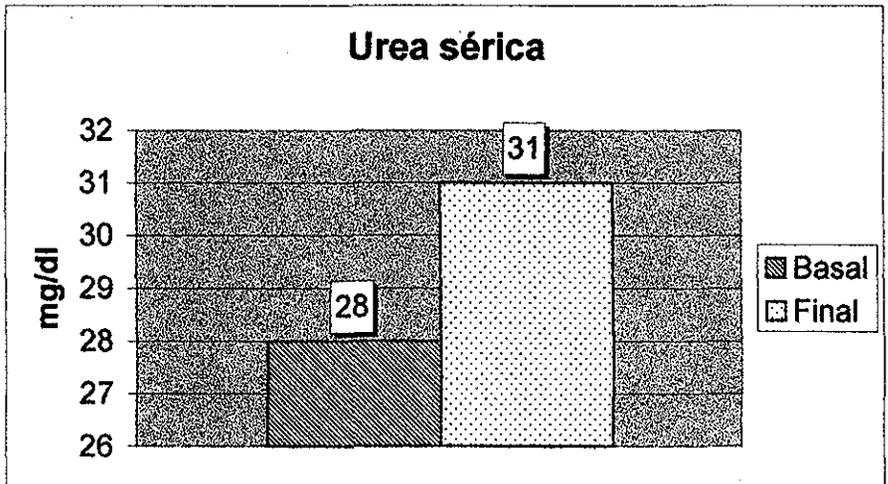


Figura 4



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Anexo**

Figura 5

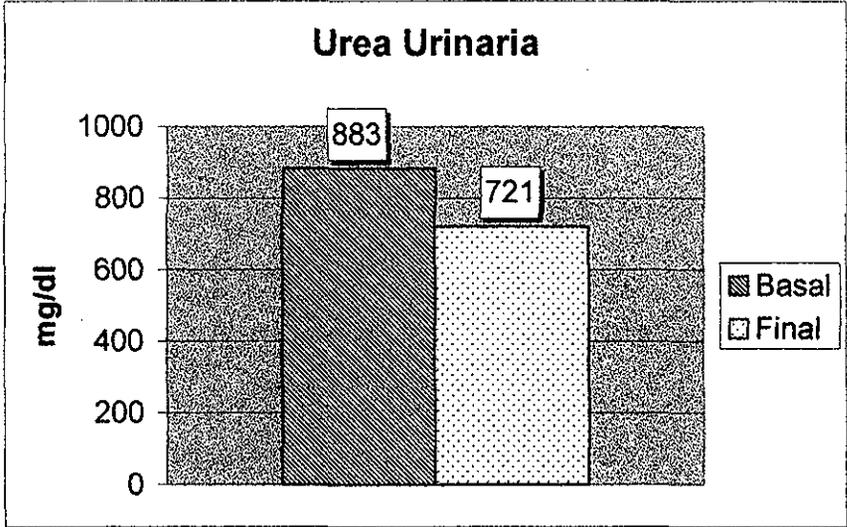
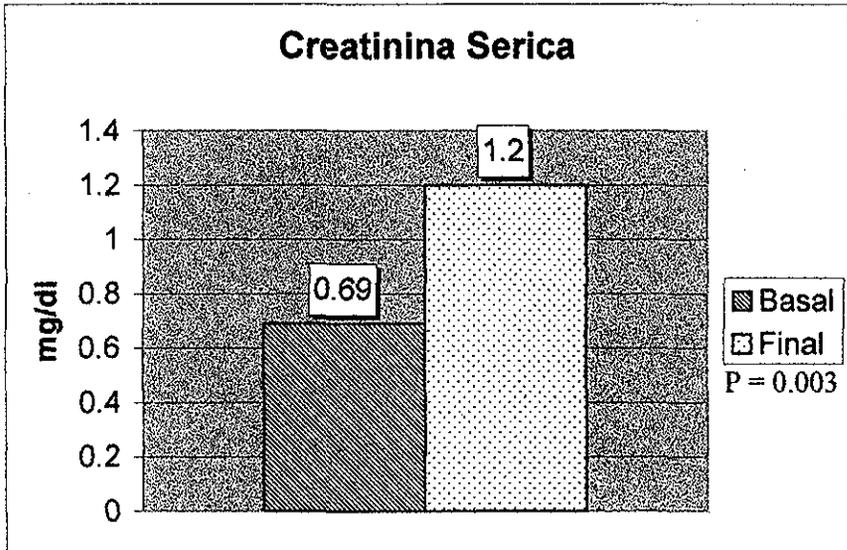


Figura 6



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN 15

### Anexo

Figura 7

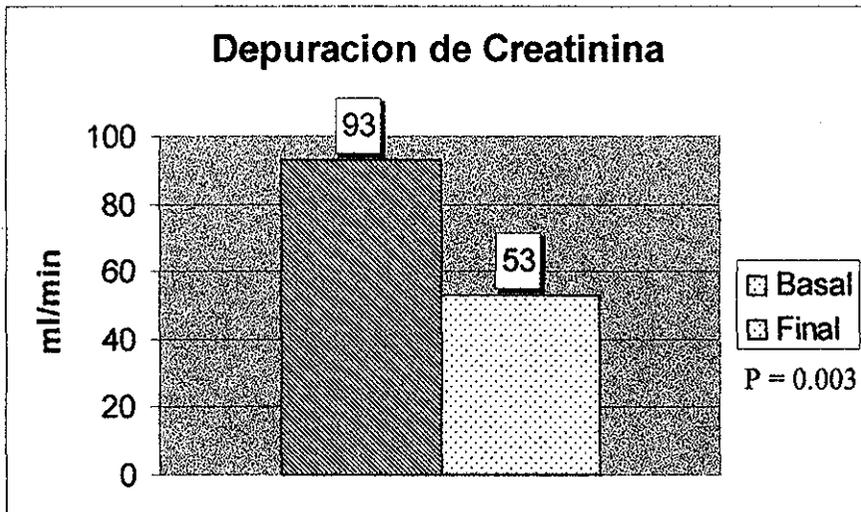
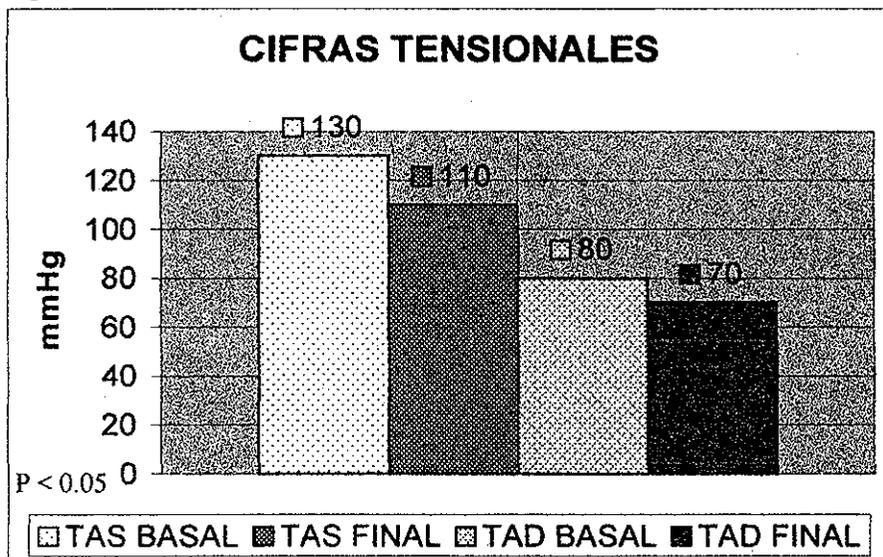


Figura 8



TESIS CON  
TALLA DE

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ball AM and Sole MJ: Oxidative stress and the pathogenesis of heart failure. *Cardiol Clin* 1998 Nov; 16(4): 665-75, viii-ix.
- 2) Mc Cord JM, Fridovich I: Superoxide dismutase: An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-6055.
- 3) Shoemaker: Tratado de medicina crítica y terapia intensiva: Radicales libres derivados del oxígeno. 3ª edición en español. Edit. Medica Panamericana. Argentina, 1996. pp. 136-140.
- 4) Halliwell B: Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol*. 1996;44:6-13.
- 5) Halliwell B: Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.
- 6) Halliwell B: Oxidative stress, nutrition, and health. *Free Radic Res* 1996;25:57-74.
- 7) Kawamura T, Yoshioka T, Bills T, et al: Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomeruli from oxidant injuries. *Kidney Int* 1991;40:291-301.
- 8) Wang JS, Ger LP, Tseng HH: Expression of glomerular antioxidant enzymes in human glomerulonephritis. *Nephron* 1997;76:32-38.
- 9) Wang JS, Yang AH, Chen SM, et al: Amelioration of antioxidant enzyme suppression and proteinuria in cyclosporin-treated puromycin nephrosis. *Nephron* 1993; 65: 418-425.
- 10) Nath KA, Fischereder M, Hostetter TH: The role of oxidants in progressive renal injury *Kidney Int*. 1994;45 (S45):S-111 - S-115.
- 11) Villa CL. Tesis: Estrés oxidativo y perfil hemodinámico en pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a ejercicio agudo. México, D.F. Noviembre de 2001.
- 12) Hernando A.L. Nefrología clínica. Madrid España 1997. Editorial Panamericana, S.A.

- 13) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-183.
- 14) Gugliucci A, Bendayan M: Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): Evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia* 39:149-160,1996.
- 15) Weiss M, Erhard P, Kaderattia F and et al: Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 ; 57:2571-85.
- 16) Gonzalez F., Castello P: La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y envejecimiento. *Ciencia al Día Internacional.* Jun 2000:Vol. 3 (2).
- 17) Ayas M., Díaz O. y Rendón A.: Aislamiento de productos finales de glucosilación avanzada por cromatografía de afinidad. *Rev Cubana Endocrinol* 2000;11(1):18-22.
- 18) Tarnag D., Tung-Po H. and Tzen WC.: Erythropoietin hyporesponsiveness: From iron deficiency to iron overload. *Kidney Int.* 55 (Suppl. 69): 107-117, 1999.
- 19) Dahdah K., Patrie JT. And Bolton WK. : Intravenous iron dextran treatment in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 36(4): 775-782,2000.
- 20) Diamond J.R.: The role of reactive oxygen species in animal models of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* Vol XIX No 3, 1992: 292-300.
- 21) Bailie G.R., Johnson C.A and Mason N.A. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 35(1): 1-12, 2000.
- 22) Nankivell B.J., Boadle R.A. and Harris D. CH. *Am J Kidney Dis* Vol. XX No. 6, 1992: 580-584.