



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“ATORVASTATINA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE
EN EL CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE ARTRITIS
REUMATOIDE”**

**“ATORVASTATIN AS A COADJUVANT TREATMENT IN THE
CONTROL OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN INMUNOLOGÍA Y
REUMATOLOGÍA**

AUTOR

ERNESTO MOISES ZAVALA FLORES

ASESOR

JOSÉ LUIS AGUILAR OLANO

**Lima – Perú
2020**

Contenido	
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION	1
3. OBJETIVOS	3
3.1 OBJETIVO GENERAL	3
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	3
4. MATERIALES Y METODOS	3
4.1 DISEÑO DE ESTUDIO	3
4.2 POBLACIÓN	3
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	3
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	4
4.5 MUESTRA	4
4.6 DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	4
4.6.1 VARIABLE INDEPENDIENTE	4
4.6.2 VARIABLE DEPENDIENTE	4
4.6.3 COVARIABLES RELEVANTES	6
4.7 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS	8
4.7.1 TAMIZAJE Y ENROLAMIENTO	8
4.7.2 RECOLECCIÓN DE DATOS	8
4.8 ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO	8
4.9 PLAN DE ANALISIS	9
5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	10
6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	12
6.1 PRESUPUESTO	12
6.2 CRONOGRAMA	12
7. ANEXOS	13
ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	13
ANEXO 2. SCORE DAS-28	14
ANEXO 3. CODIFICACION DE LAS VARIABLES	14
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	16
ANEXO 5. MATRIZ DE CONSISTENCIA	18
ANEXO 6. ALGORITMO PARA EL USO DE ESTATINAS COMO PREVENCION PRIMARIA PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES. (25)	19
ANEXO 7 CALCULADORA ASCVD (25)	20

1. RESUMEN

Diversos estudios postulan un efecto inmunomodulador de las estatinas, siendo para algunos investigadores una posible alternativa coadyuvante para el manejo de algunas patologías autoinmunes. Por ello a la fecha se han realizado estudios en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), en busca de lograr evidenciar un posible efecto de las estatinas sobre el control de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, los resultados no son del todo concluyentes.

Considerando que la AR tiene un mayor grado de actividad en los pacientes de raza mestiza en comparación con los caucásicos y que los estudios realizados son en población norteamericana, europea y asiática, es imperativo el desarrollo de estudios en nuestra población, a fin de lograr evidenciar un posible efecto benéfico sobre la actividad de la AR. Por ello se plantea evaluar la evolución de la actividad de AR en pacientes que reciban o no estatinas por sus dislipidemias.

Métodos: Estudio de Cohorte prospectiva. En pacientes con diagnóstico de AR activa que acudan al consultorio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia. Se formarán dos grupos: los pacientes con dislipidemia que reciben Atorvastatina (expuestos) y los que no reciben atorvastatina (no expuestos). Luego de ello, se realizará un seguimiento mensual durante tres meses donde se comparará la actividad de la enfermedad mediante el DAS28 en ambos grupos.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Atorvastatina, actividad de la enfermedad.

2. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de predilección por el sexo femenino, llegando a una relación de 5.8:1 con el sexo masculino en nuestro país ⁽¹⁻⁶⁾. La edad de presentación de la AR oscila entre los 40-60 años, siendo los 50 años el pico de presentación.

Se estima que la prevalencia es del 0.3 al 1.2% de la población mundial ⁽⁷⁾, presentando mayor frecuencia en Norte América (0.9-1.1%). En Sudamérica el promedio se encuentra entre 0.1-0.5%, en Perú específicamente se ha registrado una prevalencia de 0.3-0.5% ⁽⁸⁾.

El cuadro clínico comprende la inflamación simétrica de articulaciones pequeñas y grandes, característicamente metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, rigidez matutina, además de reactantes de fase aguda como proteína c reactiva y/o factor reumatoideo ⁽⁹⁾. El diagnóstico es clínico-laboratorial y se realiza en base a lo establecido en la última actualización del Colegio Americano de Reumatología (ACR) ^(9, 10).

Con el transcurso de los años se ha optimizado el control de la actividad de la enfermedad mediante los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), terapia inmunosupresora y la terapia biológica. A la fecha, aún se continúa intensificando la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que permitan un mayor control de la enfermedad.

Las estatinas son un grupo de medicamentos que tradicionalmente se han utilizado para el control de la dislipidemia y aplacar el riesgo cardiovascular de la población susceptible a desarrollar eventos cardiovasculares. Se ha estimado que el riesgo cardiovascular de la

AR es equivalente al de la diabetes, llegando a ser por si misma un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares ^(11, 12).

Estudios han encontrado un efecto inmunomodulador de las estatinas, tanto *in vitro* como *in vivo* ⁽¹³⁾, inclusive se ha evaluado dicho efecto en enfermedades autoinmunes ^(13, 14).

Así mismo, se han realizado estudios para evaluar el rol de las estatinas en el control de la actividad de la AR, como es el caso de McCarey W ⁽¹⁵⁾, en un ensayo clínico evaluó el efecto de 40 mg de atorvastatina frente a placebo sobre la actividad de la AR mediante el DAS28, encontrando que a los 6 meses el puntaje del DAS28 disminuyó en -0,5 vs 0.03 del placebo, este resultado fue, aunque modesto, estadísticamente significativo. El-Barbary ⁽¹⁶⁾, comparó metotrexato + prednisona (15 pacientes) vs metotrexato + prednisona + atorvastatina (15 pacientes). Encontró que el grupo que recibió estatina presentó una disminución del DAS28 de -2.18 vs -0.92 del control durante el seguimiento.

L-S Tam ⁽¹⁷⁾, en un ensayo con rosuvastatina cuyo outcome fue el impacto sobre la aterosclerosis subclínica, encontró que no había una disminución significativa del DAS28 comparado con placebo. Cojocarú ⁽¹⁸⁾, en un ensayo con simvastatina encontró que en los primeros 3 meses hubo una disminución del DAS28 -0.636 ; IC 95% (-1.112 , -0.160), sin embargo, este efecto se perdía a los 6 meses.

Estos resultados si bien fueron, en algunos casos, estadísticamente significativos, los valores calculados en la diferencia de medias clínicamente no lo fueron. Esto podría deberse a diversos factores, como: la población usada en estos estudios fue pequeña, el outcome (en la mayoría de estudios) fue secundario, falta de homogenización del tipo de estatina usado, etc.

En el 2016 Mauricio-Muñoz ⁽¹⁹⁾, en una revisión sistemática y metaanálisis comparó 4 ensayos clínicos para evaluar el impacto de las estatinas sobre el perfil lipídico y riesgo cardiovascular en pacientes con AR. Encontró que el estimado global para la disminución de la actividad de la enfermedad fue: -0.73 puntos, IC (-0.94 , -0.53); I^2 de 96%. En otra revisión sistemática con metaanálisis realizada en 2017 por Guo-min Li ⁽²⁰⁾, comparo 9 ensayos clínicos, donde evaluó el efecto anti inflamatorio de las estatinas, encontró que el estimado global para la disminución de la actividad de la enfermedad fue: -2 puntos, IC (-3.19 , -0.8) con un I^2 de 96,7%.

Dada la alta heterogeneidad de los resultados de ambas revisiones sistemáticas, (probablemente porque en los ensayos se usaron diferentes tipos de estatinas, diferente dosis, diferente tipo de FARME, la actividad de la AR no era outcome principal, etc.), estos no pueden brindar un consenso sobre el rol de las estatinas en el control de la actividad de la AR.

A esto se debe añadir que los estudios realizados son en población norteamericana, europea y asiática, no se han documentado estudios en la población latinoamericana ni en nuestro país. Esto tendría importancia debido a que la actividad de la AR en la población mestiza es mayor en comparación con la caucásica ^(21, 22). Siendo imperativo estudios en nuestra población que contribuyan a optimizar el control de la enfermedad.

Por ello se plantea realizar un estudio tipo Cohorte prospectiva, donde se evaluarán pacientes con AR con tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional

y atorvastatina, con el objetivo de evaluar el impacto sobre la actividad de la AR medido mediante el DAS28, en un hospital público de Lima.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Identificar si la atorvastatina junto a tratamiento convencional favorece el control de la actividad de la AR medido mediante el DAS28.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar el comportamiento del perfil lipídico y su relación con la actividad de la AR medido mediante el DAS28
- Identificar la relación entre el Índice Aterogénico y la actividad de la AR medido mediante el DAS28.
- Identificar la relación entre Proteína C Reactiva (PCR) y el tratamiento con atorvastatina.
- Identificar la relación entre la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y el tratamiento con atorvastatina.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, tipo Cohorte prospectiva dinámica.

En pacientes con diagnóstico de AR ⁽²³⁾ que acudan al consultorio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia. Se realizará seguimiento durante un periodo de seis meses desde el enrolamiento. Durante el periodo establecido se recolectarán, periódicamente, los datos extraídos de la consulta médica: índice de actividad de AR (DAS28), perfil lipídico, proteína c reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) e índice aterogénico (colesterol total / lipoproteína de alta densidad).

4.2 POBLACIÓN

Pacientes con el diagnóstico de AR activa (mediante DAS28), que acudan a la consulta del servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes de 40 a 79 años de edad
- ❖ Pacientes nuevos o continuadores
- ❖ AR activa (Leve - Moderada - Severa según la clasificación DAS28)

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Gestantes
- ❖ Uso previo de tratamiento con estatinas
- ❖ Uso de prednisona > 10mg/día o equivalente
- ❖ Uso de Metotrexato > 25mg/dosis/semana o equivalente
- ❖ Alergia a Metotrexato, Corticoides, Estatinas.
- ❖ Coexistencia de cualquier otra enfermedad autoinmune sistémica (superposición)
- ❖ Pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular (quienes requieran estatinas como prevención secundaria)
- ❖ Enfermedad Renal Crónica con o sin terapia de remplazo renal.

4.5 MUESTRA

Para el cálculo del tamaño muestral previamente se tomó como referencia lo encontrado por McCarey W ⁽¹⁵⁾. Se estableció una desviación estándar esperada para la población con uso de estatinas de 1.10, y para la población sin estatinas de 0,970, estimando una diferencia de medias a detectar de 0.570.

Una vez definido los valores referenciales se usó el programa estadístico EPIDAT 4.2; Se calculó un tamaño muestral de 54 pares, entendiéndose 108 pacientes. (54 pacientes para grupo estatinas y 54 para el grupo sin estatinas), con una potencia del 80% y nivel de confianza del 95%.

4.6 DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

4.6.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

- ❖ Tratamiento convencional para control de la AR + atorvastatina.

4.6.2 VARIABLE DEPENDIENTE

- ❖ Actividad de la enfermedad de la AR, medida mediante la escala DAS28 ⁽²⁴⁾.
- ❖ Proteína C Reactiva (PCR)
- ❖ Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
- ❖ Perfil Lipídico (Colesterol total: CT; Lipoproteína de Alta Densidad: HDL; Lipoproteína de Baja Densidad: LDL; Triglicéridos)
- ❖ Índice aterogénico (relación CT/HDL)

	VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
INDEPENDIENTE	Tratamiento para control de la AR + Atorvastatina		-	-	Clínica del paciente
DEPENDIENTE	Actividad de la enfermedad	Actividad leve: DAS-28: $\geq 2.6 - \leq 3.2$ Actividad moderada: DAS-28: $>3.2 - \leq 5.1$ Actividad severa: DAS-28: >5.1	Aplicación del score DAS-28 durante la consulta	Continua	Clínica del paciente
	Colesterol total (CT)	Deseable: < 200 mg/dl Límite alto: 200-239 mg/dl Alto: >240 mg/dl	Registrado durante la consulta médica	Continua	mg/dl
	HDL	Bajo: <40 mg/dl Alto: ≥ 60 mg/dl	Registrado durante la consulta médica	Continua	mg/dl
	Triglicéridos	Normal: <150 mg/dl Límite alto: 150-199 mg/dl Elevado: 200-499 mg/dl Muy Elevado: >500 mg/dl	Registrado durante la consulta médica	Continua	mg/dl
	LDL calculado	Fórmula: $CT - HDL - TG/5$ Óptimo: <100 mg/dl Casi óptimo: 100-129 mg/dl	Calculado al momento de	Continua	mg/dl

		Límite alto: 130-159 mg/dl Alto: 160-189 mg/dl Muy alto: ≥ 190 mg/dl	la consulta		
	PCR	Normal: <0.7 Elevado: ≥ 0.7	Registrado durante la consulta médica	Continua	mg/dl
	VSG	Pacientes menores de 50 años: 1. Varones: 0-15 mm/h 2. Mujeres: 0-20 mm/h Pacientes mayores de 50 años: 1. Varones: 0-20 mm/h 2. Mujeres: 0-30 mm/h	Registrado durante la consulta médica	Continua	mm/h
	Índice aterogénico	Fórmula: CT / HDL Normal: < 4 Alto: ≥ 4	Calculado al momento de la consulta	Continua	-

4.6.3 COVARIABLES RELEVANTES

- ❖ Sexo.
- ❖ Edad.
- ❖ Índice de masa corporal (IMC).
- ❖ Tiempo de enfermedad con AR.
- ❖ Tiempo de tratamiento actual para la AR.
- ❖ Tipo de tratamiento modificador de la enfermedad usado hasta la actualidad.
- ❖ Hábito tabáquico.

	VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
COVARIABLES	Edad	Años de vida	-	Cuantitativo	Edad
	Sexo	Masculino/ Femenino	-	Dicotómico	Masculino/ Femenino
	IMC	peso/(talla) ²	Calculado en la consulta	Continuo	kg/cm ²
	Tiempo de enfermedad con AR	Número de años desde el diagnóstico de AR hasta la actualidad	Registrado en HC	Continuo	Años
	Tiempo de tratamiento actual	Tiempo de tratamiento usado al momento	Registrado en HC	Continuo	Meses
	Tipo de tratamiento Modificador de la enfermedad usado hasta la actualidad	Tipo de tratamiento actual que recibe el paciente	Registrado en HC	Politómico	-
	Tabaquismo	<p>Fumador leve: < 5 paquetes/año</p> <p>Fumador moderado: > 5- ≤15 paquete/año</p> <p>Fumador severo: >15 paquete/año</p>	Consultado al paciente	Politómico	-

4.7 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

4.7.1 TAMIZAJE Y ENROLAMIENTO

El tamizaje y posterior enrolamiento se realizará en el consultorio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia. Inicialmente se verificará si el paciente cumple con los criterios establecidos (Criterios de inclusión y exclusión), de cumplir con los mismos se procederá a explicar la finalidad y se le invitará a participar en el estudio.

Se le brindará el tiempo que considere necesario para poder decidir sobre su participación en el presente estudio. Una vez aceptado, se procederá a la firma del consentimiento informado por parte del mismo.

4.7.2 RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez firmado el consentimiento informado, se procederá a recolectar los datos que se irán obteniendo durante la consulta médica, entiéndase que los datos a recolectar forman parte de la evaluación habitual del paciente con AR que acude al consultorio de Inmuno-Reumatología. Ver ficha de recolección (ANEXO 1)

Dada la naturaleza longitudinal del estudio, se detallará la recolección de acuerdo al momento de evaluación.

❖ Medición basal: momento cero.

Se recolectarán los resultados de las pruebas de laboratorio solicitados por el médico especialista (Perfil Lipídico, PCR, VSG) y se calculará el índice de la actividad de la enfermedad medido mediante el DAS28. Todos los pacientes serán tributarios de tratamiento para control de la AR; además, se registrará a los pacientes que presenten riesgo cardiovascular que ameriten uso de estatinas ⁽²⁵⁾. (ANEXO 6 y 7)

De este modo, se formarán dos grupos: los que reciben Atorvastatina (expuestos) y los que no reciben atorvastatina (no expuestos).

❖ Mediciones de seguimiento: Mensual durante 6 meses.

Para las mediciones del seguimiento, en cada una de ellas, los pacientes serán evaluados en la consulta médica donde se recolectará los valores de perfil lipídico, PCR, VSG y cálculo del DAS28.

Al culminar la medición del 6to mes de seguimiento, se procederá a evaluar los resultados laboratoriales del grupo que recibió Atorvastatina (expuestos) vs los que no recibieron Atorvastatina (no expuestos) durante el periodo de estudio y se comparará actividad de la enfermedad mediante el DAS28. (ANEXO 2)

4.8 ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO

En el presente estudio los investigadores estarán presentes durante la consulta médica; Sin embargo, no tendrán ninguna intervención sobre la toma de decisiones por parte del médico especialista durante la evaluación de los pacientes. Es decir, los investigadores se

limitarán a observar y registrar las variables del estudio. Para ello se priorizará en todo momento la comodidad, seguridad y beneficio del paciente.

Se le explicará previamente el objetivo del estudio, los beneficios que aportaría el mismo, así como sus derechos. Luego se invitará a firmar el consentimiento informado por escrito (**ANEXO 4**); de aceptar, será enrolado en el presente estudio.

Los datos obtenidos serán codificados a fin de proteger la información de los pacientes; En tal sentido, se buscará reducir la revelación y/o difusión de los mismos.

El presente protocolo será sometido a evaluación por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH), así como por el Comité de Ética del Hospital Cayetano Heredia. Se seguirán estrictamente las recomendaciones brindadas por ambas entidades y luego de ser aprobado, se iniciará con el mismo.

4.9 PLAN DE ANALISIS

Para el análisis de las variables dependientes (perfil lipídico, índice aterogénico, PCR, VSG), así como los covariables: edad, índice de masa corporal, tiempo de enfermedad, tiempo de tratamiento para la AR, se utilizará la media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente.

Para la evaluación estadística se usará la diferencia de medias mediante la prueba T Student (distribución paramétrica) o Mann Withnney (no paramétrica) según corresponda.

Para las variables categóricas (covariables: sexo, tabaquismo) se utilizará la prueba de Chi cuadrado o Fisher cuando no se cumpliera alguno de los supuestos para el uso de Chi cuadrado.

En ambos casos se establecerá la significancia estadística para un valor p con punto de corte menor a 0.05 y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Esto a fin de responder a la hipótesis alterna de que el tratamiento con atorvastatina + terapia convencional favorece al control de la actividad de la AR en comparación con la terapia convencional sola, medido mediante el DAS28.

Del mismo modo se realizará un ajuste por covariables, por posibles confusores mediante regresión lineal múltiple, en cumplimiento de los supuestos de no multicolinealidad, homocedasticidad, independencia y linealidad.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130–6.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease : Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010 Aug;35(1):10-4.
3. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):379–85.
4. Bautista-Molano W, Fernández-Avila D, Jiménez R, Cardozo R, Marín A, Soler M del P, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en una clínica especializada de atención integral. *Reumatol Clin.* 2016;12(6):313–8.
5. Medina M, Acevedo-vasquez E, Gutierrez C, Perich R, Sanchez-Torres A, Ponce De Leon D, et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in an urban mestizo population. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):1–10
6. Acevedo-vásquez EM. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. *Rev Soc Peru Med interna.* 2012;25(1):31–7.
7. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(3):86-89
8. Gamboa DR, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio Copcord en el Perú. *Rev Peruana de Reumatología.* 2009;15(1):40–6
9. Kourilovitch M, Galarza-maldonado C, Ortiz-prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2014; 49:48–52.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism. J Am Coll Rheumatol.* 2010;62(9):2569–81.
11. Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: A cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009; 68(9): 1395-1400
12. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, y Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care and Research.* 2008; 59(12): 1690-1697.
13. Palmer G, Chobaz V, Talabot-Ayer D, Taylor S, So A, Gabay C, Et al. Assessment of the Efficacy of Different Statins in Murine Collagen-Induced Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2004; 50(12):4051-4059.
14. Alvarado Cárdenas M, Marín Sánchez A, Lima Ruiz J. Statins and autoimmunity. *Med Clin (Barc).* 2015;145(9):399-403.
15. McCarey DW, McInnes LB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, Et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *THE LANCET.* 2004;363(9426):2015-2021.
16. El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, Hamouda HE, Wagih AA, Ismail RG. Effect of Atorvastatin on Inflammation and Modification of Vascular Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(2):229-235.

17. Tam LS, Li E, Shang Q, Tomlinson B, Lee V, Lee K, Et al. Effects of rosuvastatin on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a randomized controlled pilot trial. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(6):411–421.
18. Cojocaru L, Rusali AC, Şuţa C, Rădulescu AM, Şuţa M, Craiu E. The Role of Simvastatin in the Therapeutic Approach of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Diseases*. 2013; 2013.
19. Muñoz OM, Reyna Carrasco OA, Castelblanco SM, García AA, Fernández-Ávila DG. Impacto terapéutico de las estatinas en el perfil lipídico y riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. *Rev colomb reumatol*. 2019;26(1):40-47.
20. Li G, Zhao J, Li B, Zhang X, Ma J, Ma X, Et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):215-225.
21. Massardo L1, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, Et all. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1135-43.
22. Cefferino Hidalgo C.; Raimon Sanmartí, Virginia Ruíz-Esquide V. Comparación de pacientes con artritis reumatoide de origen mestizo sudamericano y caucásico europeo. *latinocrev. Parag. reumatol*. 2015;1(1):11-19.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2010;62(9):2569–2581.
24. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1995;38(1):44-48.
25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et all. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11): e596-e646.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

6.1 PRESUPUESTO

Ítem	Costo	Cantidad	Total
Exámenes de laboratorio (reactivos)	S/.400.00	10	S/.4000.00
Balanza	S/.60.00	1	S/.60.00
Fotocopias	S/.0.10	400	S/. 40.00
Transporte	S/. 10.00	90	S/. 900.00
Viáticos	S/. 10.00	90	S/. 900.00
Total	-	-	S/.5900.00

6.2 CRONOGRAMA

	2020						
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	junio	julio
Elaboración del proyecto de investigación	X						
Aprobación del proyecto de investigación	X						
Capacitación de los recolectores de la información	X						
Recolección de datos		X	X	X	X		

Ingreso y análisis de datos						X	X	
Redacción de Informe final							X	X
Envío de paper para publicación								X

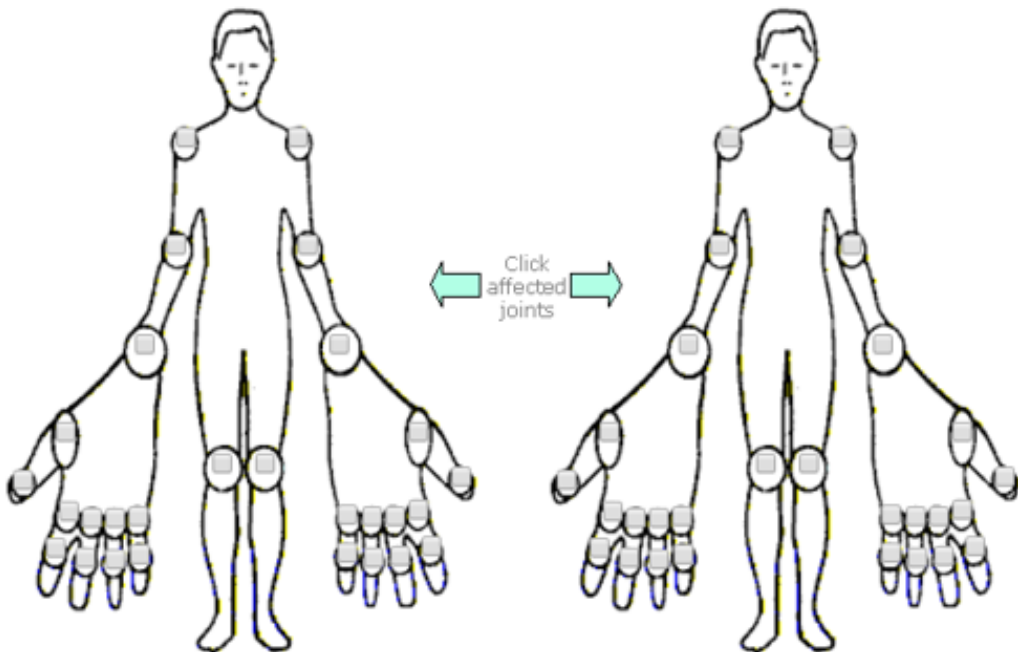
7. ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	Historia clínica	Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC	Colesterol Total	HDL	LDL calculado	Triglicéridos	Índice aterogénico	VSG	PCR
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													

Número de articulaciones dolorosas	Número de articulaciones inflamadas	Evaluación de la salud general por parte del paciente	DAS 28	Actividad de enfermedad	Tiempo de enfermedad de AR	Tiempo de tratamiento actual	Tipo de tratamiento actual	Hábito tabáquico

ANEXO 2. SCORE DAS-28

DAS-28	
	
A. Número de articulaciones dolorosas (0-28)	B. Número de articulaciones inflamadas (0-28)
C. Evaluación de la salud general por parte del paciente (0-100) D. PCR E. VSG	<u>Puntaje total</u>

ANEXO 3. CODIFICACION DE LAS VARIABLES

Variable	Descripción	Categorías y códigos
Actividad de la enfermedad	Actividad leve: DAS-28: $\geq 2.6 - \leq 3.2$ Actividad moderada: DAS-28: $>3.2 - \leq 5.1$ Actividad severa: DAS-28: >5.1	Actividad leve = 0 Actividad moderada = 1 Actividad severa = 2

Colesterol total (CT)	Deseable: < 200 mg/dl Límite alto: 200-239 mg/dl Alto: >240 mg/dl	Deseable = 0 Límite alto = 1 Alto = 2
HDL	Bajo: <40 mg/dl Alto: >=60 mg/dl	Bajo = 0 Alto = 1
Triglicéridos	Normal: <150 mg/dl Límite alto: 150-199 mg/dl Elevado: 200-499 mg/dl Muy Elevado: >500 mg/dl	Normal = 0 Límite alto = 1 Elevado = 2 Muy elevado = 3
LDL calculado	Óptimo: <100 mg/dl Casi óptimo: 100-129 mg/dl Límite alto: 130-159 mg/dl Alto: 160-189 mg/dl Muy alto: >=190 mg/dl	Óptimo = 0 Casi óptimo = 1 Límite alto = 2 Alto = 3 Muy alto = 4
PCR	Normal: <0.7 Elevado: >0.7	Normal = 0 Elevado = 1
VSG	Pacientes menores de 50 años: 3. Varones: 0-15 mm/h 4. Mujeres: 0-20 mm/h Pacientes mayores de 50 años: 3. Varones: 0-20 mm/h 4. Mujeres: 0-30 mm/h	Normal = 0 Alto = 1
Índice aterogénico	Normal: < 4 Alto: >4	Normal = 0 Alto = 1
Sexo	Sexo	Femenino = 0 Masculino = 1
Edad	Edad	En años
IMC	IMC	Kg / cm ²
Tiempo de enfermedad con AR	Tiempo de enfermedad con AR	Años
Tiempo de tratamiento actual	Tiempo de tratamiento actual	Meses
Tipo de tratamiento actual	Tipo de tratamiento actual	Nombre de fármaco

Tratamiento con corticoides	Tratamiento con corticoides	Ausente = 0 Presente = 1
Tabaquismo	Fumador leve: <5 paquetes/año Fumador moderado: >5 a <15 paquete/año Fumador severo: >15 paquete/año	No fumador = 0 Leve = 1 Moderado = 2 Severo = 3

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Adultos)	
Título del estudio:	ATORVASTATINA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE ARTRITIS REUMATOIDE
Investigador:	Ernesto Moises Zavala Flores
Institución:	Universidad Peruana Cayetano Heredia

Propósito del estudio:

Lo estamos invitando a participar en un estudio con el propósito de identificar si el uso de atorvastatina junto con tratamiento convencional favorece el control de la actividad de la artritis reumatoide medido mediante un sistema internacionalmente validado llamado el DAS28. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Procedimientos:

Si decide participar en este estudio se realizará lo siguiente:

1. El investigador estará presente durante la consulta con el médico reumatólogo, quien realizará algunas preguntas sobre sus antecedentes de enfermedad, el examen físico correspondiente y los datos obtenidos serán recolectados para el presente estudio.
2. Se hará seguimiento durante 6 meses, donde de igual manera se realizará una evaluación completa.

Beneficios:

Se beneficiará de una evaluación clínica detallada de actividad de enfermedad de artritis reumatoide. Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan del score realizado.

Costos y compensación

Los costos de todos los procedimientos serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno. Igualmente. No deberá pagar nada para entrar en el estudio y no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole.

Confidencialidad:

Se guardará su información con códigos y no con nombres. Sólo el investigador tendrá acceso a las

bases de datos. De ser publicados los resultados obtenidos, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

USO FUTURO DE INFORMACIÓN

Deseamos almacenar los datos recopilados en esta investigación, los cuales podrán ser usados para estudios futuros. Estos serán identificados con códigos, no se mencionará ninguna información personal.

Si no desea que los datos recaudados en esta investigación permanezcan almacenados ni utilizados posteriormente, aún puede seguir participando del estudio. En ese caso, terminada la investigación sus datos serán eliminados.

Previamente al uso de sus datos en un futuro proyecto de investigación, ese proyecto contará con el permiso de un Comité Institucional de Ética en Investigación de la UPCH y del HCH.

Autorizo a tener mis datos almacenados para un uso futuro en otras investigaciones.

SI () NO ()

Derechos del participante:

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio o llame a Dr. Ernesto Moisés Zavala Flores, al teléfono XXXXXXXXXX

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe y/o al comité institucional de ética en investigación del hospital Cayetano Heredia, al teléfono 481-9502.

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

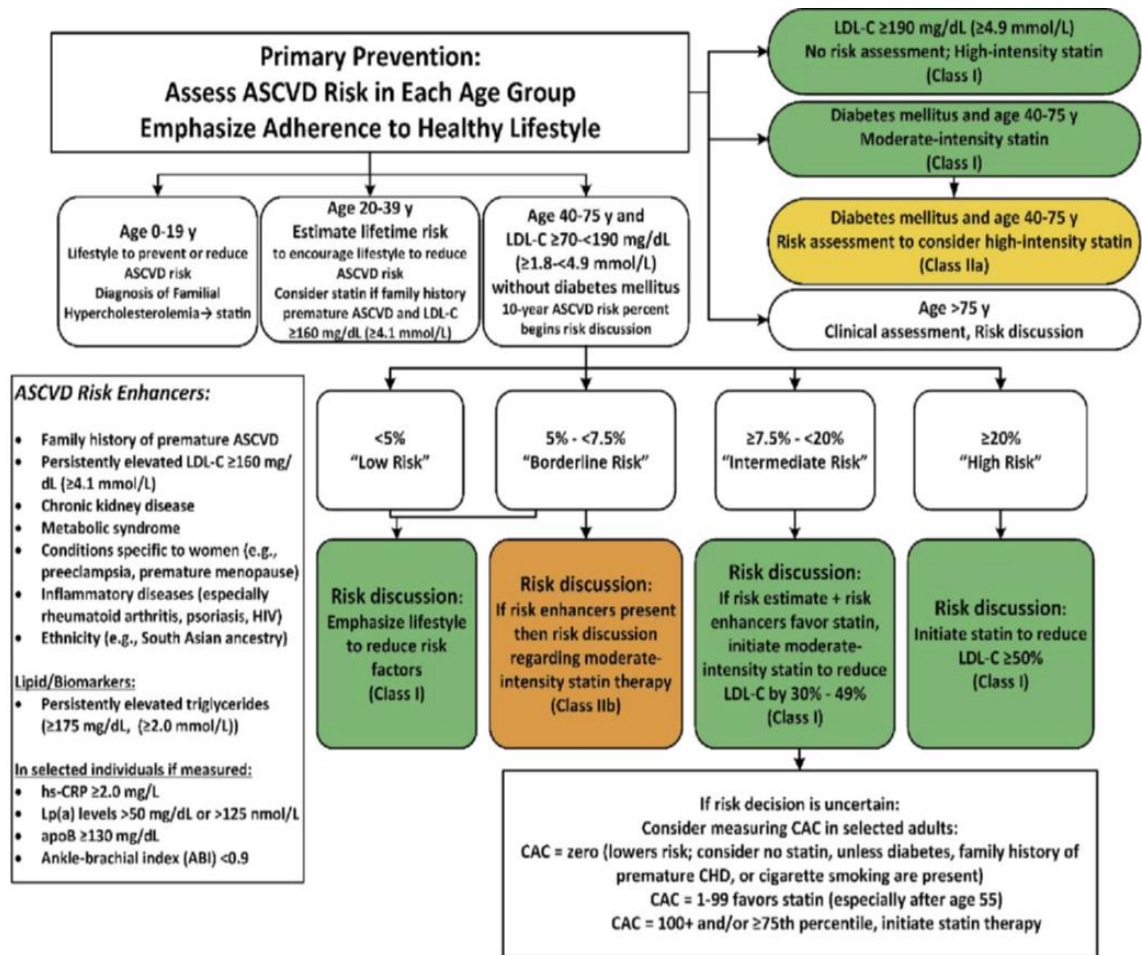
<hr/> Nombres y Apellidos Participante	<hr/> Fecha y Hora
<hr/> Nombres y Apellidos Testigo (si el participante es analfabeto)	<hr/> Fecha y Hora
<hr/> Nombres y Apellidos Investigador	<hr/> Fecha y Hora

Versión 1.0 de fecha 29 de enero del 2020.

ANEXO 5. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>1. Problema general ¿El uso de Atorvastatina junto con el tratamiento convencional favorece el control de la actividad de la AR?</p> <p>2. Problemas específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cómo se comporta el perfil lipídico en relación a la actividad de la AR? - ¿Cuál es la relación entre el índice aterogénico y la actividad de la AR? - ¿Cuál es la relación entre la proteína C reactiva (PCR) y el tratamiento con atorvastatina? - ¿Cuál es la relación entre la velocidad de sedimentación (VSG) y el tratamiento con atorvastatina? 	<p>1. Objetivo general Identificar si el uso de atorvastatina junto con tratamiento convencional favorece el control de la actividad de la artritis reumatoide medido mediante el DAS28.</p> <p>2. Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar el comportamiento del perfil lipídico y su relación con la actividad de la artritis reumatoide medido mediante el DAS28. - Identificar la relación entre el Índice Aterogénico y la actividad de la artritis reumatoide medido mediante el DAS28. - Identificar la relación entre Proteína C Reactiva (PCR) y el tratamiento con atorvastatina. - Identificar la relación entre la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y el tratamiento con atorvastatina. 	<p>1. Hipótesis Nula El tratamiento con atorvastatina + MTX no favorece al control de la actividad de la Artritis Reumatoide mediante el DAS28/CDAI</p> <p>2. Hipótesis Alterna El tratamiento con atorvastatina + MTX favorece al control de la actividad de la Artritis Reumatoide mediante el DAS28/CDAI</p>	<p>3. Variable independiente Tratamiento convencional para control de la AR + atorvastatina.</p> <p>4. Variable dependiente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad de la enfermedad de la Artritis Reumatoide, medida mediante la escala DAS28. - Proteína C Reactiva (PCR) - Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) - Perfil Lipídico (Colesterol total: CT; Lipoproteína de Alta Densidad: HDL; Lipoproteína de Baja Densidad: LDL; Triglicéridos) - Índice aterogénico (relación CT/HDL) <p>5. Covariables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo. - Edad. - Índice de masa corporal (IMC). - Tiempo de enfermedad con Artritis Reumatoide. - Tiempo de tratamiento actual para la Artritis Reumatoide. - Tipo de tratamiento modificador de la enfermedad usado hasta la actualidad. - Hábito tabáquico. 	<p>1. Tipo de investigación Cohorte prospectiva dinámica.</p> <p>2. Diseño Estudio observacional</p> <p>3. Técnica Se aplicará la técnica de entrevista y examen físico</p> <p>4. Población Pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide activa, que acudan a la consulta del servicio de Inmunología del Hospital Cayetano Heredia.</p>

ANEXO 6. ALGORITMO PARA EL USO DE ESTATINAS COMO PREVENCIÓN PRIMARIA PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES. (25)



ANEXO 7 CALCULADORA ASCVD (25)

Estimador de riesgo de ASCVD

Resetear todo

Destinado a pacientes con LDL-C <190 mg / dL (4.92 mmol / L), sin ASCVD, no en terapia de reducción de LDL-C

Demografía

Sexo

Masculino Femenino

Años

La edad debe ser entre 20-79

Carrera

Blanco Afroamericano Otro

Laboratorios

Tipo de unidad US SI

Colesterol total (mg / dL)

El valor debe estar entre 130 - 320

Colesterol HDL (mg / dL)

El valor debe estar entre 20 y 100

Presión arterial sistólica (mm Hg)

El valor debe estar entre 90-200

Historia personal

Diabético

Si no

Fumador

Si no

Tratamiento para la hipertensión

Si no