

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

RESIDENTADO MEDICO



TRABAJO ACADÉMICO

**“EFECTIVIDAD DE LA ATORVASTATINA VS ACETAZOLAMIDA
ATORVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS
PATOLOGICA DE ALTURA A 3825, HOSPITAL III ESSALUD JULIACA 2017”.**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADA POR:

LEONIDAS PACOMPIA PARASUAÑA

PARA OPTAR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PUNO - PERÚ

2017

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
 PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO
 COORDINACION DE INVESTIGACION

ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

TITULO DEL PROYECTO:

EFFECTIVIDAD DE LA ADQUIRITINA VS ACETAZOLAMIDA
 -ADQUIRITINA EN EL TRATAMIENTO DE LA EPITELIOPATIA
 PATOLOGICA DE ALTURA A 3825. HOSPITAL III
 ESSALUD JULIACA 2019

RESIDENTE: LEONIDAS PACOMPA PARIQUANA
 HOSPITAL III ESSALUD JULIACA

ESPECIALIDAD:

MEDICINA INTERNA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	

Observaciones:
NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación)

b) **DESAPROBADO** ()

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los *12* días del mes de *ABRIL* del 201*8*



[Signature]
DIRECTOR
Prog. S.E. Residentado medico
Dr. Felix Gomez Apaza
DIRECTOR
Prog. S.E. Residentado Médico

[Signature]
COORDINADOR DE INVESTIGACION
Prog. S.E. Residentado medico
NEC. CREDY PASCARA ZEBALLOS
Salubritad-Epidemiólogo
C.M.P. 23896

c.c. Archivo

INDICE

TÍTULO:	5
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	5
II. ANTECEDENTES:.....	6
2.1. A nivel Internacional.....	6
2.2. A Nivel Nacional.....	7
2.3. A Nivel Local	8
III. JUSTIFICACION:	8
IV. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL:	10
4.1. ERITROCITOSIS	10
4.1.1. Eritrocitosis patológica	10
4.1.2. TRATAMIENTO	15
V.- HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	16
VI.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:.....	16
6.1. Objetivo general:	16
6.2. Objetivos específicos:	16
VII.- UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:	17
VIII.- METODO DE INVESTIGACIÓN:	18
8.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	18
8.2 UNIDAD DE ANÁLISIS.	19
8.3 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:.....	20
8.3.1 TIPO DE INVESTIGACION:.....	20
8.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	20
8.5 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	21
8.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	22

8.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:	22
IX. ÁMBITO DE ESTUDIO.	24
X. RECURSOS.	24
10.1. Recursos Humanos.....	24
10.2 Recursos Institucionales.	24
10.3 Presupuesto.	24
XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS:	30

TÍTULO:

“EFECTIVIDAD DE LA ATORVASTATINA VS ACETAZOLAMIDA ATORVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS PATOLÓGICA DE ALTURA A 3825, HOSPITAL III ESSALUD JULIACA 2017”.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA) es la manifestación hematológica de la Enfermedad Crónica de Altura (enfermedad de Monge), caracterizado por el aumento de número de eritrocitos, hemoglobinas y hematocrito, que se manifiesta clínicamente por el síndrome de hiperviscosidad sanguínea y cianosis. Es un cuadro clínico por adaptación inadecuada a grandes alturas y probablemente por falta de adaptación de un grupo de genes comprometidos en la eritropoyesis¹.

En las poblaciones alto andinas, donde se encuentra inmersa el Perú, millones de pobladores residen a más de 2.500 msnm². A este nivel varios autores han citado la incidencia de estas patologías oscilan entre 5 al 10%. Sin embargo la incidencia de la EPA no está determinada, por falta de criterios de diagnóstico diferencial entre la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), Eritrocitosis Secundaria (ES) y Policitemia Vera (PV).

Algunos estudios realizados sobre el tema en mención han reportado lo siguiente: Uscamayta N.³ en su artículo “Eritrocitosis de altura patológico”, señaló que esta patología es desencadenada por la disminución de la presión barométrica a medida que se sube a grandes alturas, y ponen en marcha una serie de adaptaciones tanto cardiorrespiratorias y hematológicas; Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al⁴ al describir las características de la eritrocitosis patológica de altura, concluyeron que la eritrocitosis patológica de altura es una nueva entidad clínica de características propias, que se manifiesta en habitantes nativos de Los Andes. Ante esta realidad Amaru R.⁵ en su investigación ha demostrado que la atorvastatina como tratamiento en estos pacientes disminuye la concentración de hemoglobina y remite la sintomatología de la hiperviscosidad sanguínea. Otros autores contribuyen al mencionar que los valores de la concentración de

hemoglobina en condiciones normales y patológicas dependen de la edad, altura de residencia y sexo^{6,7,8}.

Ante la necesidad de una profilaxis farmacológica en la eritrocitosis crónica en altura se realiza el presente estudio con el propósito de determinar si la estatina como único fármaco para este problema o la combinación de la estatina-acetazolamida son efectivos en la disminución de los niveles de hemoglobina en el hombre de altura; considerando que las estatinas son inhibidores de la vía del mevalonato involucrado en la regulación de la eritropoyesis.

Formulación del problema:

¿Cuál es la efectividad de las Atorvastatina vs Acetazolamida- Atorvastatina en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura a 3829, Hospital III EsSalud Juliaca 2017?”.

II. ANTECEDENTES:

2.1. A nivel Internacional.

Amaru R.⁹ en su investigación “Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento”, tuvo como objetivo demostrar la eficacia de la atorvastatina en el tratamiento. Se estudiaron sujetos varones como controles normales (CN), y pacientes con Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), Eritrocitosis Secundaria (ES) y Policitemia Vera (PV). Se obtuvo como resultado EPA con una incidencia del 9% y que la atorvastatina como tratamiento en estos pacientes disminuye la concentración de hemoglobina y remite la sintomatología de la hiperviscosidad sanguínea, lo que les permitió concluir que la EPA tiene características propias que la distinguen de otras eritrocitosis patológicas y la atorvastatina se constituye en tratamiento eficaz.

Amaru R, et al¹⁰ en su investigación “Mecanismo molecular de las Estatinas en el tratamiento de la Eritrocitosis Patológica de altura”, se realizó con el objetivo de describir los mecanismos moleculares de la inhibición de la eritropoyesis en pacientes con eritrocitosis patológicas. Se estudiaron 35 pacientes con eritrocitosis patológicas con radicaciones en las ciudades de La Paz y El Alto

(3600 y 4000 msnm respectivamente). Los resultados determinaron que las Estatinas inducen la apoptosis de progenitores eritroides en el medio de cultivo celular. Sin el suplemento de simvastatina, la apoptosis fue del 12,3% y con la simvastatina la apoptosis fue del 38,4% ($p = 0,001$). Se concluyó que: Los mecanismos moleculares involucrados en la inhibición de la eritropoyesis son: a) Bloqueo de la isoprenilación de Rho y Ras, b) Inhibición de la fosforilación de Jak-2 y Stat-5, c) inhibición de la glicosilación del EpoR, d) Disminución de colesterol en microdominios de la membrana celular (raft lipid), e) Inducción de apoptosis a través de BCLxL y caspasa 9.

2.2. A Nivel Nacional

Uscamayta N.¹¹ en su artículo “Eritrocitosis de altura patológico”, hace énfasis en los mecanismos de adaptación y hace referencia a aquellos tratamientos que podrían aplicarse opcionalmente, por cual señala que la disminución de la presión barométrica a medida que se sube a grandes alturas (3600 m.s.n.m. en la ciudad de La Paz) se ponen en marcha una serie de adaptaciones tanto cardiorrespiratorias y hematológicas; cuando esta serie de mecanismos de adaptación no logran compensar el ascenso a grandes alturas se desencadena la Eritrocitosis de Altura que se la define como un síndrome clínico de desadaptación crónica a la altura que se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas como depresión del sensorio, cefalea, vómitos, disminución de la agudeza visual. Laboratorialmente se refleja en un aumento característico del Hematocrito y Hemoglobina; siendo el tratamiento principalmente el descenso a bajas alturas.

Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al¹² realizaron un estudio de tipo descriptivo con el objetivo de describir la eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis propia de la población andina en 40 muestras de sangre periférica y médula ósea para establecer la caracterización biológica. Además, 175 sujetos fueron evaluados para determinar sus características clínicas; todos eran varones que radicaban en las ciudades de La Paz y El Alto, a 3,600 y 4,000 msnm, respectivamente. Los resultados encontrados fueron: Los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron la hemoglobina y el hematocrito moderadamente elevados; sin embargo, la hemoglobina fetal y la

metahemoglobina fueron normales. El índice de reticulocitos estaba aumentado, la concentración de eritropoyetina sérica era normal, no tenía mutación del gen Jak2V617F y la apoptosis celular estaba retardada, en relación con los controles sanos. Las manifestaciones. Se concluyó que la eritrocitosis patológica de altura es una nueva entidad clínica de características propias, que se manifiesta en habitantes nativos de Los Andes.

2.3. A Nivel Local

No existen estudios similares al tema propuesto.

III. JUSTIFICACION:

Los pobladores de la región Puno se encuentra en el Altiplano entre los 3,812 y 5,500 msnm. y los pobladores de la ciudad de Juliaca a 3 825 m.s.n.m habitantes Encima de esos niveles la salud humana y la supervivencia están en sus límites por la escasa presión parcial de oxígeno. La adaptación humana a semejante ambiente depende no solo de factores fisiológicos y socioculturales', sino de la presión atmosférica que disminuye al aumentar la altitud, así como la presión parcial de oxígeno en el aire a respirar.

En tal sentido, este estudio pretende demostrar cuál de los fármacos utilizados en el tratamiento para la eritrocitosis patológica de altura tiene mayor efecto en la disminución de los niveles de los eritrocitos.

Novedoso, Al constituir en el primer estudio en Puno, ya que no se ha encontrado estudios similares, pero se tiene de soporte otros estudios a nivel de otras altitudes a nivel nacional e internacional.

Relevancia Científico-Social, porque nos permitirá demostrar la efectividad de los fármacos Atorvastatina vs acetazolamida-estatina en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura, constituyéndose en un aporte al conocimiento para la medicina, ya que en la práctica médica el uso adecuado de los fármacos en el tratamiento de esta patología, cuyo beneficio se plasmará en el tratamiento y la atención oportuna del paciente con eritrocitosis patológica de altura.

Relevancia Académica, los resultados de la investigación pueden servir de base para estudios de investigación realizados por estudiantes de medicina, bachilleres y otros profesionales a fines que estén interesados en profundizar y/o validar el tratamiento utilizado en la eritrocitosis patológica de altura.

Relevancia Institucional, permitirá a la institución académica de ciencias de la salud, principalmente medicina, especialidad de Medicina Interna, tomar de referencia los fármacos utilizados en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura y en la práctica clínica al demostrar el fármaco más efectiva, los profesionales médicos puedan utilizarlo para tratar al paciente con esta patología.

IV. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL:

4.1. ERITROCITOSIS

4.1.1. Eritrocitosis patológica

Es un síndrome clínico de desadaptación crónica a la altura, sin evidencia de patología cardiorrespiratoria subyacente, caracterizado por manifestaciones clínicas multisistémicas y datos de laboratorio compatible con valores incrementados por encima de los parámetros normales para la altura de hemoglobina y hematocrito, con disminución de PaO₂, SAT%O₂ y cuyo carácter distintivo es de normalizarse a nivel más bajo¹³.

La Eritrocitosis patológica es aquella cuyo valor corresponde a más de dos desviaciones estándar del valor medio de la hemoglobina medido en adultos jóvenes sin patología respiratoria de un determinado nivel de altitud. A su vez existe dos tipos de eritrocitosis excesiva, la primaria que es debida a la disminución de la presión parcial de oxígeno ambiental y la secundaria, debido a neumopatías o tumores renales (hipernefoma)¹⁴.

La eritropoyesis es un proceso regulado hormonalmente. Al menos dos hormonas tienen las propiedades de inducir la producción de eritrocitos, la eritropoyetina (Epo)¹⁵ y la testosterona^{16, 17}. La eritropoyetina es la hormona principal que regula la eritropoyesis. La eritropoyetina es una glicoproteína de 30,4 KDa producida principalmente por el riñón¹⁸. La eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea¹⁹. En los nativos de los Andes hay una gran variabilidad en los niveles de Epo y la respuesta eritrocítica a la altura; sin embargo, no hay correlación entre los niveles de Epo séricos en nativos de la altura con eritrocitosis excesiva y aquellos viviendo en la altura sin esta condición patológica²⁰.

Si la eritropoyetina no cumple una función principal en el MMC, es posible que la otra hormona eritropoyética, la testosterona tenga un papel preponderante. La testosterona probablemente actúe directamente en la médula ósea a nivel de los eritroblastos policromatófilicos y mejore la síntesis de RNA ribosomal o

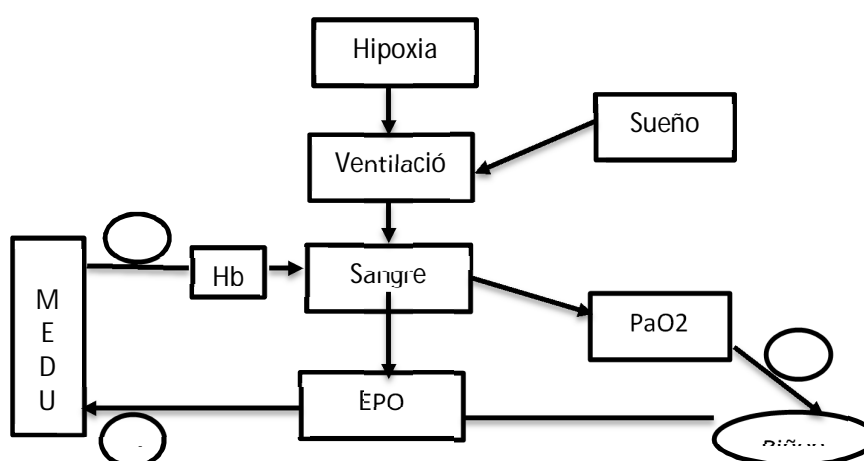
sus precursores y estimule una ribonucleasa nuclear²¹. La administración de testosterona estimula la producción de glóbulos rojos en varones en forma dependiente de la dosis especialmente en la tercera edad²².

Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA) es la manifestación hematológica del mal crónico de montaña (Chronic Mountain Sickness, CMS), presente en sujetos que viven en alturas superiores a 2.500 msnm. La EPA es el resultado de una adaptación genética inadecuada a grandes alturas, superiores a 2.500 msnm; donde los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea presentan una hipersensibilidad a la eritropoyetina, seguida de una eritropoyesis incrementada y una disminución de la apoptosis en la línea eritroide²³.

- **Fisiopatogenia**

El mecanismo fisiopatológico más aceptado es que existe una hipoventilación alveolar crónica, asociado a pérdida de la sensibilidad del centro respiratorio y de los quimiorreceptores a la hipoxia e hipercapnea. Además debido a que la hipoxia hipobárica generada por la altura es un estímulo adicional para la eritropoyesis, se hace aún más difícil detectar estados carenciales de hierro en personas que viven en regiones de gran altitud".

Figura: Esquema fisiopatológico ²⁴



Fuente; Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007

La adaptación a la altura implica un proceso asociado con la antigüedad de vida en las zonas de altura, proceso que parece estar mediado por cambios en los niveles hormonales, particularmente en los rangos de normalidad de la testosterona y en el que las poblaciones con valores en el rango normal bajo, estarían asociadas a menores valores de hemoglobina y a una mejor adaptación a la altura.

- **Diagnóstico**

Dado que el Hto es una relación entre el número de hematíes circulantes por unidad de volumen de sangre completa, un Hto elevado puede deberse a una disminución del volumen plasmático. El diagnóstico de eritrocitosis verdadera se basa en la demostración de un aumento de la masa eritrocitaria. Cuando se determina con hematíes marcados con cromo radiactivo (^{51}Cr), una masa eritrocitaria >36 ml/kg en varones (valor normal, $28,3 \pm 2,8$ ml/kg) y >32 ml/kg en mujeres (valor normal, $25,4 \pm 2,6$ ml/kg) se considera anormal.

Si la concentración de O_2 de la Hb arterial es inferior al 92%, la hipoxia tisular puede provocar eritrocitosis. El índice de fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG) consiste en la tinción histoquímica de una enzima de la población neutrófila. El índice de FAG está elevado en el 75% de los pacientes con PV, pero suele ser normal en los pacientes con otras causas de eritrocitosis. No obstante, debido a que la fiebre, una infección o una inflamación pueden aumentar el índice de FAG, éste sólo tiene valor para confirmar el diagnóstico de PV en ausencia de estos estímulos. El análisis de orina puede revelar hematuria microscópica y la ecografía o la TC renal pueden demostrar una lesión renal responsable de la eritrocitosis secundaria. La P_{50} (presión parcial de O_2 a la que la Hb alcanza una saturación del 50%) mide la afinidad de la Hb por el O_2 y se utiliza para excluir una Hb con afinidad elevada (alteración familiar) como causa de la eritrocitosis²⁵.

Criterios de diagnóstico

Cada una de las eritrocitosis patológicas presenta criterios de diagnóstico específicos y diferenciales.

- a) Eritrocitosis Patológica de Altura
 - Eritropoyetina sérica normal
 - Ausencia de Enfermedad pulmonar crónica
 - Ausencia de Obesidad/Síndrome metabólico
 - Ausencia de Cardiopatía
 - Presencia de colonias BFU-E autónomas.²⁶

- **Exámenes auxiliares**

- a) **Exámenes de colesterol**

Algunos tipos de colesterol se consideran buenos mientras que otros se consideran malos. Se pueden realizar distintas pruebas de sangre para medir cada tipo de colesterol. Este examen mide todos los tipos de colesterol presentes en su sangre. También puede realizarse un perfil de lípidos (o riesgo coronario), el cual incluye:

Colesterol total

Lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL)

Lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL)

Triglicéridos (otro tipo de grasa presente en la sangre)

Lipoproteína de muy baja densidad (colesterol VLDL)

Las lipoproteínas están compuestas de grasa y proteína. Transportan colesterol, triglicéridos y otras grasas, llamadas lípidos, a distintas partes del cuerpo a través de la sangre²⁷, ²⁸.

- b) **Exámenes de Transaminasas**

Las múltiples funciones hepáticas sólo son superadas por los métodos bioquímicos diseñados para examinarlos. De forma esquemática, las pruebas funcionales hepáticas se pueden dividir en: a) Pruebas que informan sobre posible lesión hepatocelular o citólisis; b) Pruebas relacionadas con el metabolismo de la bilirrubina (captación, conjugación y excreción), así como del éstasis biliar (colestasis); y c) Pruebas que analizan la síntesis hepática de sustancias necesarias para el funcionalismo corporal. Generalmente suelen alterarse varias de estas

funciones al mismo tiempo, aunque hay formas aisladas con afectación única.

Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citólisis destacan las transaminasas. Éstas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutarico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos:

1) Transaminasa glutámicooxalacética (GOT) cuya vida media es de 48 horas, y

2) Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) con una vida media de 18 horas.

La GPT es más específica de daño hepático que la GOT, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la GOT, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos.

La elevación sérica de transaminasas se correlaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos afectados, aunque la gradación de la elevación enzimática puede no relacionarse con la gravedad lesional.

En cuanto a los valores, ambas enzimas (GOT y GPT) están normalmente presentes en bajas concentraciones en el suero, con valores inferiores a 40 U/l, aunque el rango de normalidad varía según laboratorios²⁹.

c) Exámenes de Bilirrubina

La bilirrubina es un pigmento amarillento que se encuentra en la bilis, un líquido producido por el hígado. Las razones por las que se realiza es: Nuevos glóbulos rojos reemplazan todos los días una pequeña cantidad de glóbulos rojos viejos. La bilirrubina queda después de la eliminación de estas células viejas. El hígado ayuda a descomponer la bilirrubina para que pueda ser expulsada del cuerpo a través de las heces.

Es normal tener algo de bilirrubina en la sangre. Un nivel normal es: Bilirrubina directa (también llamada conjugada): 0 a 0.3 mg/dL y la Bilirrubina total: 0.3 a 1.9 mg/dL³⁰.

4.1.2. TRATAMIENTO

La Eritrocitosis patológica de altura tiene como único tratamiento efectivo el de descender a bajas alturas, dado que la causa de la enfermedad está relacionada a la pérdida de tolerancia a vivir en un ambiente hipoxico. A nivel del mar, desaparecen los síntomas y signos, con tiempos diferentes de normalización. Sin embargo existen otros tratamientos alternativos destinados sobre todo a disminuir la sintomatología de los pacientes, en especial en pobladores con residencia habitual en altura, entre estos tenemos:

- Oxigenoterapia y entrenamiento respiratorio Mejora la oxigenación de la sangre y reduce la concentración de eritropoyetina.
- Medroxiprogesterona Aumenta la ventilación y normaliza las presiones alveolares y arteriales de O₂ con una disminución paralela del hematocrito y la subsecuente reducción de síntomas.
- Acetazolamida (250 mg/día por 3 semanas) Aumenta la ventilación durante el sueño y mejora notablemente las presiones alveolares de CO₂ con una disminución paralela del hematocrito, y la subsecuente reducción de síntomas³¹.
- Atorvastatina 20 mg VO día, horas 21; en pacientes mayores de 60 años, 10 mg VO día. El tratamiento dura un año como mínimo y luego se procede a valorar su continuidad³².

a) **Estatinas: Atorvastatina**

Las estatinas conforman un grupo de medicamentos empleados inicialmente por su efecto hipocolesterolémico, pero el avance de las investigaciones sobre sus propiedades biológicas han permitido determinar que estos compuestos exhiben a la vez importantes efectos pleiotrópicos que ponen de manifiesto sus bondades en tratamientos para esclerosis múltiple, desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer, cardiopatías no isquémicas, prevención de fracturas y regularmente reducción en la incidencia de algunos tipos de cáncer, así como el debilitamiento del potencial metastásico³³. Estas características no están relacionadas con su efecto en la disminución del colesterol sino con una posible acción antiinflamatoria³⁴. Se pueden dividir en dos grupos: las de origen natural y aquellas que son productos de síntesis.

Dentro de las primeras se encuentran: lovastatina, simvastatina, pravastatina y mevastatina, producidas por algunos hongos nativos o por procesos fermentativos, mientras que la fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y pitavastatina (NK-104) son producto de síntesis. Una de las ventajas de las estatinas naturales es que no presentan los efectos secundarios exhibidos por las sintéticas³⁵.

a) Acetazolamida

Es un fármaco que inhibe la anhidrasa carbónica, la cual se encarga de producir y distribuir el ácido carbónico en el organismo. Además de ácido carbónico, también produce bicarbonato. El bicarbonato se necesita para la producción del líquido que llena el interior del ojo.

La acetazolamida, al disminuir la formación del bicarbonato también disminuye la cantidad de humor acuoso que se produce en el ojo. Esto ayuda a reducir el aumento de tensión que se produce en el ojo en situaciones como el glaucoma³⁶.

V.- HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Las Atorvastatina son más efectivas que la Acetazolamida- Atorvastatina en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura a 3829, Hospital III EsSalud Juliaca 2017.

VI.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

6.1. Objetivo general:

Determinar la efectividad de la Atorvastatina vs Acetazolamida- Atorvastatina en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura a 3829, Hospital III EsSalud Juliaca 2017”.

6.2. Objetivos específicos:

- a) Caracterizar la población de estudio.
- b) Comparar los constantes bioquímicos antes y después del tratamiento con Atorvastatina para la eritrocitosis patológica en el grupo experimental.
- c) Comparar los constantes bioquímicos antes y después del tratamiento para la eritrocitosis con Acetazolamida- Atorvastatina en el grupo control.

- d) Establecer las diferencias de la eritrocitosis patológica del grupo experimental que recibió el tratamiento Atorvastatina con los valores de la eritrocitosis del grupo control que recibió Acetazolamida- Atorvastatina.

VII.- UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:

Los resultados sobre la efectividad de la Atorvastatina o Acetasolamida-Atorvastatina en el tratamiento de la eritrocitosis patológica serán fuente de conocimiento y herramienta en la práctica clínica para los profesionales y estudiantes de la carrera profesional de Medicina humana.

VIII.- METODO DE INVESTIGACIÓN:

8.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADORES	CATEGORIAS	ESCAL DE VALORACIÓN
Variable Independiente: Efectividad de las Atorvastatina vs Acetazolamida	Atorvastatina	Dosis: 20 mg x día Tiempo: 120 días	Pre Test Post Test
	Acetazolamida-Atorvastatina	Dosis: 250 mg x día Tiempo: 120 días	
Variable dependiente: Eritrocitosis Patológica de altura	Contantes Bioquímicos		
	- Hemoglobina	Hombres: 13,3 - 16,2 g/dL Mueres: 12,0 - 15,8 g/dL	Intervalo
	- Hematocrito	Hombres: 38,8 - 46,4 Mujeres: 35,4 - 44,4	Intervalo
	- Colesterol total	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 180 a 200 mg/dL = Deseable (menor riesgo) ▪ 200 a 239 mg/dL = Límite elevado (mayor riesgo) ▪ 240 mg/dL y superior = elevado (el doble de riesgo) 	Intervalo
	- Trigliceridos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 150 mg/dL = Normal ▪ 150 a 199 mg/dL = Límite elevado ▪ 200 a .499 mg/dL = Elevado ▪ 500 mg/dL y superior = Muy elevado 	Intervalo
- HDL lipoproteinas de alta densidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 50 mg/dL en mujeres = HDL bajo (mayor riesgo) ▪ 40 a 59 mg/dL = Cuanto más elevado, mejor ▪ 60 mg/dL y superior = HDL elevado (menor riesgo) 	Intervalo	

	<ul style="list-style-type: none"> - LDL Lipoproteinas de baja densidad - TGO Transaminasa Glutamico Oxalacetico - TGP Transaminasa Glutamico Piruvico - Bilirruvina Total 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos de 100 mg/dL = Óptimo ▪ 100 a 129 mg/dL = Cerca o por encima del nivel óptimo ▪ 130 a 159 mg/dL = Límite elevado ▪ 160 a .189 mg/dL = Elevado ▪ 190 mg/dL y superior = Muy elevado ▪ 5 a 32 mU/ml ▪ Hombres 10-35 ▪ Mujeres 10-50 <p>Bilirrubina total: 0.3 a 1.9 mg/dL</p>	<p>Intervalo</p> <p>Intervalo</p> <p>Intervalo</p> <p>Intervalo</p>
<p>Variables Interviniente</p> <p>Características personales</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Ocupación</p>	<p>20 a 40 años</p> <p>41 a 60 años</p> <p>60 a más años</p> <p>Masculino</p> <p>Femenino</p> <p>Dependiente</p> <p>Independiente</p>	<p>Ordinal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p>

8.2 UNIDAD DE ANÁLISIS.

Es el paciente con diagnóstico Eritrocitosis patológica de altura en el Hospital III EsSalud Juliaca.

8.3 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

8.3.1 TIPO DE INVESTIGACION:

La presente investigación es de tipo observacional analítico

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene el diseño de Pre y Post Test, con grupo control que permitirá demostrar la efectividad de las Atorvastatina vs Acetazolamida- Atorvastatina en el tratamiento de la Eritrocitosis Patológica de Altura.

El diagrama es el siguiente:

$$\begin{array}{ccc} GE & X_1 & O_1 \\ GC & X_2 & O_2 \end{array}$$

Donde:

GE = Pacientes del grupo A

GC = Pacientes del grupo B

X_1 = Administración de Atorvastatina 20 mg x día

X_2 = Administración de Acetazolamida- Atorvastatina 250 mg x día

8.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: La población de estudio estará constituida por 200 pacientes atendidos en el servicio de Medicina en un trimestre, los que son tomados de referencia para el cálculo de la muestra de estudio.

Muestra: Estará conformada por

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- $Z\alpha = 1.96$ al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en su investigación use un 5%).

$$n = \frac{200 (1.96)^2 0.5(1-0.5)}{(200 - 1) 0.18^2 + 1.96^2 0.5(1-0.5)} = \frac{192.08}{7.408} = 25.9$$

26 pacientes con diagnóstico eritrocitosis patológico de altura para grupo A.

26 pacientes con diagnóstico eritrocitosis patológico de altura para grupo B.

Criterios de inclusión

- Pacientes que tienen residencia habitual en altura no menor de 6 meses
- Pacientes con recuento de hemoglobina ≥ 18.7 mg/dl
- Pacientes que desean participar en el estudio

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con enfermedad neoplásica
- Pacientes con enfermedades cardíacas
- Pacientes con antecedente de Policitemia Vera
- Pacientes que no desean participar en el estudio

8.5 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**TÉCNICA.**

Para desarrollar el presente estudio se aplicará la siguiente técnica:

- **OBSERVACIÓN DIRECTA:** Permitirá obtener información sobre los valores de las constantes bioquímicas antes y después del tratamiento en el grupo experimental y control.

INSTRUMENTO

- **FICHA CLÍNICA:** Esta ficha estuvo elaborada en base a los objetivos de la investigación, permitirá al investigador registrar la información sobre:

- Características personales y clínicas del paciente
- Datos sobre los valores de las constantes bioquímicas evaluados antes y después del tratamiento.

8.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

En el estudio se realizaron las siguientes actividades:

- Solicitud al Director del Hospital III EsSalud Juliaca, para obtener la autorización de la ejecución del trabajo de investigación.
- Coordinación con el jefe del departamento de Medicina, a fin de poner en conocimiento los objetivos de la investigación y solicitar el apoyo respectivo.
- Realizada las coordinaciones, se aplicará la ficha clínica al paciente sujeto de estudio y se solicitará los exámenes auxiliares en el consultorio de Medicina Interna.
- Los pacientes incluidos en el estudio serán captados por el método secuencial de casos consecutivos, hasta completar la muestra de estudio.
- Los pacientes serán seleccionados en dos grupos A y B
- El grupo A, recibirá Atorvastatina 20mg /día, por un tiempo de 120 días
- El grupo B recibirá Acetazolamida 250mg/día más Atorvastatina 20mg/día por un tiempo de 120 días
- El control de recuento de hemoglobina y hematocrito se realizará cada 30 días por 3 meses (3 controles)
- Los pacientes de ambos grupos tendrán restringido el consumo de carnes rojas y otras medicaciones durante el periodo de investigación.
- El seguimiento de los pacientes se realizará en forma mensual.
- La información obtenida será procesada para su respectiva presentación y análisis.

8.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:

- La información será sistematizada en el programa de Excel.
- Para el análisis de los datos se utilizará el paquete estadístico SSPS-20
- Se elaboraran cuadros de información porcentual
- En el tratamiento estadístico que se aplicará

La prueba t-Student, La t (de Student) es una distribución de variabilidad que surge del problema de estimar la media de una población normalmente distribuida cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Esta prueba nos permitirá verificar la diferencia que existe entre la media de las constantes hematológicas entre el grupo A y B, para así determinar la efectividad del tratamiento de la eritrocitosis en altura.

- **Análisis de la varianza ANOVA:** es una prueba paramétrica y como tal requiere una serie de supuestos para poder ser aplicada correctamente. Denominada ANOVA o análisis de la varianza, sirve para estudiar las dispersiones o varianzas de los grupos, y estudiar sus medias y la posibilidad de crear subconjuntos de grupos con medias iguales³⁷s.

IX. ÁMBITO DE ESTUDIO.

La presente investigación se realizará en el Hospital III EsSalud Juliaca, específicamente en el servicio de Medicina Interna, que se encuentran ubicada en la ciudad de Juliaca.

La ciudad de Juliaca es la capital de la provincia de San Román y del distrito homónimo, ubicada en la jurisdicción de la región Puno, en el sudeste de Perú. Se encuentra a 3.825 m.s.n.m. La ciudad de Juliaca. Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática es la decimotercera ciudad más poblada del Perú y albergaba una población de 272936 habitantes.

X. RECURSOS.**10.1. Recursos Humanos.**

- Director de tesis.
- Asesor de tesis.
- Investigador.

10.2 Recursos Institucionales.

- Universidad Nacional del Altiplano Puno.
- Biblioteca especializada de la Facultad de Medicina Humana.
- Hospital III EsSALUD Juliaca

10.3 Presupuesto.

- Material de escritorio	=	S/. 350.00
- Servicios de digitación	=	150.00
- Gastos de procesamiento	=	500.00
- Gastos imprevistos	=	300.00
- Gastos de recolección de datos	=	500.00
- Gastos de insumos de laboratorio	=	500.00

S/. 2,300.00

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

AÑO	2017					
	A	M	J	J	A	S
MESES						
Revisión de Bibliografía	X	X	X	X	X	
Elaboración del Proyecto	X					
Presentación		X				
Revisión del trabajo		X				
Aprobación del proyecto		X				
Ejecución del trabajo de investigación		X	X	X	X	
Sistematización de la información						X
Redacción del informe						X
Presentación y revisión del Informe						X
Defensa del trabajo de investigación						X

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Amaru R*, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J. et al. Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia. Rev. Méd. La Paz v.19 n.2 La Paz dic. 2013
2. Christina A. Eichstaedt et al. The Andean Adaptive Toolkit to Counteract High Altitude Maladaptation: Genome-Wide and Phenotypic Analysis of the Collas. PLoS One. 2014; 9(3): e93314.
3. Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007.
4. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):8-20. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re161c.pdf>
5. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde Y. Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. Rev Med La Paz, 19(2); Julio - Diciembre 2013
6. Vargas E, Spielvogel H. High altitude medicine & biology. 2006;7:2.
7. Brito J. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years. High Alt Med Biol. 2007;8:236-244.
8. Spielvogel H, Paz Zamora M, Daigh A Tuts, Jere D, Haas L. Sobre la incidencia de la eritrocitosis en la población masculina de La Paz. IBBA 1988;2:17-27.
9. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde Y. Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. Rev Med La Paz, 19(2); Julio - Diciembre 2013
10. Amaru R, et al. Mecanismo molecular de las Estatinas en el tratamiento de la Eritrocitosis Patológica de altura. Rev. Méd. La Paz [online]. 2013, vol.19, n.2, pp. 19-27. ISSN 1726-8958.
11. Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007.

12. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Rev Hematol Mex.* 2016 ene;17(1):8-20. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re161c.pdf>
13. Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. *Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007.*
14. Gonzales G, Tapial V. "Hemoglobina, Hematocrito Y Adaptación A La Altura: Su Relación Con Los Cambios Hormonales y el periodo de residencia Multigeneracional" *Revista 2007.15 (1):80-93.*
15. Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005;15:146-55.
16. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest* 2009;32:704-16.
17. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in older men: a metaanalysis of placebo-controlled trials. *J Gerontol Med Sci* 2005;11:1451-7.
18. Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005;15:146-55
19. Delanghe JR, Bollen M, Beullens M. Testing for recombinant erythropoietin. *Am J Hematol* 2008; 83:237-41.
20. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E1319-25.
21. Zitsmann M. Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl* 2008; 10: 364-72.
22. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:914-9.
23. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, et al. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med La Paz.* 2013; 19(2):5-18

24. Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007.
25. Manual Merck. Trastornos Mieloproliferativos. Disponible en: <http://manualmerck.tripod.com/MMCap130.htm>
26. Mary F. McMullin, D. Bareford, P. Campbell, A. R. Green, Claire Harrison, Beverley Hunt, D. Oscier, M. I. Polkey, J. T. Reilly, E. Rosenthal, Kate Ryan, T. C. Pearson. Bridget Wilkins. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. British Journal of Haematology. 2005; 130:174-195
27. American Diabetes Association. ¿Qué significan mis niveles de colesterol?. 2012. Disponible en: https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_316249.pdf
28. American Diabetes Association. Normas de atención médica en la diabetes -2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
29. García M, Zurita A. Transaminasas: Valoración y significación clínica. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
30. Biblioteca Nacional de Medicina de E.E.U.U. Examen de bilirrubina en sangre. Última revisión 2015. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003479.htm>
31. Uscamayta N. Eritrocitosis de Altura Patológico. Fac. Med. UMSA. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina U.M.S.A. Revista Científica N° 5 Año 5 Septiembre 2007.
32. Amaru R, Vera O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. Rev Med La Paz, 22(2); Julio - Diciembre 2016
33. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol. 2005; 45 89-118.
34. Andres M. Statins: Potential new indications in inflammatory conditions. Atherosclerosis Supplements. 2006; 7: 31-35
35. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. Atherosclerosis Supplements. 2003; 4: 3-8.
36. Laboratorio Químico. Acetazolamida. Ficha Técnica. Versión 1.0. 2013.

37. Bellón M. Prueba ANOVA: comparación de las medias de tres o más grupos. Disponible en: <http://epidemiologiamolecular.com/prueba-anova-comparacion-medias-grupos/>

ANEXOS:**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO PUNO****FICHA CLÍNICA****I. DATOS GENERALES:**

Nombre del paciente _____

Edad _____ Sexo: (M) (F)

Ocupación Dependiente _____ Independiente _____

II. RESULTADOS DE CONTANTES BIOQUÍMICOS

1. Hemoglobina

Hombres: _____ (13,3 - 16,2 g/dL)

Mujeres: _____ (12,0 - 15,8 g/dL)

2. Hematocrito

Hombres: _____ (38,8 - 46,4)

Mujeres: _____ (35,4 - 44,4)

3. Colesterol total

_____ (Menos de 180 a 200 mg/dL = Deseable (menor riesgo)

_____ (200 a 239 mg/dL = Límite elevado (mayor riesgo)

_____ (240 mg/dL y superior = elevado (el doble de riesgo)

4. Triglicéridos

_____ (Menos de 150 mg/dL = Normal)

_____ (150 a 199 mg/dL = Límite elevado)

_____ (200 a .499 mg/dL = Elevado)

_____ (500 mg/dL y superior = Muy elevado)

5. HDL

_____ (Menos de 50 mg/dL en mujeres = HDL bajo (mayor riesgo)

_____ (40 a 59 mg/dL = Cuanto más elevado, mejor)

_____ (60 mg/dL y superior = HDL elevado (menor riesgo)

6. LDL

_____ (Menos de 100 mg/dL = Óptimo)

_____ (100 a 129 mg/dL = Cerca o por encima del nivel óptimo)

_____ (130 a 159 mg/dL = Límite elevado)

_____ (160 a .189 mg/dL = Elevado)

_____ (190 mg/dL y superior = Muy elevado)

7. TGO

_____ (5 a 32 mU/ml)

8. TGP

_____ (Hombres 10-35)

_____ (Mujeres 10-50)

9. Bilirrubina total _____ (0.3 a 1.9 mg/Dl)

CONSENTIMIENTO INFORMADO**Título del PROYECTO:**

Yo. (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realice el análisis de sangre.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí () no () (marque lo que proceda)

Acepto que los resultados derivados de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones (relacionadas con ésta), incluyendo los análisis de laboratorio: sí () no () (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....
.....

Juliaca.....de.....20

Firma del paciente