



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

EFFECTO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDEA ACTIVA. CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Investigación)

ROSALYD DEL VALLE ARIAS RUIZ

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

CUMANÁ, 2010

EFFECTO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDEA ACTIVA. CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:



Prof. Eduardo Puertas
Asesor Académico



Dr. Francisco Marín
Co-asesor



Prof. Henry de Freitas



Prof. William Velásquez

CONTENIDO

| | |
|------------------------------|-----|
| DEDICATORIA | i |
| AGRADECIMIENTO | iii |
| LISTA DE TABLAS | v |
| RESUMEN..... | VI |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| METODOLOGÍA | 6 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 11 |
| CONCLUSIONES | 18 |
| RECOMENDACIONES..... | 19 |
| BIBLIOGRAFÍA | 20 |
| ANEXOS | 23 |
| HOJA DE METADATOS | 27 |

DEDICATORIA

A

Dios Todopoderoso, por haberme dado la dicha de estar en este mundo y por regalarme salud, fortaleza, ánimo y paciencia para culminar esta anhelada meta.

Mis razones de existir, los amores de mi vida, mis padres Alida y Luís, sin su paciencia, dedicación y ayuda no hubiese sido fácil obtener ninguno de mis logros. GRACIAS por el apoyo incondicional.....LOS AMO MUCHO.

Mis bellas y espectaculares hermanas, Alida Beatriz y María Gabriela, las cuales son ejemplo a seguir y le estaré agradecida de por vida; por el amor, la paciencia y la ayuda que me han regalado en todo momento. LAS ADORO.

Las princesas de la casa, mis morocotas, Valeria y Gabriela, que su tía sea un ejemplo y estímulo a seguir en todo lo que se propongan. Gracias por alegrarme la vida.....son lo MÁXIMO.

Mi prima Adriana Muziotti, por su apoyo y ánimo en los momentos que lo necesité.

Mis más que amigos (as): Rossybel, Georgina, Celenys, Risela, Milena, Paola, Cinthia Maria E, Adriana, Aldo, Assad. Gracias por regalarme lo más que yo amo: su amistad y amor incondicional.

La familia Arias Ruiz, por estar pendiente de mi persona en todo momento.

La familia Basmadji Boada, por considerarme un miembro más de su núcleo familiar. No tendré nunca como pagar todo el amor que me han dado.

La familia Ranieri Lárez, por abrirme las puertas de su casa considerándome una hija más.

Todas aquellas personas que directa o indirectamente ayudaron en mi formación académica. Mi más sincero agradecimiento, se les quiere.

AGRADECIMIENTO

A

La Universidad de Oriente, por brindarme la oportunidad de cursar mis estudios, superiores en ella.

El doctor Eduardo Puertas Abreu, por brindarme su amistad y ayuda profesional, haciendo así realidad una de mis más anheladas metas. Sin su colaboración no hubiese logrado finalizar este proyecto.

Todos los docentes que, con su profesionalismo, ayudaron en mi desarrollo académico, en especial a la Profa. Alina Bravo de Anacona.

Las profesoras Yoleida Rodríguez y Elsa Salazar, las cuales nunca dudaron en brindarme su ayuda para culminar tan anhelado objetivo.

La doctora. Yvón Brito, por su amistad y valiosa ayuda en todo momento.

El doctor Carlos Trillo, por su colaboración en el desarrollo de este proyecto.

El doctor Francisco Marín, por brindarme su tiempo en el desarrollo de este trabajo.

La licenciada Minolys Toledo, por su excepcional amistad e incondicional apoyo en el desarrollo de esta investigación y en mi formación profesional.

Todo el personal de la unidad de reumatología del Hospital Universitario

“Antonio Patricio de Alcalá”, por la atención durante el desarrollo de este proyecto.

La señora Carmen Luisa, por tender siempre su mano amiga.

Los pacientes que contribuyeron a hacer efectiva esta investigación.

A TODOS, MIL GRACIAS!

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide provenientes de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y seis semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 11 |
| Tabla 2. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno (mg/dl), proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y seis semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 12 |
| Tabla 3. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, a las seis y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 13 |
| Tabla 4. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno(mg/dl) , proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, a las seis y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 14 |
| Tabla 5. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 15 |
| Tabla 6. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno (mg/dl), proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento. | 16 |

RESUMEN

Las estatinas se consideran fármacos de vital importancia, debido a que producen un alivio sintomático del dolor y una disminución del proceso inflamatorio en pacientes con artritis reumatoidea (AR), por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo: evaluar los efectos de las estatinas en pacientes con AR, que asistieron a la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante el período mayo - julio del año 2009, sin distinción de edad, raza o sexo, y que previamente no hayan ingerido fármacos que pudiesen interferir en el estudio. Se estudiaron 30 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos. Los pacientes del grupo I fueron sometidos a tratamientos antiinflamatorios no modificadores de la enfermedad, mientras que a los pacientes del grupo II se les suministraron estatinas. La recolección del material a estudiar consistió en tomar 3 muestras sanguíneas a los integrantes de ambos grupos de la siguiente forma: primera toma antes de iniciar el tratamiento y la segunda y tercera toma a la 6^{ta} y 12^{ava} semana del inicio del tratamiento respectivamente. Asimismo, se analizaron: velocidad de sedimentación globular (VSG), colesterol total (COL-T), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), triglicéridos (TG), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno (FIBRI), con el propósito de monitorear la evolución de los pacientes. Los resultados fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS-15, con un nivel de significación del 95%, obteniéndose en el grupo I cambios en las variables de estudios estadísticamente no significativas, exceptuando PCR, donde se observó una disminución significativa a las doce semanas del tratamiento no estatinas. Sin embargo, el grupo II presentó variaciones desde el inicio del estudio; estadísticamente estos cambios comienzan a ser significativos desde la sexta semana, donde se observaron variaciones notables en los parámetros estudiados, tales como: HDL-C, LDL-C, FIBRI, PCR y VSG, con estos resultados podemos concluir que el uso de estatinas resulta efectivo en el tratamiento en pacientes con AR.

Palabra y/o Frases Claves:

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) se considera una enfermedad autoinmunitaria de etiología desconocida. El sistema inmunitario humano aborda a los tejidos sanos confundiéndolos como sustancias extrañas, repercutiendo en el mismo cuerpo, generando la afectación entre otros órganos, de las articulaciones. La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, resultando las mujeres más afectadas que los hombres, en una proporción de 3,5:1 (1).

La afectación de la AR se da principalmente, en las articulaciones de ambos lados del cuerpo por igual, siendo las muñecas, dedos de las manos, rodillas, tobillos y pies las partes del cuerpo más comúnmente afectadas. El curso y la gravedad de la AR pueden variar considerablemente. Las infecciones, genes y hormonas han sido implicados en su etiopatogenia. Una vez que las articulaciones son comprometidas aparece el dolor articular, generando como consecuencia que las que no están en uso por algún tiempo se pueden tornar calientes, sensibles y rígidas. Cuando el revestimiento de la articulación se inflama, produce más líquido sinovial, con lo cual se ingresa en un círculo vicioso (2).

Generalmente, la AR requiere tratamiento de por vida incluyendo fármacos, fisioterapia, ejercicio, educación y posiblemente cirugía. El tratamiento temprano, agresivo y oportuno para este tipo de artritis puede retardar la destrucción articular (2).

La AR no es sólo una afectación de las estructuras articulares y periarticulares, sino también una afectación sistémica que compromete directa o indirectamente diversos órganos del cuerpo, por ello ha surgido el nombre de enfermedad reumatoidea (2).

Dentro de las principales manifestaciones extrarticulares de la enfermedad se encuentran los nódulos subcutáneos, que probablemente constituyen la manifestación extraarticular más frecuente de la AR; estos nódulos tienen un área central necrótica

rodeada por una corona de células, entre las células hay fibroblastos y, a veces, células polinucleadas dispuestas en empalizadas, la zona periférica está formada por un estrato fibroso de tejido de granulación inflamatorio crónico. Los nódulos reumatoides pueden desarrollarse con mucha rapidez pero, por lo general, tienen un comienzo insidioso y persistente sin variaciones durante meses o años (3).

Otra afectación frecuente es la vasculitis reumatoidea, que se refiere a las manifestaciones clínicas que surgen como consecuencia de la enfermedad inflamatoria vascular, que al contrario de los nódulos subcutáneos, es poco frecuente en la AR, pero agresiva (4).

Entre las manifestaciones pulmonares, las más frecuentes son: la pleuritis con o sin derrame, síndrome de Caplan (presencia de grandes nódulos en el parénquima pulmonar, en pacientes con AR, que también tienen neumoconiosis), fibrosis pulmonar intersticial difusa y afectaciones de la arteria pulmonar. Otras manifestaciones pueden ser: pericarditis (como complicación más frecuente entre las cardiopatías), miocarditis y aortitis granulomatosa, queratoconjuntivitis seca, episcleritis, escleritis, escleromalacia perforante, linfadenopatía, amiloidosis, daños hepáticos, musculares y óseos (5,6).

La AR provoca diversos grados de sufrimiento, deterioro de la calidad de vida y discapacidad en quienes la padecen. Del total de pacientes que manifiesta la enfermedad, entre un 5% a 20% presenta un curso autolimitado, y otro 5% a 20% presenta una forma clínica mínimamente progresiva. Por tanto, entre el 60% a 90% de los pacientes que padecen de AR tienen una evolución clínica con deterioro progresivo de las articulaciones. De igual forma, el grupo de pacientes que tienen una enfermedad más severa requieren de múltiples consultas médicas, así como de hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas (7,8).

En el diagnóstico de la AR, los pacientes deben cumplir con los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología (ACR), que son: rigidez

matutina superior a una hora, artritis de una o más articulaciones (interfalángicas proximales, metacarpofalángica, o metatarsfalángicas), involución simétrica de las articulaciones, nódulos reumatoides, cambios radiológicos, incluyendo erosión o descalcificación en los huesos localizados dentro o adyacentes a las articulaciones involucradas, factor reumatoide (FR) positivo en suero; cuatro de estos criterios deben estar presentes, por lo mínimo durante 6 meses, para establecer el diagnóstico de la misma (9).

En el tratamiento de la AR, los antiinflamatorios no esteroides (AINES) y los corticoesteroides son la base del enfoque terapéutico. Éstos brindan un alivio sintomático del dolor y la inflamación, pero no modifican el proceso patológico subyacente; en cambio, los antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como las estatinas, disminuyen la inflamación y retrasan la evolución del proceso patológico de la enfermedad (10).

Las estatinas han registrado evidencias de modificar las respuestas inflamatorias en algunas enfermedades reumáticas, son medicamentos sumamente eficaces y generalmente seguros, disminuyen considerablemente las posibilidades de sufrir un ataque cardíaco y la muerte en las personas que están en riesgo de enfermedades cardíacas o que ya tienen una enfermedad de este tipo (11).

Actualmente, existen seis tipos de estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina y cexerivastatina) las cuales, se diferencian en cuanto a su capacidad para reducir el colesterol. Algunas han demostrado ser más eficaces que otras para reducir el riesgo de ataque cardíaco o de muerte, a causa de una enfermedad cardíaca o infarto cerebral. En este sentido, las estatinas, se consideran de vital importancia para el tratamiento de AR y el mejoramiento de la calidad de vida de estos paciente (12).

Las estatinas son inhibidores selectivos y competitivos de la hidroximetilglutaril-coenzima "A" (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima "A" a mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. En el hígado, se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), y se liberan al plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se forman a partir de las VLDL-C, y se catabolizan principalmente, mediante la elevada afinidad del receptor para el LDL-C. Las estatinas reducen los niveles plasmáticos de colesterol y de las lipoproteínas, inhibiendo en el hígado el HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol, aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para el LDL-C, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo del LDL-C. Las estatinas reducen la producción de LDL-C y el número de partículas LDL-C, produciendo un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para el LDL-C junto con una modificación beneficiosa en la calidad del LDL-C circulante (13).

La absorción de las estatinas es rápida tras su administración oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 y 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a las dosis de estatinas. Los comprimidos de estos fármacos tienen una biodisponibilidad del 95% al 99%, comparado con las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de estatinas es de aproximadamente un 12% y, la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria del HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso (14).

Las estatinas son metabolizadas por el citocromo P-450 3A4, a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. *In vitro*, la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es

equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria del HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos (14).

El proceso de eliminación de las estatinas ocurre principalmente en la bilis, tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de las estatinas en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria para el HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 y 30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos (14).

El cuidado de los pacientes con artritis reumatoidea significa un gran reto para el médico a pesar de los avances realizados en cuanto a diagnóstico temprano de la enfermedad, en materia de tratamiento, el progreso no ha sido paralelo, por cuanto las terapias convencionales, incluyendo las más recientes, tienen efectos tóxicos que desmejoran la evolución clínica de los pacientes, además que su alto costo las hace poco accesibles y requieren de una estrecha vigilancia de laboratorio (14).

Debido a la ausencia o poca información del efecto de las estatinas en pacientes con artritis reumatoide y otras afecciones autoinmunes en Venezuela, se pretende que este trabajo sirva como medio de ampliación a futuras investigaciones, por cuanto permite el desarrollo de nuevos enfoques que fundamentan el uso de las estatinas en pacientes con AR. De este modo, no sólo se busca explicar las orientaciones médicas que están implícitas a estos fármacos, sino también realizar avances concretos que contribuyan a mejorar los aspectos de la salud pública.

METODOLOGÍA

Población estudiada

La muestra poblacional estuvo constituida por 30 pacientes con AR, que asistieron a la consulta externa de la unidad de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), en la ciudad de Cumaná, estado Sucre. El lapso de muestreo fue de tres meses, comprendido desde mayo hasta julio del año 2009. Con el fin de permitir la inclusión de estos pacientes en el desarrollo de este trabajo, se le solicitó a cada individuo un consentimiento por escrito (anexo 1), siguiendo las normas de ética establecidas para estudios humanos, según la declaración de Helsinki, publicado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias (CIOMS), en 1993.

El número total de pacientes se dividió en dos grupos: grupo uno: constituido por los que ingirieron fármacos no estatina, y grupo dos: conformado por los pacientes que recibieron tratamiento con estatinas.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos aquellos pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con diagnóstico categórico de AR seropositiva y con menos de seis meses de evolución, que no tubiesen recibido tratamientos modificadores (FAMES) de acuerdo a los criterios de clasificación de la AR

Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos aquellos pacientes con historia de enfermedades metabólicas, diabetes mellitus, nefropatías primarias, hipertensión arterial, dislipidemia familiar y hepatopatías; asimismo como aquellos pacientes con ingesta de fármacos que pudiesen alterar el perfil lipídico sérico o elevar las pruebas de función hepática y pacientes con historia de abuso de drogas o fármacos no precisables; así como aquellos que manifestaron hábito tabáquico o alcohólico.

Obtención de muestras

Se recolectaron muestras sanguíneas (10 ml) de cada paciente, al inicio del tratamiento, a las seis semanas y doce semanas después de ingerir el fármaco, por punción venosa a nivel del pliegue del codo con inyectoras desechables. Las muestras fueron distribuidas y almacenadas en tubos estériles para hematología y química sanguínea. Las muestras recolectadas en tubos para química sanguínea fueron centrifugadas a 3 500 g durante 10 minutos, y el sobrenadante (suero sanguíneo) se trasvasó a tubos limpios y secos para el análisis de proteína C reactiva (PCR), colesterol total (COL-T), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG) y fibrinógeno (FIBRI), mientras que las muestras recolectadas en tubos para hematología (con citrato de sodio al 3,8%) se utilizaron para el análisis de velocidad de sedimentación globular (VSG) por el método de Westergreen.

Determinación de proteína C reactiva (PCR)

Para la cuantificación de PCR en suero, se utilizó el test de INMULITE CPR de alta sensibilidad, el cual es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida; esta fase sólida se encontró recubierta con anti-ligando. La fase líquida consistió en un ligando marcado con anticuerpo monoclonal de ratón anti-PCR y fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con anticuerpo de conejo policlonal anti- PCR en solución tampón.

La muestra de los pacientes fueron prediluidas manualmente con un diluyente de muestra (100 µl de suero con 1 000 µl de diluyente de muestra): de esta dilución, se tomaron 100 µl y se incubaron junto la fase sólida durante 30 minutos. Durante este tiempo, la PCR de la muestra formó el complejo sándwich con el antiligando de la fase solida y el anticuerpo monoclonal de ratón anti-PCR del reactivo. La enzima conjugada con el anticuerpo policlonal de conejo frente a PCR se unió a la PCR de la muestra inmovilizada. La muestra del paciente y el conjugado enzimático no unidos fueron eliminados por lavado y centrifugación. Finalmente, se añadió el sustrato quimioluminiscente a la unidad de reacción que contiene la bola y se generó una señal

proporcional a la cantidad de enzima unida, el cual se cuantificó en un analizador INMULITE. Valores de referencia: < 6,0 mg/dl (15).

Determinación de fibrinógeno (FIBRI)

Se realizó por el método físico-químico (MARTINECK) el cual consistió en un ensayo semiautomatizado, basado en la precipitación de fibrinógeno en el plasma, se empleó un reactivo buffer de fosfato 1,20 mol/l. La cantidad de fibrinógeno precipitado se determinó turbidimétricamente a 510 nm en un espectrofotómetro (Spectronic 20). Los resultados emitidos para ambos grupos fueron reportados en mg/dl, y se tomó como intervalo de referencia valores entre 200 y 400 mg/dl (16).

Determinación de colesterol total (COL-T)

Se añadieron 10 µl del suero de cada paciente en tubos celdas respectivos, posteriormente fueron añadidos 1 000 µl del reactivo de COL-T en cada celda. Esta solución fue incubada por 10 minutos a una temperatura de 37°C. Seguidamente se procedió a la determinación de la concentración de COL-T por método enzimático de colesterol esterasa y colesterol oxidasa. Este proceso se llevó a cabo en dos etapas: en la primera la enzima colesterol esterasa hidroliza a los ésteres de colesterol presentes en el suero, obteniéndose colesterol libre y ácidos grasos libres; en la segunda, la enzima colesterol oxidasa en presencia de oxígeno oxida el colesterol libre a colesterol-3-ona y peróxido de hidrógeno. Posteriormente, en una reacción catalizada por la enzima peroxidasa, la 4-amino-antipirina y el hidroxibenzoato de sodio son oxidados por el peróxido de hidrógeno, lo cual produce una coloración roja de quinoneimina, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol total en la muestra cuando es medida fotocolorimétricamente a 520 nm. Los resultados emitidos por los grupos de estudio fueron reportados en mg/dl y se tomó como intervalo de referencia valores hasta 200 mg/dl (17).

Determinación de triglicéridos (TG)

Se añadieron 10 µl del suero de cada paciente en tubos celdas respectivos, posteriormente fueron añadidos 1 000 µl del reactivo de TG en cada celda. Esta solución fue incubada por 10 minutos a una temperatura de 37°C, y se empleó el método glicerol fosfato oxidasa (GPO), basado en la hidrólisis de los triglicéridos por acción de lipasa microbial, con la consecuente formación de glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por adenosina-5-trifosfato (ATP) en glicerol-3-fosfato (G3P), en una reacción catalizada por la enzima glicerol kinasa (GK). El G3P es oxidado por la GPO a fosfato dihidroxiacetona. En la reacción se produce peróxido de hidrógeno, el cual oxida al cromógeno compuesto de 4-aminoantipirina (4-AAP) y 4-clorofenol, bajo la influencia catalítica de la enzima peroxidasa, para formar una coloración roja de quinoneimina, cuya intensidad de color es proporcional a la concentración de TG en la muestra, cuando es medida a 540 nm. Valores de referencia: ≤ 130 mg/dl (18,19).

Determinación de lipoproteína de alta densidad (HDL-C)

a) Separación de HDL-C: para separar el HDL-C de la muestra de cada paciente se tomaron 500 µl de la muestra y 50 µl del reactivo precipitante y se agregaron en tubos para centrifugar, se agitó inmediatamente en un vortex por 5 seg y se dejó reposar por 5 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se procedió a centrifugar entre 1 000 a 2 000 g, obteniéndose un sobrenadante, del cual se tomaron 50 µl y se agregaron a tubos limpios y secos.

b) Determinación de HDL-C con reactivo de colesterol enzimático: se tomaron 1 000 µl del reactivo de colesterol enzimático y se mezclaron con 50 µl del sobrenadante, luego se procedió a incubar la solución por 10 minutos a 37°C y se analizó por el método enzimático del colesterol esterasa. Valor de referencia: ≥ 35 mg/dl (20).

Determinación de colesterol de muy baja densidad (VLDL-C)

Se realizó según el método indirecto de Rifking, en donde la relación entre TG y

VLDL-C es constante (1:5), lo cual permitió desarrollar la siguiente ecuación:

$$\text{VLDL-C} = \text{TG}/5. \text{ Valores de referencia: } 10\text{-}36 \text{ mg/dl. (21)}$$

Determinación de lipoproteína de baja densidad (LDL-C)

Este parámetro se determinó mediante el método indirecto de Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{COL-T} - \text{TRIGLI}/5 - \text{HDL-C}.$$

Valores de referencia (22): < 110 – 129 mg/dl.

Determinación de velocidad de sedimentación globular (VSG)

La determinación de VSG se realizó mediante el método de Westergreen. Se procedió de la siguiente manera: se enrasó la pipeta de Westergreen hasta la marca cero con la mezcla de 1.6 ml de muestra sanguínea y 0.4 ml de citrato de sodio al 3.8 %. Una vez enrasada la pipeta, ésta se colocó en un soporte especial en dirección vertical. Al cabo de una hora se realizó la primera lectura, la cual se registró en milímetros (mm) tomando en cuenta en el descenso de la columna de eritrocitos el punto de separación entre el paquete globular y el plasma. Luego de transcurrida la hora siguiente, se realizó la segunda lectura de igual manera que la primera, procediendo a calcular el Índice de Katz (IK), para el cual se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{IK} = \frac{\text{Lectura}(1\text{era.hora}) + \frac{\text{Lectura}(2\text{da.hora})}{2}}{2}$$

Valores Normales: Hombres: 15mm/h

Mujeres: 20 mm/h. (23)

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en esta investigación, fueron analizados a través de la prueba t-Student con un nivel de confiabilidad del 95%, a través del programa estadístico SPSS-15, expresado en tablas descriptivas (24, 25, 26, 27).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, mediante las siguientes tablas se describen los datos obtenidos en esta investigación para las variables: COL-T, HDL-C, LDL-C, TG, FIBRI, PCR y VSG.

En la tabla 1 se observa la comparación entre el grupo I y II con respecto al perfil lipídico. En los momento 1 y 2 del tratamiento.

Tabla 1. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide provenientes de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y seis semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANÁLISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|----|----------------------|-------|-------|------|----------------------|-------|-------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t |
| COL-T | 1 | 15 | 200,67 | 39,95 | 10,31 | 0,83 | 242,27 | 55,37 | 14,30 | 0,16 |
| | 2 | | 197,47 | 39,17 | 10,11 | | 216,67 | 39,35 | 10,16 | |
| HDL-C | 1 | | 40,20 | 7,61 | 1,96 | 0,66 | 39,13 | 7,14 | 1,84 | 0,13 |
| | 2 | | 41,40 | 7,05 | 1,82 | | 43,13 | 7,18 | 1,73 | |
| LDL-C | 1 | | 130,93 | 43,50 | 11,23 | 0,90 | 179,27 | 40,99 | 10,58 | 0,03 |
| | 2 | | 132,80 | 34,32 | 8,86 | | 145,80 | 33,18 | 9,48 | |
| TG | 1 | | 114,27 | 23,97 | 6,19 | 0,72 | 151,60 | 43,60 | 11,26 | 0,41 |
| | 2 | | 117,47 | 24,19 | 6,24 | | 138,40 | 42,73 | 10,03 | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student ($< 0,05$), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatinas, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, COL-T: colesterol total, HDL-C: lipoproteínas de alta densidad, LDL-C: lipoproteína de baja densidad, TG: triglicéridos, 1: momento antes de iniciar el tratamiento, 2: seis semanas después de iniciado el tratamiento

Se obtuvieron variaciones en los parámetros analizados COL-T, HDL-C, LDL-C y TG, aún cuando hay mayor variación en el grupo II con respecto al grupo I, estos valores no son estadísticamente significativos a excepción del LDL-C en el grupo II ($t < 0,05$), esto se debe a que las estatinas son fármacos que se caracterizan por aumentar en la superficie celular el número de receptores hepático para el LDL-C, lo que da lugar a un incremento de la absorción y catabolismo del LDL-C. Estudios recientes reportaron que el uso de estatinas reduce el riesgo en pacientes con AR de padecer dislipidemias

conllevarlo a un aporte científico limitado de las propiedades de las estatinas sobre las dislipidemias y los procesos inflamatorios en este tipo de pacientes debido a la mínima cantidad de pacientes en estudio en la investigación (28).

Es posible que la combinación de todos estos factores, demuestre el efecto de las estatinas sobre la incidencia de las enfermedades dislipidémicas en pacientes con AR. Por esta razón, las estatinas son preferibles frente a otros fármacos hipolipimiantes ya que, sus propiedades antiinflamatorias son importantes en las alteraciones cardiovasculares que hoy en día, sigue siendo un factor de riesgo en pacientes con AR (28).

En la tabla 2 se observa la comparación entre el grupo I y II con respecto a las variables FIBRI, PCR, VSG, en los momento 1 y 2 del tratamiento. Obteniéndose diferencias significativas en los parámetros FIBRI, PCR, VSG, en ambos grupos.

Tabla 2. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno (mg/dl), proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y seis semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANÁLISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|-------|----------------------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t |
| FIBRI | 1 | 15 | 306,00 | 53,56 | 13,83 | 0,89 | 321,00 | 44,65 | 11,53 | 0,12 |
| | 2 | | 303,33 | 53,00 | 13,68 | | 297,33 | 36,30 | 9,37 | |
| PCR | 1 | | 4,87 | 0,87 | 0,22 | 0,18 | 5,07 | 0,84 | 0,22 | 0,02 |
| | 2 | | 4,48 | 0,72 | 0,18 | | 4,36 | 0,68 | 0,17 | |
| VSG | 1 | 55,60 | 17,34 | 4,48 | 0,30 | 62,67 | 13,07 | 3,38 | 0,01 | |
| | 2 | 49,53 | 14,55 | 3,76 | | 48,00 | 14,20 | 3,68 | | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student (< 0,05), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatinicos, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, FIBRI: fibrinógeno, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, 1: momento antes de iniciar el tratamiento, 2: seis semanas después de iniciado el tratamiento

En una publicación realizada en el año 2003, se reportó que la atorvastatina redujo

los valores de PCR y VSG, demostrando que las estatinas disminuyen la incidencia de acontecimientos cardiovasculares; por su parte, múltiples investigadores han objetivado que las mismas reducen los valores de PCR en diversas poblaciones, incluyendo aquellos con problemas cardíacos. Otra acción beneficiosa de las estatinas es su acción antitrombótica, siendo ambas independientes del descenso del colesterol, lo que se debe en gran parte, a que la vía del mevalonato produce moléculas involucradas en fenómenos necesarios para el correcto funcionamiento celular, como la isoprenilación de proteínas. La inhibición de esta vía, por las estatinas en las células que intervienen en la fisiopatología de la aterosclerosis interfiere con la progresión de la enfermedad. Basado en esto, se describió que las estatinas son capaces de mejorar procesos en cuya patogenia está presente la inflamación como es el caso de la AR (29).

En la tabla 3 se observa la comparación entre el grupo I y II con respecto al perfil lipídico, en el momento (2) y (3) de haber iniciado el tratamiento. Se obtuvieron variaciones en los parámetros analizados como COL-T, HDL-C, LDL-C y TG.

Tabla 3. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, a las seis y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANÁLISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|--------|----------------------|-------|-------|--------|----------------------|-------|-------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | T |
| COL-T | 2 | 15 | 197,47 | 39,17 | 10,11 | 0,87 | 216,67 | 39,35 | 10,16 | 0,14 |
| | 3 | | 195,00 | 37,18 | 9,60 | | 196,07 | 33,88 | 8,75 | |
| HDL-C | 2 | | 41,40 | 7,06 | 1,96 | 0,12 | 43,13 | 6,71 | 1,73 | 0,22 |
| | 3 | | 45,33 | 6,20 | 1,60 | | 46,33 | 7,18 | 1,85 | |
| LDL-C | 2 | | 132,80 | 34,32 | 11,23 | 0,75 | 145,80 | 36,73 | 9,48 | 0,17 |
| | 3 | | 128,80 | 32,51 | 8,39 | | 125,07 | 33,18 | 8,56 | |
| TG | 2 | 117,47 | 24,19 | 6,24 | 0,32 | 138,40 | 42,73 | 11,03 | 0,34 | |
| | 3 | 108,00 | 26,80 | 6,92 | | 123,40 | 41,80 | 10,80 | | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student (< 0,05), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatinicos, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, COL-T: colesterol total, HDL-C: lipoproteínas de alta densidad, LDL-C: lipoproteína de baja densidad, TG: triglicéridos, 2: seis semanas después de iniciado el tratamiento, 3: doce semanas después de iniciado el tratamiento

Pese a haber mayor variación en el grupo II con respecto al grupo I, estos valores no son estadísticamente significativos. No obstante, se observa en el grupo II la eficacia de la terapia hipolipemiente en función del colesterol, mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Para el año 2003, se publicó que el fármaco pravastatina presentó una marcada reducción de la aterosclerosis, debido al aumento de la adiponectina, citoquina derivada del tejido adiposo. Una explicación a este fenómeno, podría ser que la pravastatina disminuye la interleucina6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral (TNF_α), lo que revela una disminución de la lipólisis en los tejidos (30).

En la tabla 4 se observar la comparación entre el grupo I y II con respecto a las variables FIBRI, PCR, VSG, en el momento (2) y (3) de haber iniciado el tratamiento. Se obtuvieron variaciones en los parámetros FIBRI, PCR, VSG, en ambos grupos, siendo estadísticamente significativos en el grupo II.

Tabla 4. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno(mg/dl) , proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, a las seis y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANALISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|-------|----------------------|-------|-------|-------|----------------------|--------|------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t |
| FIBRI | 2 | 15 | 303,33 | 53,00 | 13,69 | 0,17 | 297,33 | 297,33 | 9,37 | 0,02 |
| | 3 | | 276,67 | 50,80 | 13,12 | | 264,33 | 264,33 | 8,88 | |
| PCR | 2 | | 4,48 | 0,72 | 0,19 | 0,11 | 4,36 | 4,36 | 1,75 | 0,00 |
| | 3 | | 4,05 | 0,70 | 0,18 | | 3,59 | 3,59 | 1,16 | |
| VSG | 2 | 49,53 | 14,55 | 3,76 | 0,46 | 48,00 | 48,00 | 3,67 | 0,03 | |
| | 3 | 45,53 | 14,48 | 3,74 | | 37,07 | 37,07 | 3,27 | | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student (< 0,05), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatínicos, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, FIBRI: fibrinógeno, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular 2: seis semanas después de iniciado el tratamiento, 3: doce semanas después de iniciado el tratamiento

Se demuestra el poder antiinflamatorio de estos fármacos con respeto a los no modificadores de la enfermedad. Estos resultados, coinciden por los encontrados en un

estudio realizado el año 2008, donde participaron 116 pacientes con alteración vascular tratados con atorvastatina en un periodo de seis meses, encontrándose una notable variación de la PCR y VSG, así como una significativa mejora en la vasodilatación endotelial y en la evolución de la enfermedad vascular(31).

En la tabla 5 se observa la comparación entre el grupo I y II con respecto al perfil lipídico, en el momento 1 y 3 del tratamiento.

Tabla 5. Medidas de la concentración sérica del perfil lipídico (mg/dl) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANÁLISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|--------|----------------------|-------|-------|--------|----------------------|-------|-------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t |
| COL-T | 1 | 15 | 200,67 | 39,95 | 10,31 | 0,69 | 242,27 | 55,37 | 14,30 | 0,01 |
| | 3 | | 195,00 | 37,18 | 9,60 | | 196,07 | 33,88 | 8,75 | |
| HDL-C | 1 | | 40,20 | 7,61 | 1,96 | 0,52 | 39,13 | 7,14 | 1,84 | 0,01 |
| | 3 | | 45,33 | 6,20 | 1,60 | | 46,33 | 7,18 | 1,85 | |
| LDL-C | 1 | | 130,93 | 43,50 | 11,23 | 0,88 | 179,27 | 40,98 | 10,58 | 0,00 |
| | 3 | | 128,80 | 32,51 | 8,39 | | 125,07 | 33,18 | 8,56 | |
| TG | 1 | 114,27 | 23,97 | 6,19 | 0,51 | 151,60 | 43,60 | 11,25 | 0,08 | |
| | 3 | 108,00 | 26,80 | 6,92 | | 123,40 | 41,80 | 10,80 | | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student (< 0,05), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatínicos, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, COL-T: colesterol total, HDL-C: lipoproteínas de alta densidad, LDL-C: lipoproteína de baja densidad, TG: triglicéridos, 1: momento antes de iniciar el tratamiento, 3: doce semanas después de iniciado el tratamiento

Se obtuvieron diferencias significativas para los parámetros COL-T, HDL-C, LDL-C y TG en ambos grupos, siendo estadísticamente significativas las variaciones obtenidas en el grupo II, a excepción de la variable TG, que fue estadísticamente no significativa ($t > 0,05$). Estudios similares realizados en el año 2004 reportaron que, en una población de 58 pacientes que consumieron atorvastatinas junto a su tratamiento habitual, presentaron un efecto antiinflamatorio modesto, pero clínicamente aparente, y tras seis meses de uso de las estatinas los pacientes mejoraron su sintomatología en

comparación al grupo de pacientes que tomó fármacos no estatinas. Pese a la pequeña muestra de participantes y el corto periodo de tiempo de estudio, los hallazgos pudieron sustentar el uso de atorvastatinas y presumiblemente de otras estatinas en la prevención de enfermedades cardiovasculares en individuos con AR. No obstante, se considera la necesidad de realizar más estudios con el propósito de determinar los efectos del uso de estatinas a largo plazo, y cómo las distintas estatinas afectan al sistema inmune (32).

En la tabla 6 se observa la comparación entre el grupo I y II con respecto a las variables FIBRI, PCR, VSG, en el momento 1 y 3 del tratamiento.

Tabla 6. Medidas de la concentración sérica de fibrinógeno (mg/dl), proteína C reactiva (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) en pacientes con artritis reumatoide proveniente de la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, al momento inicial y doce semanas después de haber iniciado el tratamiento.

| ANÁLISIS | TOMA | N | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | |
|----------|------|----|----------------------|-------|-------|------|----------------------|-------|-------|------|
| | | | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t | \bar{X} (mg/dl) | DS | ETX | t |
| FIBRI | 1 | 15 | 306,00 | 53,56 | 13,83 | 0,14 | 321,00 | 44,65 | 11,53 | 0,00 |
| | 3 | | 276,00 | 50,80 | 13,12 | | 264,33 | 34,38 | 8,88 | |
| PCR | 1 | | 4,87 | 0,87 | 0,22 | 0,01 | 5,07 | 0,84 | 0,22 | 0,00 |
| | 3 | | 4,05 | 0,70 | 0,18 | | 3,59 | 0,63 | 0,16 | |
| VSG | 1 | | 55,60 | 17,33 | 4,48 | 0,09 | 62,67 | 13,07 | 3,38 | 0,00 |
| | 3 | | 45,53 | 14,48 | 3,74 | | 37,07 | 12,67 | 3,27 | |

N: número de pacientes, \bar{X} : promedio de los niveles séricos (mg/dl), DS: desviación estándar, ETX: error típico de la media, t: test de student ($< 0,05$), GRUPO I: pacientes que ingieren fármacos no estatinicos, GRUPO II: pacientes que ingieren estatinas, FIBRI: fibrinógeno, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, 1: momento antes de iniciar el tratamiento, 3: doce semanas después de iniciado el tratamiento.

Se obtuvieron diferencias en los parámetros FIBRI, PCR, VSG en ambos grupos, siendo estadísticamente significativas ($t < 0,05$) todas las variables en el grupo II, mientras que en el grupo I sólo arrojó diferencias significativas la PCR ($t < 0,05$). Estos resultados coinciden con un estudio realizado en el año 2008, donde se reportó que un grupo de pacientes con AR después de haber estado en tratamiento durante 5 meses con atorvastatina, presentó una mejoría notable en la función endotelial y la reducción

evolutiva de la enfermedad, notándose por una disminución del perfil clínico en los pacientes con dicha patología (33).

Basándose en las tablas antes descritas, y considerando las limitaciones en términos de población susceptible a ser incluida en la investigación y el tiempo requerido para la misma, se puede inferir que el uso de estatinas podría considerarse una alternativa en el tratamiento de pacientes con AR, debido a la capacidad que tienen las estatinas para disminuir y controlar la sintomatología en estos pacientes, optimizando la calidad de vida de los mismos.

CONCLUSIONES

Los fármacos no modificadores de la enfermedad disminuyeron los valores séricos de la proteína C reactiva en los pacientes.

Las estatinas disminuyeron los valores séricos en todos los parámetros estudiados, excepto el HDL donde se observó un aumento.

Las estatinas disminuyen la respuesta inflamatoria y retrasan el daño articular en pacientes con AR.

Las estatinas pueden ser terapéuticamente útiles en la preservación de las estructuras periarticulares en pacientes con AR.

RECOMENDACIONES

Las estatinas deben considerarse como fármacos idóneos para retrasar la evolución de la enfermedad reumatoidea.

La administración de estatinas debe incluir vigilancia médica y de laboratorio adecuada, ya que la suspensión de las mismas podría reactivar la enfermedad, debido a que es un fármaco que se administra por un periodo dependiente al deterioro de cada paciente.

Utilizar una población mayor de pacientes diagnosticados con AR, que consuman estatinas por un periodo mayor de tres meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. James Ó Dell, M. 1987. Artritis reumatoidea. Secretos de la reumatología, 19: 113 – 124.
2. Colaboradores de medline plus. 2008. Enciclopedia médica: artritis reumatoidea. <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/00043.htm>.> (1 de julio 2008).
3. Barnes, C. y Curry, H. 1997. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid. Artrit. Ann. Rheum. Dis., 26: 2.
4. Walter, S. y Rudol, E. 1997. Artritis reumatoidea: manifestaciones orgánicas y complicaciones. Editorial reverti, S. A. Barcelona, España.
5. Hurd, E. 1979. Extra articular manifestaciones of rheumatoid arthritis. Semi. Arthritis Rheum., 8: 151 – 154.
6. Ellman, P y Ball, R. 1998. Rheumatoid disease with joint and pulmonary y manifestations. Brit. Med. J., 20: 1060 - 1062
7. Pincus, T. 1995. Deterioro en la calidad de vida en los pacientes con artritis reumatoide. Primera edición. McGraw-Hill. Madrid.
8. Cooper, R. 2000. Enfermedades y afecciones producidas por la artritis reumatoide. Ediciones de la biblioteca. Buenos Aires. Argentina.
9. Felson, D. y Anderson, J. 1993. The American collage of rheumatology. Artrit Rheum., 36 : 729
10. Hunder, A. y Bruch, T. 1997. Treatment of rheumatoid arthritis. Bull. Rheum. Dis., 32: 828- 832.
11. Blanco, L.; Martin, J.; Gomez, A. y Egado, J. 2004. Propiedades Anti- inflamatorias e inmunomoduladores de las estatinas. Nefrología, 24: 48 – 49.
12. Knopp, R. 1999. Drug treatment of lipid disorders. N. Engl. J. Med., 7: 498 – 511.
13. Evans, M.; Roberts, A.; Davies, S. y Rees, A. 2004. Medical lipid- regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. Drugs, 11: 1181 – 1196.
14. Colaboradores de vademecum. 2008. Atorvastatina. <http://www.Iqb.es/cbasica/farma/farma04/a_057.htm> (03/07/08).

15. Manual de INMULITE 1000 high sensitive CPR. 2003. Diagnostic products corporation. Los Ángeles, USA.
16. Fragachan, L. 1984. Manual de coagulación y hemostasia. Cuarta edición. UCV. Caracas.
17. Kaplan, L. y Pesce, A. 1991. Química clínica. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires.
18. Nagele, U. y Hagele, E.1984. Selected methods of clinical chemistry y for the small clinical laboratory. J. Clin. Chem., 22: 165 –174.
19. Freedman, D.; Dietz, W.; Srinivasan, S. y Berenson,G. 1999. The relation of overweighth to cardiovascular risk factors among children and adolecents: the bogalusa heart study. Pediatrics, 103: 1175 – 1182.
20. Bauer, J.1986. Análisis Clínico. Métodos e interpretación. Editorial reverté, S.A. Barcelona.
21. Bernard, J. 1993. Diagnósticos y tratamientos clínicos por el laboratorio. Novena edición. Ediciones científicas y técnicas, S.A. Barcelona.
22. Duhagon, P.; Falero, P.; Farrés, Y.; Gambetta, J.; Gutiérrez, G.; Koncke, F.; Mendez, V.; Montano, A.; Olivera, R.; Pacchioti, C.; Pardo, L.; Protasio, A.; Pérez, F.; Rampa, C.; Rios, L.; Santriano, R. y Tabarez, A. 2005. Promoción de la salud cardiovascular en la infancia. Arch. Pediatr. Uruguayos., 76: 51– 58.
23. Henry, J. 1993. Diagnostico y tratamiento clínico por el laboratorio. Novena edición. Ediciones científicas y técnicas. México.1509.
24. Hernández, R.; Fernandez, C. y Batipta. P. 2007. Metodología de la investigación. Segunda edición. Editorial McGraw Hill. México. México.
25. Solkal, R. y Rohlf, F. J. 1979. Introducción a la bioestadística. Editorial reverté, Madrid.
26. Zar, J. H. 1984. Biostatistical analysis. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana. New Jersey.
27. Argimon, J. y Jiménez, J. 2000. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Segunda edición. Editorial Harcourt, S.A. Barcelona, España.
28. Jick, S.; Choi, H.; Li, L.; McInnes, I. y Sattar, N. 2008. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 10: 1136.

29. McCarty, M. 2003. Reduction of serum C-reactive protein by statin therapy may reflect decreased isoprenylation of Rac-1, a mediator of the IL6 signal transduction pathway. Med. Hypotheses, 60: 634- 639.
30. Abud, C.; De la Fuente, H.; Cuevas, E.; Baranda, L.; Cruz, J. y Gonzalez, R. 2003. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. Lupus, 12: 607- 611.
31. Takagi, T.; Matsuda, M.; Abe, M. y Kobayashi, H. 2008. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. Atherosclerosis, 196 : 114-121.
32. Matey, P. 2004. Disfuncion endothelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias. Rev. Española. Cardiol., 57: 903-905.
33. Watts, G. 2008. What happened to the polypill. BMJ., 326: 1822.

ANEXOS

Anexo 1

CARTA DE COMPROMISO

Bajo la coordinación del Dr. Eduardo Puertas Abreu, profesor de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el proyecto de investigación intitulado “EFECTO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA, CUMANA-ESTADO SUCRE ”

El objetivo de este trabajo de investigación es: Cuantificar el efecto de estatinas en reactantes de fase aguda en pacientes con Artritis reumatoidea activa, que no estén ingiriendo fármacos modificadores (FAMES) de la enfermedad, que asisten a la consulta externa de reumatología SAHUAPA, cumana- Estado Sucre

Yo: _____

C.I : _____ Nacionalidad: _____

Estado Civil: _____ Domiciliado en: _____

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

Haber sido informado (a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigación de este proyecto de todos los aspectos relacionados con el trabajo de investigación titulado: “EFECTO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA, CUMANA-ESTADO SUCRE ”

Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es, Cuantificar el efecto de estatinas en reactantes de fase aguda en pacientes con Artritis reumatoidea activa, que no estén ingiriendo fármacos modificadores (FAMES) de la enfermedad.

1. Conocer bien el Protocolo Experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera

voluntaria una muestra de sangre de 10 ml, la cual se me obtendrá mediante punción venosa previa asepsia y antisepsia de la región anterior del antebrazo por una persona capacitada y autorizada.

2. Que la muestra sanguínea que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para determinar la proteína C reactiva, perfil lipídico, velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno.
3. Que el equipo de personas que realiza esta investigación me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el trabajo antes mencionado.
4. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
5. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo alguno para mi salud.
6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo de la investigación con quienes me puedo comunicar por el teléfono 0414 7777639 con la Br. Rosalyd del Valle Arias.
7. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendido recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que pueda producirse en el referido Proyecto de investigación.

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en las muestras de sangre que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Nombre y Apellido: _____

C.I: _____

Lugar: _____

Fecha: _____

Firma del voluntario: _____

HOJA DE METADATOS

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

| | |
|------------------|--|
| Título | Efecto de las Estatinas En Pacientes Con Artritis Reumatoidea Activa. Cumaná, Estado Sucre. |
| Subtítulo | |

Autor(es)

| Apellidos y Nombres | Código CVLAC / e-mail | |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| ARIAS R. ROSALYD DEL V. | CVLAC | 15 788 246 |
| | e-mail | Lachili2405@hotmail.com |
| | e-mail | |
| | CVLAC | |
| | e-mail | |
| | e-mail | |
| | CVLAC | |
| | e-mail | |
| | e-mail | |
| | CVLAC | |
| | e-mail | |
| | e-mail | |

Palabras o frases claves:

| |
|--------------------------------------|
| Colesterol, perfil lipidico,artritis |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

| Área | Subárea |
|----------|-------------|
| Ciencias | Bioanálisis |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Resumen (abstract):

Las estatinas se consideran fármacos de vital importancia, debido a que producen un alivio sintomático del dolor y una disminución del proceso inflamatorio en pacientes con artritis reumatoidea (AR), por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo: evaluar los efectos de las estatinas en pacientes con AR, que asistieron a la consulta externa de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante el período mayo - julio del año 2009, sin distinción de edad, raza o sexo, y que previamente no hayan ingerido fármacos que pudiesen interferir en el estudio. Se estudiaron 30 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos. Los pacientes del grupo I fueron sometidos a tratamientos antiinflamatorios no modificadores de la enfermedad, mientras que a los pacientes del grupo II se les suministraron estatinas. La recolección del material a estudiar consistió en tomar 3 muestras sanguíneas a los integrantes de ambos grupos de la siguiente forma: primera toma antes de iniciar el tratamiento y la segunda y tercera toma a la 6^{ta} y 12^{ava} semana del inicio del tratamiento respectivamente. Asimismo, se analizaron: velocidad de sedimentación globular (VSG), colesterol total (COL-T), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), triglicéridos (TG), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno (FIBRI), con el propósito de monitorear la evolución de los pacientes. Los resultados fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS-15, con un nivel de significación del 95%, obteniéndose en el grupo I cambios en las variables de estudios estadísticamente no significativas, exceptuando PCR, donde se observó una disminución significativa a las doce semanas del tratamiento no estatinas. Sin embargo, el grupo II presentó variaciones desde el inicio del estudio; estadísticamente estos cambios comienzan a ser significativos desde la sexta semana, donde se observaron variaciones notables en los parámetros estudiados, tales como: HDL-C, LDL-C, FIBRI, PCR y VSG, con estos resultados podemos concluir que el uso de estatinas resulta efectivo en el tratamiento en pacientes con AR.

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

Contribuidores:

| Apellidos y Nombres | ROL / Código CVLAC / e-mail | |
|---------------------|-----------------------------|--|
| EDUARDO PUERTAS | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 4 683 636 |
| | e-mail | puertasmd@gmail.com |
| | e-mail | jpuertas@udo.edu.ve |
| HENRY DE FREITAS | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 3 660 003 |
| | e-mail | hendef@hotmail.com |
| | e-mail | |
| WILLIAM VELÁSQUEZ | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/> |
| | CVLAC | 9 278 206 |
| | e-mail | wjvelasquezs@yahoo.es |
| | e-mail | |
| | ROL | CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/> |
| | CVLAC | |
| | e-mail | |
| | e-mail | |

Fecha de discusión y aprobación:

| Año | Mes | Día |
|------|-----|-----|
| 2010 | 06 | 08 |

Lenguaje: Spa

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

Archivo(s):

| Nombre de archivo | Tipo MIME |
|-------------------|------------------|
| Tesis_RVAR | Application/word |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Alcance:

Espacial : Universal (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciatura en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura

Área de Estudio: Bioanálisis

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

Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre.

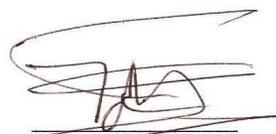
Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/5

Derechos:

Los autores garantizamos en forma permanente a la Universidad de Oriente el derecho de difundir por cualquier medio el resumen de este trabajo de investigación. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales y comerciales.



Autor
Arias. Rosalyd del Valle



Asesor
Eduardo Puertas



Jurado
Henry De Freitas



Jurado
William Velásquez

POR LA COMISION DE TESIS:



