



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

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE, ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO
ANTIRREUMÁTICO, CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

MARÍA CAROLINA VARGAS RAMÍREZ

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

CUMANÁ, 2013

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE, ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO
ANTIRREUMÁTICO, CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

Prof. Eduardo Puertas A.
Asesor

Prof. Miguel Campos

Dr. Francisco Marín

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
LISTA DE TABLAS	iii
RESUMEN	iv
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	6
Muestra Poblacional	6
Obtención, preparación y almacenamiento de muestras	6
Determinación de hemoglobina (Hb)	7
Determinación de velocidad de sedimentación globular (VSG)	8
Determinación de fibrinógeno	8
Determinación de folato y ferritina	8
Determinación de hierro	9
Análisis estadístico	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXO	23
APÉNDICE	24
HOJAS DE METADATOS	28

DEDICATORIA

A

Dios Todopoderoso, por haberme permitido estar en este mundo y por darme salud, fortaleza, ánimo, paciencia y sabiduría para culminar esta meta tan anhelada.

Mis padres, Hermenegildo y Luisa, sin su amor, paciencia y ayuda no hubiese sido fácil obtener ninguno de mis logros. Gracias por el apoyo incondicional.

Mi esposo, Antonio, mi pilar, mi apoyo y mi compañero en este largo camino. Gracias amor.

La princesa de la casa, mi hija, María Gabriela, quien en todo momento me dio el motivo para seguir adelante y ser para ella su ejemplo de lucha.

Mis amigos (as): Meribeth, Nevis y Fernanda. Gracias por regalarme su amistad y amor incondicional.

La familia Vargas Ramírez, por estar pendiente de mí en todo momento.

AGRADECIMIENTO

A

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

El Dr. 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.

La Profa. Elsa Salazar, quien siempre estuvo dispuesta a brindarme su ayuda para culminar tan anhelado objetivo.

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

El Lcdo. Cesar Millán y Oswaldo Tovar, por su excepcional amistad e incondicional apoyo en el desarrollo de esta investigación y en mi formación profesional.

La Lcda. Luz Mujica, por sus valiosas orientaciones.

Todo el personal de la unidad de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá”.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características, según el sexo y la edad de pacientes con artritis reumatoide provenientes de la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” de Cumaná, estado Sucre.....	10
Tabla 2. Concentración promedio de hemoglobina (g/dl) e hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) 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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.	11
Tabla 3. Concentración sérica promedio de fibrinógeno (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) 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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.....	12
Tabla 4. Concentración sérica promedio de folato (ng/dl) y ferritina (ng/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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.	14

RESUMEN

Con el propósito de evaluar parámetros hematológicos y bioquímicos en pacientes con artritis reumatoide (AR), antes y después de un tratamiento antirreumático, en Cumaná, estado Sucre, se determinaron los niveles de hemoglobina (Hb), hierro sérico, fibrinógeno (Fg) velocidad de sedimentación globular (VSG), folato y ferritina a un grupo de 30 pacientes, de uno u otro sexo, con diagnóstico de la citada patología, al inicio del estudio y luego de veinticuatro semanas de terapia con fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad (FARMEs), atendidos en la consulta de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” de Cumaná, estado Sucre. Siguiendo lineamientos de ética médica, cada paciente firmó, de forma voluntaria, un consentimiento válido previo a la toma de muestra sanguínea. A los datos obtenidos se les aplicó la prueba *t*-Student para evaluar diferencias estadísticas entre los promedios de las variables determinadas previo al tratamiento y a las veinticuatro semanas de aplicado éste. Los resultados muestran que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los promedios de las variables determinadas antes (Hb: $\bar{x} = 11,68 \pm 1,39$; hierro: $\bar{x} = 69,43 \pm 26,18$; Fg: $\bar{x} = 354,20 \pm 84,47$; VSG: $\bar{x} = 45,77 \pm 15,33$; ferritina: $\bar{x} = 142,70 \pm 72,84$) con respecto a los obtenidos a las veinticuatro semanas de iniciado el tratamiento antirreumático (Hb: $\bar{x} = 12,83 \pm 1,49$; hierro: $\bar{x} = 84,83 \pm 39,77$; Fg: $\bar{x} = 336,90 \pm 91,09$; VSG: $\bar{x} = 25,43 \pm 18,32$; ferritina: $\bar{x} = 109,65 \pm 76,38$); mientras que, el promedio del folato determinado antes de iniciar el tratamiento ($\bar{x} = 10,72 \pm 5,56$) no exhibió diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con respecto al determinado veinticuatro semanas después ($\bar{x} = 11,54 \pm 7,01$). La Hb y el hierro sérico se incrementaron significativamente, mientras que los reactantes de fase aguda (Fg, VSG y ferritina) disminuyeron de manera significativa. Estos hallazgos demuestran que la terapia antirreumática aplicada mejoró los parámetros hematológicos, así como los indicadores inflamatorios, por lo que influyó de forma positiva en la salud de los pacientes evaluados.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación inespecífica y generalmente simétrica de las articulaciones que, en la gran mayoría de los pacientes, evoluciona hacia la destrucción de las mismas con degradación del cartílago, membrana sinovial y tejido muscular. En la etiología de la AR participan agentes extraños, los cuales ponen en marcha la respuesta inmunológica en un huésped susceptible; estos agentes pueden ser bacterianos, víricos o de otra naturaleza (Ministerio de Salud, 2007; Gutiérrez y cols., 2008).

Aproximadamente del 1 al 2% de la población mundial está afectada por AR, siendo las mujeres tres veces más propensas a la enfermedad, ésto puede deberse a la influencia de los estrógenos. La aparición suele ocurrir entre los 40 y 50 años de edad, sin embargo, puede aparecer a cualquier edad (Rodés y cols., 2002; Bennani y cols., 2005).

En su evolución, aparecen síntomas como rigidez, dolor, tumefacción, enrojecimiento, aumento de la temperatura (calor), hinchazón de las articulaciones (durante los brotes agudos especialmente) y limitaciones en el movimiento articular de las partes blandas de las articulaciones afectadas. La rigidez matutina, es el bloqueo o rigidez de una o más articulaciones al despertarse por la mañana. Su duración suele ser igual o mayor a una hora y mejora con la actividad. Esta sintomatología es de distribución simétrica, durante las primeras semanas, o incluso a meses de evolución de la enfermedad, las articulaciones afectadas generalmente comienzan por las manos y pies. Suelen dañarse las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas y metatarsofalángicas, posteriormente se afectan otras articulaciones como hombros, tobillos, rodillas y columna cervical (Ritchie y Boyle, 1993; Tierney y cols., 1999; Smith y Haynes, 2002).

La AR no sólo afecta las estructuras articulares y periarticulares, sino que también compromete diversos órganos del cuerpo tales como pulmones, corazón, ojos, hígado, músculo, huesos, entre otros (Ellman y Ball, 1998; Bennani y cols., 2005).

La AR puede provocar anemia normocítica, hipocrómica: manifestación extra articular más frecuente, la cual se debe a pérdidas crónicas por vía intestinal, niveles bajos de hierro, absorción deficiente, deficiencia de vitamina B₁₂ o deficiencia de ácido fólico y eritropoyesis alterada, hemólisis o reacciones adversas frente a los medicamentos antirreumáticos (Vreugdenhil y cols., 1990; Skopouli y cols., 2000).

Los factores involucrados en la patogénesis de la anemia son: eritropoyesis ineficaz, interleuquina I, síntesis de eritropoyetina disminuida y/o respuesta disminuida a la eritropoyetina por médula ósea (Noe y cols., 1995; Fitzimons y Brock, 2001; Forrellat y Fernández, 2002).

El hierro, es un elemento esencial en la síntesis de hemoglobina y en el transporte de electrones para el metabolismo celular, la síntesis de ADN y otras reacciones vitales (Fuentes y cols., 2002). La cantidad total de hierro corporal está cercana a los 4 gramos, de los cuales 1/3 se almacena en el hígado en forma de ferritina y el resto es utilizado para cumplir las funciones vitales (Guyton, 1994). La pérdida diaria de hierro es de aproximadamente 1 mg para adultos y niños, siendo el doble en las mujeres en etapa menstrual y mucho mayor en embarazadas (Molina y cols., 1997). La ferropenia se presenta entonces, como resultado de pérdidas sanguíneas ya sea por menstruación o hemorragias intestinales, estados de mala absorción intestinal, entre otros casos patológicos que involucran pérdidas de hierro (Montilva y Padrón, 2000).

La anemia comienza siendo normocítica normocrómica, pero en estado avanzado termina siendo microcítica e hipocrómica, y ésto puede deberse a que la pérdida de dicho mineral supera el aporte adecuado en el organismo para la síntesis normal de hemoglobina y mioglobina (Reboso, 1997). Inicialmente, el organismo utiliza el hierro que se encuentra almacenado, lo cual trae como consecuencia una disminución de ferritina sérica; si tal situación persiste, desciende entonces los valores de hierro sérico y finalmente los niveles de hemoglobina y hematocrito; siendo ésta la etapa más severa de la deficiencia de hierro (Garzón y cols., 2000).

La anemia se desarrolla lenta y no progresivamente dentro del primer mes de iniciada la enfermedad y se correlaciona estrechamente con la velocidad de sedimentación globular (VSG) como marcador de actividad de ésta. La anemia típica de la enfermedad crónica, detectada en AR, no responde al hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂; en contraste, los corticosteroides al suprimir la actividad de la enfermedad, parece que rápidamente movilizan los depósitos de hierro, produciendo un aumento de la hematopoyesis y, por ende, en la concentración de hemoglobina (Wordsworth, 1996; Tapinos y cols., 1999; Gutiérrez y cols., 2008).

La hepcidina (HEPC) es una hormona peptídica producida por el hígado, que parece ser el regulador central del metabolismo del hierro en humanos y otros mamíferos. Fue descrita por primera vez como “liver-expressed antimicrobial peptide 1 (LEAP-1)” en el año 2000, y un año más tarde se correlacionó con el metabolismo del hierro junto a otros genes y proteínas, ya como HEPC, hasta que recientemente se le ha dado un valor de primer orden en la homeostasis del hierro, lo que ha permitido definir la sobrecarga de hierro por su déficit y la anemia inflamatoria por su exceso (Krause y cols., 2000; Pigeon y cols., 2001; Loreal y Brissot, 2003; Nicolas y cols., 2003).

La síntesis de HEPC por los hepatocitos se inicia tras la liberación de citoquinas en los sinusoides hepáticos activados por microorganismos y/o saturación elevada de transferrina (Ganz, 2003). La HEPC en sangre inhibe la absorción de hierro en el duodeno y su liberación por los macrófagos; su eliminación urinaria está aumentada en pacientes con sobrecarga de hierro, infecciones y enfermedades inflamatorias y se correlaciona con niveles séricos de ferritina que dispone de los mismos estímulos patogénicos: la inflamación y la sobrecarga de hierro (Lee y cols., 2001; Ganz, 2003).

La anemia inflamatoria, ligada a enfermedades crónicas, es la segunda causa de anemia tras la debida a pérdidas de hierro; es consecuencia de la activación de citoquinas que median la respuesta inflamatoria e inmune y se caracteriza por la disminución de la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis (Weinstein y cols., 2002; Dallalio y cols.,

2003). Recientemente, se ha descrito a la HEPC humana como un reactante de fase aguda tipo II, mediador de la anemia inflamatoria y de la inmunidad innata (Ganz, 2003; Nemeth y cols., 2003).

Otros parámetros hematológicos que pueden alterarse en la AR son el fibrinógeno y la VSG. El fibrinógeno es una glicoproteína circulante con elevada masa molecular sintetizada principalmente en el hígado y que tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria. Es reconocido como componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una injuria vascular o tisular, sirviendo como sustrato cuando por la acción de la trombina, produce los fragmentos solubles de fibrina, principales componentes del trombo hemostático. Es considerado un marcador sistémico de la fase aguda, pudiendo aumentar su síntesis hepática en 4 veces en presencia de inflamación e infección. Como factor de la coagulación, el fibrinógeno es un precursor de la fibrina; participa en procesos de inflamación, aterogénesis, trombogénesis y aumenta la degranulación de las plaquetas en respuesta al difosfato de adenosina (Becker, 1996).

La VSG es un examen de laboratorio simple y económico. Mide la distancia que los eritrocitos sedimentan en una hora en una columna vertical de sangre anticoagulada bajo la influencia de la gravedad (Guyton, 1997). Este parámetro es un marcador no específico que se utiliza en la práctica clínica para detectar la inflamación aguda, y como marcador de la respuesta al tratamiento (González y Molina, 2010).

Existen varias opciones de tratamiento para la artritis reumatoide. Los analgésicos y medicamentos antiinflamatorios (AINES), así como los esteroides son indicados en pacientes con AR para suprimir los síntomas, mientras que existen fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) que a menudo se requieren con el fin de inhibir o detener el proceso inmunitario de base, prevenir daños a largo plazo y mejorar el desenlace de la enfermedad (Suárez y cols., 2003; Olsen y Stein, 2004; Quesada y García, 2004; Rodríguez y cols., 2006).

Los FARMES se clasifican en dos tipos, no biológicos y biológicos (anexo 1). La mayor parte de los FARMES no biológicos no se han desarrollado para el tratamiento específico de la AR y su uso en esta enfermedad ha sido empírico. Se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmunológico con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. Los FARMES biológicos se tratan de anticuerpos (humanos, humanizados o quiméricos) o proteínas de fusión con una acción determinada sobre una diana específica promoviendo el bloqueo de una molécula, de su receptor o la lisis de un subgrupo celular. En líneas generales, todos los FARMES han demostrado ser más eficaces que el placebo en los ensayos clínicos y más o menos similares entre sí (Hernández y Martínez, 2009).

A nivel local no se han realizado estudios relacionados con los efectos de estas terapias en pacientes con AR. Por lo que, basados en estas premisas, surgió el interés de investigar el efecto que tienen los FARMES sobre los parámetros hematológicos y algunos indicadores de inflamación en pacientes con AR de Cumaná, estado Sucre, a fin de indagar la eficacia de estos tratamientos en mejorar el perfil hemático y sintomatológico de esa patología, de modo que los resultados de esta evaluación constituyan un aporte importante para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Por lo antes expuesto, se planteó el objetivo general del estudio: evaluar parámetros hematológicos: Hemoglobina y velocidad de sedimentación Globular, y parámetros bioquímicos: hierro sérico, folato, ferritina y fibrinógeno en pacientes con artritis reumatoide, antes y después del inicio del tratamiento antirreumático.

METODOLOGÍA

Muestra Poblacional

La presente es una investigación de tipo prospectivo a doble ciego, en la cual la muestra poblacional estuvo constituida por 30 pacientes, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 21 y 76 años, que acudieron por primera vez, para el diagnóstico de AR, a la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” (HUAPA) de Cumaná, estado Sucre, entre los meses de febrero hasta julio del 2011.

Se le solicitó a cada individuo firmar voluntariamente un consentimiento (apéndice 1), a fin de cumplir con las normas de ética para estudios en humanos establecidas en la declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial (2000). A esta población de pacientes se les determinó los parámetros hematológicos: hemoglobina, VSG y bioquímicos: hierro, fibrinógeno, folato y ferritina en lapsos de tiempos distintos distribuidos de la siguiente manera: la primera determinación se realizó al momento del paciente acudir por primera vez a la consulta y antes de comenzar alguna terapia medicamentosa, y la segunda determinación se realizó a las veinticuatro semanas de haber iniciado tratamiento para la AR. Los datos de los pacientes, de interés para el estudio, se tomaron a través de una encuesta clínico-epidemiológica y de revisión de historias médicas (apéndice 2).

Se excluyeron del estudio a los pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria conocida, mieloma múltiple, leucemia, linfomas, patologías relacionadas con variación de fibrinógeno o pacientes tratados con drogas que afectan al fibrinógeno.

Obtención, preparación y almacenamiento de muestras

A cada paciente se le extrajeron 10 ml de sangre venosa, en ayunas y con previa

antisepsia de la zona a punzar, con jeringas estériles. Cada muestra de sangre obtenida se distribuyó en cuatro tubos, uno que contenía anticoagulante, sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA- Na_2) al 10,00%, para determinar hemoglobina; otros dos tubos que contenían citrato de sodio al 3,80%, cada uno, en proporciones diferentes para cuantificar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y fibrinógeno, respectivamente, y un tubo seco que luego fue centrifugado, al igual que el tubo con sangre para fibrinógeno, a 500 g durante 15 minutos para la obtención de suero y plasma, con los que se hicieron las determinaciones séricas de hierro, folato y ferritina, y las plasmáticas del fibrinógeno, respectivamente. Las muestras de plasma obtenidas fueron procesadas de forma inmediata y los sueros, fueron colocados en viales Eppendorff, identificados según numeración de entrada y grupo de pertenencia, pacientes (P) o controles (C), y almacenados a temperatura de refrigeración (2-8°C) en los casos donde se procesaron en período menor de 24 horas, y a -20°C cuando las determinaciones se realizaron luego de ese tiempo, según recomendaciones metodológicas (Mendoza y cols., 2008).

Determinación de hemoglobina (Hb)

La determinación de hemoglobina se realizó en un equipo marca MEDONIC auto sampelx, cuya técnica se fundamenta en el principio de la cianometahemoglobina, la cual consiste en que la hemoglobina se oxida, por acción del ferrocianuro de potasio ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) a metahemoglobina y el cianuro de potasio (KCN) proporciona los iones cianuro (CN) para formar la cianometahemoglobina. La lectura la realiza el equipo mediante espectrometría (Westoff, 2000), siendo los valores de referencia: en hombres de 14-18 g/dl, y en mujeres de 12-16 g/dl (Bauer, 1996).

Determinación de velocidad de sedimentación globular (VSG)

Para cuantificar la VSG se aplicó el método de Westergreen, en cuyo procedimiento se colocó sangre mezclada con citrato de sodio al 3,80% como anticoagulante, en proporción 1:4, en una pipeta de Westergreen; una vez enrasada a cero, se colocó en un soporte con ángulo de 90° y se cronometró el tiempo. Las lecturas de la primera y segunda hora se registraron en mm (Thomas y cols., 1993). Valores de referencia: 1-13 mm/h en varones; 1-20 mm/h en mujeres (Balcells, 1997).

Determinación de fibrinógeno

La determinación de fibrinógeno se realizó aplicando el método de Clauss, cuyo fundamento consiste en que al adicionar un exceso de trombina a un plasma diluido el fibrinógeno presente es transformado a moléculas de fibrina, formando así un coágulo estable. Esta técnica se realizó de forma automatizada utilizando un coagulómetro que calcula el tiempo, en segundos, que tarda el plasma en coagular; siendo éste proporcional a la concentración de fibrinógeno presente en la muestra. Los valores de referencia de esta proteína varían entre: 200-400 mg/dl (Vargas, 2007).

Determinación de folato y ferritina

En la valoración de ferritina y folato se aplicó un inmunoensayo de quimioluminiscencia, mediante el uso de un equipo marca Access, el cual utiliza partículas paramagnéticas como fase sólida y ésteres de acridina como emisores de quimioluminiscencia. Los ésteres de acridina se oxidan rápidamente, con un pico alto de emisión. El ensayo quimioluminimétrico consta de dos posiciones (sandwich) con dos anticuerpos antiferritina. El primer anticuerpo es un anticuerpo policlonal de oveja marcado con éster de acridina, y el segundo anticuerpo es un anticuerpo monoclonal de ratón, enlazado covalentemente a partículas paramagnéticas. La ferritina, o en tal caso el folato, de la muestra del paciente o control, compite con el anticuerpo policlonal

marcado con esteres de acridina por una cantidad limitada de ferritina, o folato, purificados unidos a proteínas acopladas covalentemente a partículas paramagnéticas (Agudelo y cols., 2003). Los valores de referencia de ferritina han sido establecidos en el intervalo de 20 a 300 ng/ml para los hombres y 10 a 150 ng/ml para las mujeres (Weecks y Woodhead, 1984), y los de folatos séricos en el intervalo de 6 a 20 ng/ml para adultos (hombres y mujeres) (Balcells, 1997).

Determinación de hierro

Para determinar el hierro sérico se utilizó un equipo marca OLYMPUS, el cual midió la concentración del citado elemento, presente en el suero humano, mediante la prueba colorimétrica de Persijn modificado, la cual se fundamenta en que los iones férricos (Fe^{3+}) se disocian de la transferrina por acción de un amortiguador de pH ácido (4,5) y son reducidos a la forma de ión ferroso (Fe^{2+}) por acción de la hidroxilamina. Después de la acción de la ferrozina, el hierro, en forma de ion Fe^{2+} , reacciona con ésta para formar un complejo coloreado violeta, cuya absorbancia, medida a 560 nm, es proporcional a la cantidad de hierro en el suero del paciente (Bauer, 1996; Morad y Merrick, 2005). Los valores de referencia estandarizados para el hierro son de 50 a 150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Balcells, 1997).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron sometidos a la prueba *t*-Student, con la finalidad de determinar diferencias entre las medias de los parámetros evaluados en los pacientes, antes y después del inicio del tratamiento antirreumático. La prueba se aplicó a un 95,00% de confiabilidad y los resultados se muestran en tablas (Sokal y Rohlf, 1980; Hernández y cols., 2007).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestran las características, según el sexo y la edad, de los pacientes con artritis reumatoide (AR) evaluados en esta investigación. En la misma, se puede observar que el 36,67% de los pacientes eran hombres y el 63,33% eran mujeres y que la mayoría de los evaluados del género masculino (20,00%) y del femenino (33,33), tenían edades entre 40 y 59 años (53,33%).

Tabla 1. Características, según el sexo y la edad de pacientes con artritis reumatoide provenientes de la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” de Cumaná, estado Sucre.

Edad\Sexo	Masculino		Femenino		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
20 - 39	3,00	(10,00)	3,00	(10,00)	6,00	(20,00)
40 - 59	6,00	(20,00)	10,00	(33,33)	16,00	(53,33)
60 - 79	2,00	(6,67)	6,00	(20,00)	8,00	(26,67)
Total	11,00	36,67	19,00	63,33	30,00	100

n: número de pacientes; %: porcentaje.

Estos resultados coinciden con las informaciones de la literatura científica, donde se plantea que la AR se presenta con mayor frecuencia en mujeres, encontrándose tres veces más en ese género probablemente por la influencia de los estrógenos. Además, se ha encontrado que puede aparecer a cualquier edad; sin embargo, su inicio es más frecuente en personas con edades entre los 40 y 55 años (Carmona, 2002; Rodés y cols., 2002; Bennani y cols., 2005), lo que tiene similitud con los resultados mostrados en este estudio.

En la tabla 2, se presentan los promedios de la concentración de hemoglobina y hierro sérico, determinados en los pacientes con AR antes y veinticuatro semanas después de iniciado el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

(FARMEs). En la misma, se pueden observar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los valores medios de las citadas variables, determinados antes de aplicado el tratamiento (hemoglobina: $\bar{x} = 11,68 \pm 1,39$; hierro: $\bar{x} = 69,43 \pm 26,18$) y veinticuatro semanas posterior al mismo (hemoglobina: $\bar{x} = 12,83 \pm 1,49$; hierro: $\bar{x} = 84,83 \pm 39,77$). Ambas determinaciones se encontraron significativamente incrementadas al final de las veinticuatro semanas de iniciada la terapia antirreumática, indicando con ello que, probablemente este tratamiento pudo haber influido en ese aumento estimulando la hematopoyesis, mediante la movilización de hierro desde sus depósitos, o disminuyendo la hemólisis al suprimir los procesos inmunes que intervienen en la actividad reumática.

Tabla 2. Concentración promedio de hemoglobina (g/dl) e hierro sérico ($\mu\text{g/dl}$) 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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Variable	n	\bar{X} (g/dl)	DS	ETX	ts	Significancia estadística
Hb	30	11,68 ^(a)	1,39	0,25	-7,30	*
		12,83 ^(b)	1,49	0,27		
Fe	30	69,43 ^(a)	26,18	4,78	-3,71	*
		84,83 ^(b)	39,77	7,26		

n: número de pacientes; \bar{X} : promedio; DS: desviación estándar; ETX: error típico de la media; ts: test de Student; Hb: hemoglobina; Fe: hierro; a: determinación antes de iniciar el tratamiento; b: determinación veinticuatro semanas después de iniciado el tratamiento; *: diferencias estadísticamente significativas ($< 0,05$).

Los datos exhibidos demuestran la presencia de una anemia leve en los individuos evaluados, al inicio del tratamiento, que mejoró luego de veinticuatro semanas de aplicado el mismo. De acuerdo con Baer y cols. (1990), se ha observado correlación entre la severidad de la anemia y la actividad de la AR. Según Forrellat y Fernández (2002), la anemia de procesos crónicos, como en el caso de la AR, es debida a que un incremento de citocinas inflamatorias, como el interferón gamma (INF g), la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT), tienen un impacto negativo en la diferenciación de los precursores eritroides, en la producción de eritropoyetina (Epo) y contribuyen a un defecto en la utilización del hierro.

La tabla 3, muestra los promedios de la concentración de fibrinógeno y velocidad de sedimentación globular, valorados en los pacientes con AR antes y veinticuatro semanas después de iniciado el tratamiento con FARMES. En la misma, se pueden observar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los promedios de las citadas variables, determinados antes de aplicado el tratamiento (fibrinógeno: $\bar{x}=354,20 \pm 84,47$; VSG: $\bar{x}=45,77 \pm 15,33$) y veinticuatro semanas de iniciado el mismo (fibrinógeno: $\bar{x}=336,90 \pm 91,09$; VSG: $\bar{x}=25,43 \pm 18,32$). Ambas determinaciones se observaron significativamente disminuidas al final de las veinticuatro semanas de iniciado el tratamiento, señalando una mejoría del proceso inflamatorio que se observó al inicio del estudio.

Tabla 3. Concentración sérica promedio de fibrinógeno (mg/dl) y velocidad de sedimentación globular (mm/h) 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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Variable	n	\bar{x} (mg/dl)	DS	ETX	ts	Significancia estadística
Fg	30	354,20 ^(a)	84,47	15,42	3,01	*
		336,90 ^(b)	91,09	16,63		
VSG	30	45,77 ^(a)	15,33	2,80	11,20	*
		25,43 ^(b)	18,32	3,34		

n: número de pacientes; \bar{x} : promedio; DS: desviación estándar; ETX: error típico de la media; ts: test de Student; Fg: fibrinógeno; VSG: velocidad de sedimentación globular; a: determinación antes de iniciar el tratamiento; b: determinación veinticuatro semanas después de iniciado el tratamiento; *: diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En este estudio, antes de iniciado el tratamiento, el fibrinógeno se encontró dentro del intervalo de valores de referencia (200,00-400,00 mg/dl); más sin embargo, se observa próximo al valor límite superior (354,20 mg/dl), sustentando con ello que es un reactante de fase aguda (Becker, 1996) y que, por lo tanto, se incrementa cuando hay una inflamación activa, como en el caso de la AR. Los datos obtenidos veinticuatro semanas

después de iniciado el tratamiento, estarían señalando una reversión del proceso inflamatorio.

De igual forma, en la AR la VSG se aumenta bajo la influencia de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la ferritina, así como de las inmunoglobulinas; por lo tanto, este incremento es utilizado como indicador de gravedad en la evaluación de la AR (Kushen, 1985; Richardson y Emery, 1996; Hernández y Martínez, 2009). Al inicio de este estudio, la VSG se encontró elevada respecto a los valores de referencia (1-13 mm/h en varones; 1-20 mm/h en mujeres), evidenciando la presencia del proceso inflamatorio en los pacientes evaluados, que mejoró tras veinticuatro semanas de tratamiento.

En este sentido, se ha explicado que al inicio de la reacción inflamatoria, en la AR, se produce la activación de los linfocitos T, por lo que al evitar la ocurrencia de ese evento mediante el uso de ciertos FARMES, se previene la cadena de eventos que produce la inflamación articular, el dolor y el daño (Maxwell y Singh, 2009).

Según Lard y cols. (2001) y Nell y cols. (2004), el tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Además, han planteado que existen antiinflamatorios que proporcionan un alivio sintomático; sin embargo, los agentes que en estudios controlados han demostrado capacidad para enlentecer o detener la progresión de la artritis reumatoide son los FARMES. En los últimos años, la demostración de que el tratamiento precoz de la artritis reumatoide, con la referida terapia, ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad para mejorar su pronóstico, ha sido uno de los mayores avances terapéuticos.

Las concentraciones séricas promedio de folato (ng/dl) y ferritina (ng/dl), cuantificadas al inicio del estudio y luego de veinticuatro semanas de tratamiento con FARMES, en pacientes con AR, se muestra en la tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el valor medio del folato, determinado

antes de iniciar el tratamiento con FARMES (folato: $\bar{x}=10,72\pm 5,56$) con respecto al cuantificado veinticuatro semanas después de iniciado el mismo (folato: $\bar{x}=11,54\pm 7,01$); mientras que, para la ferritina se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el valor medio determinado antes de aplicar el tratamiento (ferritina: $\bar{x}=142,70\pm 72,84$) en relación al cuantificado veinticuatro semanas de iniciado el mismo (ferritina: $\bar{x}=109,65\pm 76,38$). La ferritina se encontró significativamente disminuida a las veinticuatro semanas de iniciado el tratamiento, lo que podría estar asociado con disminución de la severidad del proceso inflamatorio en los pacientes con AR evaluados, ya que esta proteína es considerada un reactante de fase aguda (González y Molina, 2010).

Tabla 4. Concentración sérica promedio de folato (ng/dl) y ferritina (ng/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 veinticuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Variable	n	\bar{X} (ng/dl)	DS	ETX	ts	Significancia estadística
Folato	30	10,72 ^(a)	5,56	1,01	-1,80	ns
		11,54 ^(b)	7,01	1,28		
Ferritina		142,70 ^(a)	72,84	13,30	5,59	*
	109,65 ^(b)	76,38	13,95			

n: número de pacientes; \bar{X} : promedio; DS: desviación estándar; ETX: error típico de la media; ts: test de Student; a: determinación antes de iniciar el tratamiento; b: determinación veinticuatro semanas después de iniciado el tratamiento; ns: no significativo ($p>0,05$); *: diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Se ha informado que un tipo de FARMES, puede originar un déficit de folatos dando lugar a una anemia megaloblástica (De Paz y Hernández, 2006); sin embargo, en el presente estudio, el folato mostró, aunque no significativo, un leve incremento. Resultados que son relevantes, ya que de haber ocurrido lo contrario (disminución), los pacientes estarían ante un probable riesgo cardiovascular por incremento de la homocisteína. Los folatos intervienen en el metabolismo de la citada proteína, por lo que

una disminución de los mismos traería como consecuencia su elevación (Snow, 1999; Whittle y Hughes, 2004; Spah, 2008).

En cuanto a los niveles de ferritina, en ambos casos, antes y después de iniciado el tratamiento en los pacientes de este estudio, se encontraron dentro de los valores de referencia, aunque más bajos luego del tratamiento. En individuos aparentemente sanos y en estado basal, la concentración de esta proteína está directamente relacionada con los depósitos de hierro. Una disminución de la misma por debajo de los valores de referencia evidencia una disminución de las reservas de ese mineral. Sin embargo, tanto el hierro sérico como la ferritina son considerados reactivos de fase aguda y durante la inflamación, la fiebre, la infección y los procesos neoplásicos suelen variar, condiciones en las cuales se encuentran valores más elevados de ferritina que en estado normal. En tales situaciones, la determinación de ferritina puede ser normal, aún cuando los depósitos estén agotados, lo que puede enmascarar la existencia de una verdadera deficiencia de hierro (Konijn y Hershko, 1989; Fitzimons y Brock, 2001; González y Molina, 2010).

Se ha planteado que los niveles de ferritina se incrementan poco en enfermedades autoinmunes como la AR (Zandman y Shoenfeld, 2007); tal como se muestra en este estudio, donde los pacientes al ser evaluados antes de iniciar el tratamiento no presentaron niveles de ferritina por encima del intervalo de referencia, sino próximos al límite superior de éste. Se podría presumir, que los valores iniciales de los reactivos de fase aguda pudieron haber sido controlados por automedicación de algunos afectados por la AR previo a la consulta médica. Sin embargo, es importante destacar la eficacia del tratamiento utilizado en esta investigación, ya que una vez aplicada la terapia durante veinticuatro semanas, no sólo provocaron la disminución de éstos parámetros, sino que también indujeron la mejora del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

En los pacientes con artritis reumatoide evaluados, la hemoglobina y el hierro sérico se encontraron incrementados significativamente luego de veinticuatro semanas de tratamiento antirreumático, mientras que los indicadores de fase aguda como el fibrinógeno, la velocidad de sedimentación globular y la ferritina disminuyeron significativamente.

Estos hallazgos demuestran que la terapia antirreumática aplicada mejoró los parámetros hematológicos, así como los marcadores de respuesta inflamatoria, por lo que influyeron de forma positiva en la salud de los pacientes evaluados.

BIBLIOGRAFÍA

Agudelo, G.; Cardona, L.; Posada, M.; Montoya, M.; Ocampo, N.; Marín, C.; Correa, M. y López, C. 2003. Prevalencia de anemia ferropénica en escolares y adolescentes, Medellín, Colombia, 1999. Rev. Panam. Sal. Public./Pan. Am. J. Public. Health, 13(6): 376-386.

Asociación Médica Mundial. 2000. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia. "fisterra". <<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracionhelsinki.asp>> (27/11/08).

Baer, A.; Dessypris, E. y Krantz, S. 1990. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis. A clinical and laboratory analysis. Semin. Arthr. Rheum., 14: 209-223.

Balcells, A. 1997. La clínica y el laboratorio. Barcelona, Masson, S.A. Décima sexta edición.

Bauer, J. 1996. Análisis clínicos. Métodos e interpretación. Novena edición. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España.

Becker, R. 1996. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 78: 142-147.

Bennani, A.; Acevedo, C. y Pons, A. 2005. Anticuerpos antipeptido citrulinado en el diagnóstico de artritis reumatoide. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas Modesto La Fuente, Madrid. Rev. Actual., 3: 1-5.

Carmona, L. 2002. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev. Esp. Reumatol., 29(3): 86-89.

Dallalio, G.; Fleury, T. y Means, R. 2003. Serum hepcidin in clinical specimens. Br. J. Haematol., 122: 996-1000.

De Paz, R. y Hernández, F. 2006. Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. Nutr. Hosp. 21(1): 113-119.

Ellman, P. y Ball, R. 1998. Rheumatoid disease with joint and pulmonary y manifestations. Brit. Med. J., 20: 1060-1062.

Fernández, P. 1996. Determinación del tamaño muestral. Cad. Aten. Prim., 3: 1-6.

Fitzimons, E. y Brock, J. 2001. The anemia of chronic disease. Brit. Med. J., 322: 811-812.

Forrellat, M. y Fernández, N. 2002. Anemia de los procesos crónicos. Aspectos clínicos y de laboratorio. Rev. Cub. Hematol. Inmunol. Hemoter., 18(3): 1-15.

Fuentes, B.; Timoner, R.; Toral, T. y Navarro, C. 2002. Anemia ferropénica. Arch. Latinoam. Nutr., 32(1): 246-251.

Ganz, T. 2003. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood Cells Mol. Dis., 102: 783-788.

Garzón, A.; Guerra, D. y Pachón, A. 2000. Evaluación de los niveles de hierro y ferritina y su relación con el tipo de alimentación en preescolares de un área urbana y rural del estado Anzoátegui. Trabajo de Pregrado. Escuela de Medicina. Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela. 45.

González, L. y Molina, J. 2010. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. Rev. Colombiana Reumatol., 17(1): 35-47.

Gutiérrez, J.; Latorre, M.; Muñoz, Y.; Iglesias A. y Peña, M. 2008. Artritis reumatoidea. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina-ASCOFAME. Proy. ISS-ASCOFAME, 1-25.

Guyton, A. 1994. Fisiología y fisiopatología. Quinta edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill, México.

Hernández, R.; Fernández, C. y Batipta, P. 2007. Metodología de la investigación. Segunda edición. Editorial McGraw Hill, México.

Hernández, C. y Martínez, C. 2009. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Rev. Terap., 33(4): 99-109.

Konijn, A. y Hershko, C. 1989. The anemia of inflammation and chronic disease. En: De Sousa M, Brock JA. Iron, immunity, cancer and inflammation. Chichester: John Wiley.

Krause, A.; Neitz, S.; Mägert, H.; Schultz, A.; Forssmann, W.; Schulz, P. y Aderman, K. 2000. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. Febs. Lett., 480: 147-150.

Kushen, I. 1985. The acute phase reactants. In: Kelley WN, Harris CD, Ruddy S, Sledge C. Textbook of Rheumatology. Second edition. Philadelphia. W Saunders.

Lard, L.; Visser, H.; Speyer, I.; Van der Horst, I.; Zwinderman, A. y Breedveld, F. 2001. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am. J. Med., 111: 446-451.

- Lee, P.; Gelbart, T.; West, C.; Halloran, C.; Felitti, V. y Beutler, E. 2001. A study of genes that may modulate the expression of hereditary hemochromatosis: transferrin receptor-1, ferroportin, ceruloplasmin, ferritin light and heavy chains, iron regulatory proteins (IRP)-1 and -2, and hepcidin. Blood Cells Mol. Dis., 27: 518-529.
- Loreal, O. y Brissot, P. 2003. L'hepcidine: petite molécule, grands desseins. Rev. Med. Inter., 24: 213-215.
- Maxwell, L. y Singh, J. 2009. Abatacept para la artritis reumatoide. En: Biblioteca Cochrane Plus Número 4. Art. N°. CD007277. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Mendoza, U.; Castro, Z. y Taylor, B. 2008. Factor reumatoideo y marcadores de respuesta inflamatoria. Comportamiento en una muestra de individuos en el laboratorio clínico. Hospital "Faustino Pérez" Matanzas. Resultados preliminares. Rev. Méd. Electron., 30(5): 1.
- Ministerio de Salud. 2007. Guía clínica artritis reumatoidea. Santiago de Chile: Minsal. Ser. G. Clín. Minsal, N° 52. 1-41.
- Molina, M.; Noguera, A.; Dary, O.; Chew, F. y Valverde, C. 1997. Principales deficiencias de micronutrientes en Centroamérica, estrategias del INCAP para su control. <<http://www.fao.org/drocep/V161Ot/v161Ot05.htm>> (08/12/2009).
- Montilva, M. y Padrón, A. 2000. Deficiencia de hierro y algunas funciones cognitivas en escolares. Anal. Venez. Nutr., 13(1): 196-201.
- Morad, M. y Merrick, J. 2005. Iron deficiency anemia in adolescence. Int. J. Adolesc. Med. Health, 17(2): 96-97.
- Nance, S. 1995. Flow cytometry related to red cells. Transf. Scienc., 16(4): 343-352.
- Nell, V.; Machold, K.; Eberl, G.; Stamm, T.; Uffmann, M. y Smolen, J. 2004. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. Rheumatol., 43: 906-914.
- Nemeth, E.; Valore, E.; Territo, M.; Schiller, G.; Lichtenstein, A. y Ganz, T. 2003. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood, 101: 2461-2461.
- Nicolas, G.; Kahn, A. y Vaulont, S. 2003. L'hepcidine, chef d'orchestre de l'homéostasie du fer. Press. Med., 32: 1395-1396.

- Noe, G.; Augustin, J.; Hansdorf, S.; Rich, I. y Kubarek, B. 1995. Serum erythropoietin and transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 13: 445-451.
- Olsen, N. y Stein, C. 2004. New drugs for rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 350: 2167.
- Pigeon, C.; Ilyin, G.; Courselaud, B.; Leroyer, P.; Turlin, B.; Brissot, P. y Loreal, O. 2001. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J. Biol. Chem., 276: 7811-7819.
- Quesada, M. y García, M. 2004. Artritis reumatoide, fisiopatología y tratamiento. Centro Nacional de Información de Medicamentos, Universidad de Costa Rica. Ser. Actual. Prof., 1-76.
- Reboso, J. 1997. Indicadores bioquímicos de la deficiencia de hierro. Rev. Cub. Aliment. Nutr., 11(1): 64-67.
- Richardson, C. y Emery, P. 1996. Laboratory markers of disease of activity. J. Rheumatol., 44: 23-30.
- Ritchie, D. y Boyle, J. 1993. Clinical studies with an articular in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Med. North. Am., 16: 678-679.
- Rodés, J.; Xavier, C.; García, A. y Mestres, J. 2002. Manual de terapéutica médica (en español). Editorial Elsevier. España.
- Rodríguez, V.; Cáliz, R.; Álvaro, J.; Marengo, J.; Mulero, J.; Tornero, J.; Sánchez, J.; Ballina, F.; Batlle, E.; Cañete, J.; Carbonell, J.; Carreño, L.; Figueroa, M.; Gómez, J.; González, T.; Laffon, A.; Martín, E.; Pascual, E.; Sanmartí, R.; Salazar, J. y Valverde, J. 2006. Artritis reumatoide: aspectos prácticos. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Reumatol. Clín., 2(2): 52-59.
- Skopouli, F.; Dafni, U. y Ioannidis, J. 2000. Clinical evolution, and morbidity and mortality of secondary Sjögren's syndrome. Semin. Arthr. Rheum., 29: 296-304.
- Smith, J. y Haynes, M. 2002. Rheumatoid arthritis-a understanding. An. Intern. Med., 136: 908-922.
- Snow, C. 1999. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for de primary physician. Arch. Intern. Med., 159:1289-1298.
- Sokal, R. y Rohlf, J. 1980. Biometría, principios y métodos estadísticos en la

investigación biológica. Editorial W. Freeman y Co. San Francisco.

Spah, F. 2008. La inflamación en la aterosclerosis y la psoriasis: mecanismos patogénicos comunes y el potencial para un enfoque de tratamiento integrado. Br. J. Dermatol., 159(Supl. 2): 10-17.

Suárez, M.; Osiri, M. y Emery, P. 2003. Rheumatoid arthritis. En: Evidence based rheumatology. Editores Peter Tugwell, Beverley Shea, Maarten Boers, Peter Brooks, Lee Simon, Vibeke Strand, George Wells. Editorial BMJ Books.

Tapinos, N.; Polihronic, M. y Moutsopoulos, H. 1999. Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis. Adv. Exp. Med. Biol., 455: 127-132.

Thomas, R.; Westengard, J.; Hay, K. y Bull, B. 1993. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. Arch. Pathol. Lab. Med., 117: 719-723.

Tierney, L.; McPhee, S. y Papadakis, M. 1999. Diagnóstico clínico y tratamiento. Trigésima cuarta edición. México D.F. Editorial El Manual Moderno.

Vargas, G. 2007. Determinación de la concentración plasmática de fibrinógeno en pacientes que presentan tiempo de protrombina alterados y que acudieron al I.G.B.J. entre los meses de agosto a octubre de 2007. Tesina para optar al título de Licenciatura en Bioquímica. Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia. 1-57.

Vreugdenhil, G.; Wognum, A.; Van Eijk, H. y Swaak, A. 1990. Anemia in rheumatoid arthritis. The roles of iron, vitamin B12 and folic acid deficiency and erythropoietin responsiveness. Ann. Rheum. Dis., 49: 93-98.

Weeeks, I. y Woodhead, J. 1984. Chemiluminescence immunoassay. J. Clin. Immunol., 1: 82-89.

Weinstein, D.; Roy, C.; Fleming, M.; Loda, M.; Wolfsdorf, J. y Andrews, N. 2002. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood Cells Mol. Dis., 100: 3776-3781.

Westoff, C. 2000. Automatización en hematología. Tercera edición. Interamericana McGraw-Hill, Bogota.

Whittle, S. y Hughes, R. 2004. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatol., 43: 267-271.

Wordsworth, B. 1996. Oxford textbook of medicine. Oxford University Press, Chapter, 14-18.

Zandman, G. y Shoenfeld, Y. 2007. Ferritina en autoinmune enfermedades. Opin. Autoinm., 6(7): 457-463.

ANEXO
ANEXO 1

Tabla 5. Listado de FARMES disponibles para el tratamiento de la AR.

NO BIOLÓGICOS	BIOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none">- Sales de Oro IM- D-penicilamina- Azatioprina- Ciclofosfamida- Salazopirina- Cloroquina- Hidroxicloroquina- Metotrexato- Auranofina- Ciclosporina A- Leflunomida	<ul style="list-style-type: none">- Anti-TNF:<ul style="list-style-type: none">- Infliximab- Etanercept- Adalimumab- Rituximab- Abatacept- Tocilizumab- Anakinra

Fuente: Hernández, C. y Martínez, C. 2009. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Rev. Terap., 33(4): 99-109.

APÉNDICE

APÉNDICE 1

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del Profesor Eduardo Puertas asesor académico del Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, se realizará el proyecto de investigación titulado: Determinación de parámetros hematológicos en pacientes con artritis reumatoide, antes y después de un tratamiento antirreumático. Cumaná, estado Sucre. Como objetivo general se planteó: evaluar parámetros hematológicos, hierro sérico, folato, ferritina y fibrinógeno en pacientes con artritis reumatoide, antes y después del inicio del tratamiento antirreumático, y en un grupo control.

Yo: _____

C.I.: _____ Nacionalidad _____

Estado civil _____ Domiciliado en _____

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

1. Haber sido informada de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: Determinación de parámetros hematológicos en pacientes con artritis reumatoide, antes y después de un tratamiento antirreumático. Cumaná, estado Sucre. Tener conocimiento claro de los objetivos del trabajo.

2. Conocer bien el protocolo experimental expuesta por el investigador, en el cual se establece que mi participación en este trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre de 10 ml, la cual se extraerá por punción venosa, previa asepsia y antisepsia de la región anterior del antebrazo por una persona capacitada y autorizada por la coordinadora del proyecto.
3. Que la muestra sanguínea que acepto donar, en nombre de mi representado, será utilizada única y exclusivamente para medir los parámetros hematológicos y niveles séricos de hierro, folato, ferritina y fibrinógeno.
4. Que el equipo de personas que realizará esta investigación me han garantizado confidencialidad relacionada tanto a la identidad de mi representado como a cualquier otra información relativa a él a la que tenga acceso por concepto a mi participación en el proyecto antes mencionado.
5. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
6. Que la participación de mi persona en dicho estudio, no implica ningún riesgo e inconveniente alguno para mi salud.
7. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendido recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse el referido proyecto de investigación.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas 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 cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I.: _____

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

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

Por el proyecto “Determinación de parámetros hematológicos en pacientes con artritis reumatoide, antes y después del inicio del tratamiento antirreumático. Cumaná, estado Sucre”.

Nombre: _____

Fecha: _____

APÉNDICE 2

ENCUESTA CLÍNICA

Paciente N° _____

Fecha: _____

DATOS PERSONALES

Apellidos y Nombres: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono: _____

Dirección: _____

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Antecedente familiares con AR:

SI: _____ NO: _____ NO SABE: _____

Problemas de Circulación:

SI: _____ NO: _____

Problemas Gástricos:

SI: _____ NO: _____

Presencia de otras patologías: _____

Observaciones: _____

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Determinación de parámetros Hematológicos en pacientes con Artritis Reumatoide, antes y después de un tratamiento antirreumático, Cumaná, estado Sucre
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Vargas Ramírez, María C	CVLAC	9.973.474
	e-mail	maria_vargas_69@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Terapia antirreumática y parámetros hematológicos.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Escuela de Ciencias	Departamento de Bioanálisis

Resumen (abstract):

Con el propósito de evaluar parámetros hematológicos y bioquímicos en pacientes con artritis reumatoide (AR), antes y después de un tratamiento antirreumático, en Cumaná, estado Sucre, se determinaron los niveles de hemoglobina (Hb), hierro sérico, fibrinógeno (Fg) velocidad de sedimentación globular (VSG), folato y ferritina a un grupo de 30 pacientes, de uno u otro sexo, con diagnóstico de la citada patología, al inicio del estudio y luego de veinticuatro semanas de terapia con fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad (FARMÉs), atendidos en la consulta de reumatología del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” de Cumaná, estado Sucre. Siguiendo lineamientos de ética médica, cada paciente firmó, de forma voluntaria, un consentimiento válido previo a la toma de muestra sanguínea. A los datos obtenidos se les aplicó la prueba *t*-Student para evaluar diferencias estadísticas entre los promedios de las variables determinadas previo al tratamiento y a las veinticuatro semanas de aplicado éste. Los resultados muestran que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los promedios de las variables determinadas antes (Hb: $\bar{x} = 11,68 \pm 1,39$; hierro: $\bar{x} = 69,43 \pm 26,18$; Fg: $\bar{x} = 354,20 \pm 84,47$; VSG: $\bar{x} = 45,77 \pm 15,33$; ferritina: $\bar{x} = 142,70 \pm 72,84$) con respecto a los obtenidos a las veinticuatro semanas de iniciado el tratamiento antirreumático (Hb: $\bar{x} = 12,83 \pm 1,49$; hierro: $\bar{x} = 84,83 \pm 39,77$; Fg: $\bar{x} = 336,90 \pm 91,09$; VSG: $\bar{x} = 25,43 \pm 18,32$; ferritina: $\bar{x} = 109,65 \pm 76,38$); mientras que, el promedio del folato determinado antes de iniciar el tratamiento ($\bar{x} = 10,72 \pm 5,56$) no exhibió diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con respecto al determinado veinticuatro semanas después ($\bar{x} = 11,54 \pm 7,01$). La Hb y el hierro sérico se incrementaron significativamente, mientras que los reactantes de fase aguda (Fg, VSG y ferritina) disminuyeron de manera significativa. Estos hallazgos demuestran que la terapia antirreumática aplicada mejoró los parámetros hematológicos, así como los indicadores inflamatorios, por lo que influyó de forma positiva en la salud de los pacientes evaluados.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail				
Prof. Eduardo Puertas Abreu	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/>	T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>	J <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				
Dr. Francisco Marín	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/>	T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>	J <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				
Prof. Miguel Campos	ROL	C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/>	T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>	J <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC				
	e-mail				
	e-mail				

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

Colocar fecha de discusión y aprobación:

2013	03	13
------	----	----

Lenguaje: SPA _____

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-vargasm.doc	Aplication/word

Alcance:

Espacial: _____

Temporal: _____

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciada en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado

Área de Estudio: Bioanálisis

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

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,


JUAN A. BOLANOS CUFEL
Secretario



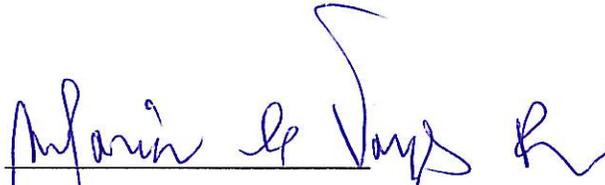
C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/manuja

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

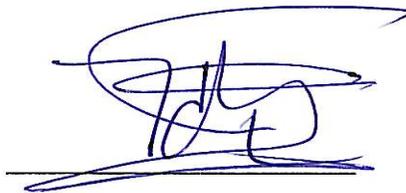
Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.

Vargas R, María C



Vargas R, María C

Prof: Puertas, Eduardo



Puertas, Eduardo