



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**SUBDIVISIÓN GENERAL MÉDICA.**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".**

**I.S.S.S.T.E.**

"Eficacia y seguridad de rosuvastatina como fármaco modificador de la enfermedad en artritis reumatoide temprana, en tratamiento combinado con metotrexate, ensayo clínico, controlado, doble ciego, estudio multicéntrico. Reporte preliminar".

**TESIS DE POSTGRADO:**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA.**

**PRESENTA:**

**DRA. ILEANA ISABEL SANTANA SERRANO.**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS.**

**Número de Registro: 349-2009**



**ISSSTE**

**MEXICO D.F.**

**2011.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís  
Jefe de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos.  
Director de tesis. Jefe del Servicio de reumatología del CMN "20 de Noviembre".

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos.  
Asesor de tesis. Medico Servicio de reumatología del CMN "20 de Noviembre".

Dra. Ileana Isabel Santana Serrano.  
Autor de tesis.

**Número de Registro: 349-2009**

## AGRADECIMIENTOS.

Primero y antes que nada, dar gracias a **Dios**, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi esposo Cesar por su amor y dedicación, porque es el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mis padres Sr. Marcelo Santana, Sra. Hilda Serrano, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida así como su comprensión y amor.

A mi tía Dolores Santana y mis hermanos Martha, Rocío y Marcelo por el apoyo moral que siempre me han dado.

Especial agradecimiento por el apoyo otorgado a mi nueva Familia Rabanal Méndez.

A la Dra. Fedra Irazoque Palazuelos, jefe del Servicio de Reumatología, por haberme brindado la oportunidad de formarme en este excelente Hospital. Por las enseñanzas académicas y de vida que a lo largo de la especialidad adquirimos y que se valoran aún más con el correr de los años.

Al Dr. Jorge Jaimes Hernández ya que como Coordinador del estudio multicéntrico me otorgo toda la ayuda solicitada.

A mis queridos profesores: Víctor Manuel Rosales; Lilia Andrade y Víctor Manuel Juárez, médicos adscritos al servicio por sus enseñanzas y paciencia.

A todas las pacientes que aceptaron ingresar a este estudio y en general a los pacientes del servicio por ser la inspiración para investigar.

A mis amigos Yaneth, Lorben y Nancy por compartir momentos alegres y tristes y enseñarme el valor de la amistad.

A todos mis compañeros quienes tuve el honor de conocer a lo largo de los 2 años de la especialidad, puesto que la cordial convivencia aligeró la carga de trabajo.

Y como olvidar a las personas que compartieron anécdotas y consejos nuestras queridas Angélica, Lupita y, las enfermeras Carmelita y Leo; por el ánimo que nos dieron a todos y cada uno de los residentes.

## INDICE:

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Antecedentes.....	6
Definición del Problema.....	9
Justificación.....	10
Hipótesis.....	11
Objetivo General.....	12
Objetivo Específico.....	13
Diseño de la Investigación.....	14
Consideraciones Éticas.....	23
Programa de Trabajo.....	24
Recursos Humanos.....	25
Recursos Materiales.....	25
Recursos Financieros.....	26
Difusión.....	26
Resultado.....	27
Limitaciones del Estudio.....	47
Anexos.....	48
Bibliografía.....	57

## RESUMEN.

**Antecedentes:** La artritis reumatoide se caracteriza por sinovitis inflamatoria, destrucción articular y aterogénesis acelerada. Se postula que las estatinas en combinación con metotrexate, son seguras y eficaces para reducir la inflamación en la artritis reumatoide y el riesgo cardiovascular. **Métodos:** de la consulta externa del CMN "20 de Noviembre", ISSSTE; durante Septiembre a Diciembre de 2009; se seleccionaron 7 pacientes con artritis reumatoide activa, menor de 2 años de inicio; como parte de un estudio multicéntrico. Se asignaron al azar en un ensayo doble ciego controlado con placebo, para recibir 20 mg de rosuvastatina o placebo, en combinación con metotrexate, con 6 meses de seguimiento. Se excluyó por miopatía un paciente tratado con rosuvastatina. El análisis fue por protocolo, cada grupo fue de 3 pacientes. Según el OMERACT, la Organización Mundial de la Salud y la Liga Internacional contra el Reumatismo (EULAR); se decidió la evaluación de los resultados primarios: cambio en DAS 28; evaluación global del paciente y del médico, el número de articulaciones inflamadas y dolorosas (0-28) y mejoría en HAQ-Di versión castellana. Puntos secundarios valorados: Velocidad de Sedimentación globular (VSG); Colesterol, triglicéridos, Colesterol LDL y HDL. **Resultados:** El resultado preliminar, se analizó mediante estadística descriptiva y comparativa, puesto que el tamaño muestral impidió otra forma de análisis estadístico. El DAS 28 cambió una media de 3.2 en el grupo Rosuvastatina en comparación con 2.9 para placebo, logrando niveles de remisión según EULAR en 2 de los 3 pacientes del grupo de Rosuvastatina y en sólo 1 de placebo. La Evaluación global del médico fue mayor con estatina. Las articulaciones inflamadas disminuyeron en promedio 4.8 en el grupo de Rosuvastatina y 2.2 en el placebo. Decremento mayor de articulaciones dolorosas con Rosuvastatina que con placebo. El HAQ-DI fue menor con Rosuvastatina. La Velocidad de sedimentación globular (VSG), disminuyó hasta 3mm/hr en el grupo con estatina mientras que con placebo hasta 25mm/hr. El colesterol total, LDL y triglicéridos disminuyeron en el grupo de Rosuvastatina en comparación con placebo, sin cambio en HDL. Sin elevación de transaminasas ni enzimas musculares. **Conclusiones:** Se demuestra eficacia y seguridad de Rosuvastatina combinada con metotrexate, como modificador de Artritis Reumatoide, además de disminuir factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: **Artritis reumatoide, Rosuvastatina, metotrexate, seguridad, eficacia.**

## SUMMARY.

**Background:** Rheumatoid arthritis is characterised by inflammatory synovitis, articular destruction and accelerated atherogenesis. There is postulated that statins in combination with methotrexate are sure and effective to reduce the factors of inflammation in rheumatoid arthritis and modify vascular risk. **Methods:** We screening patients attending at CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, from September to December 2009; 7 patients were recruited with active rheumatoid arthritis with less than 2 years of disease duration; as part of a multicentral study. Were randomised in a double-blind placebo-controlled trial to receive 20 mg rosuvastatin or placebo in combination with methotrexate, were followed up over 6 months. We excluded a patient with myopathy. The analysis was for protocol, every study group belonged 3 patients. In agreement to the final central points for clinical tests in Rheumatoid arthritis (OMERACT) , the World Health Organization and the International League Against Rheumatism (EULAR); we decided the evaluation of primary results: the change in DAS 28; patient and physician's global assesment by Visual Analogous Scale (0-100mm), swollen and tender joints count and improvement at HAQ -Di Spanish version. The secondary valued criteria were: erythrocyte sedimentation rate (ESR); Cholesterol, triglycerides, Cholesterol LDL and HDL. **Results:** The preliminary result, by means of descriptive and comparative statistics, since the sample size prevented us another form of statistical analysis. DAS 28 improved 3.2 on Rosuvastatin compared with placebo 2.9, DAS28 EULAR remission was achieved in 2 of 3 patients with Rosuvastatin and just one with placebo. The physician's global assessment was greater in statin group than placebo. Swollen joints count fell in average 4.8 on Rosuvastatin and 2.2 with placebo. Tender joints count fell on Rosuvastatin more than placebo. The HAQ -Di reached minor qualification in rosuvastatin group . The erythrocyte sedimentation rate (ESR), (VSG), reached 3mm/hr in Rosuvastatina group, whereas placebo group: 25mm/hr. The total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, diminished in the group of Rosuvastatin in comparison with placebo, without changes in HDL. Transaminases and muscle enzymes didn't change. **Conclusions:** Safety and efficacy of rosuvastatin in combination with methotrexate was demonstrated also improvement in vascular risk. **Key words:** Rheumatoid arthritis, Rosuvastatina, methotrexate, safety, efficacy.

## INTRODUCCION.

La artritis reumatoide (AR) es un padecimiento autoinmune sistémico que tiene como sitio de lesión primaria la membrana sinovial, induciendo con ello un proceso inflamatorio crónico que ocasiona destrucción articular e incapacidad funcional articular y en su forma extra-articular afectación sistémica. Tiene una distribución mundial, con una prevalencia de 0.5- 1%. Se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años predominando en el sexo femenino con una relación 2-3:1. En su etiología intervienen diferentes factores: hormonales, genéticos, inmunológicos y ambientales.

Dentro de los mecanismos inmunopatogénicos intervienen tanto la inmunidad innata (receptores tipo Toll-like, citocinas y complemento), como la inmunidad adquirida (células presentadoras de antígeno, linfocitos T y B y una gama de citocinas inflamatorias tales como IL1,IL6, IL8,IFN gama, FNT alfa). La inflamación persistente sistémica causa liberación de fibrinógeno y moléculas derivadas del mismo así como homocisteína con el consecuente aumento de daño endotelial, lo que conlleva incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR. (1).

Se define a la Artritis Reumatoide temprana (ART) como la presencia de síntomas y signos característicos de más de 12 semanas y hasta 2 años de evolución, esta definición arbitraria se debe a la importancia de otorgar la terapéutica necesaria, en una etapa ideal con el objetivo de modificar el curso de la enfermedad (2).

Múltiples medicamentos se han aprobado para el tratamiento de este padecimiento, llamados agentes modificadores de enfermedad (FARME) y recientemente los agentes biológicos (ABio), todos ellos disponibles para su uso en la práctica médica diaria (3). Diferentes esquemas terapéuticos con combinación de fármacos y el uso de agentes biológicos son el marco terapéutico actual para el tratamiento de la AR, sin embargo la combinación de 2 o más FARME o la asociación a los ABio, hacen susceptible al paciente de presentar efectos adversos y desarrollar comorbilidad fundamentalmente infecciones e inclusive la muerte (3,4).

Cada vez es mayor la preocupación de la relación que tienen los pacientes con AR con el incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) (5,6). El riesgo de desarrollar ésta comorbilidad, se basa en una respuesta de aterogénesis acelerada por el proceso inflamatorio sistémico y sostenido que genera el fenómeno autoinmune. Se ha logrado evidenciar, la presencia de una gran cantidad de citocinas que inducen diversas señales biológicas y efectos fisiopatológicos, en el metabolismo

de los pacientes con AR, éstas incluyen: resistencia a la insulina (7), presencia de dislipidemia (8), incremento en estrés oxidativo (9) y disfunción endotelial (10) entre los más importantes, lo cual en teoría explican el mayor índice de mortalidad en éstos pacientes (11).

Las estatinas son un grupo farmacológico descubierto en los años 90's para el tratamiento de las dislipidemias, efecto específico en el caso de la hipercolesterolemia; su acción farmacológica se debe a que ejercen un efecto inhibitorio de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), evitando la formación de ácido mevalónico (12); por lo cual están indicadas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y en general para disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes con dislipidemia (13).

Recientes estudios clínicos han mostrado que los pacientes con alto riesgo cardiovascular, aún con niveles bajos de colesterol se ven beneficiados con el tratamiento de estatinas; esto debido al efecto pleiotrópico de éstos fármacos (tabla1). Con base en los antecedentes previamente comentados se ha podido demostrar que las estatinas tienen un efecto anti-inflamatorio bien definido (14,15). Estudios clínicos publicados evidencian el beneficio dual del tratamiento con éstos fármacos en AR, mostrando cambios clínicos y serológicos favorables al disminuir la inflamación y por otro lado corrigiendo el trastorno metabólico de los lípidos (12, 16).

Tabla 1. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Células endoteliales	Células Músculo Liso	Plaquetas	Monocitos/Macrófagos	Inflamación vascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>-↑ expresión de eNOS y su actividad</li> <li>-↑ expresión de tPA</li> <li>-↑ expresión del receptor-α de proliferación de peroxisomas</li> <li>-↓ expresión de inhibidor-1 del activador del plasminógeno</li> <li>-↓ síntesis de ET-1</li> <li>-↑ ROS</li> <li>-↓ expresión de citocinas (IL-1β, IL-6, ciclooxigenasa-2)</li> <li>-↓ expresión de moléculas de adhesión celular</li> <li>-↓ expresión de MCH-II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-↓ migración y proliferación</li> <li>-↓ ROS</li> <li>-↓ actividad de NADH oxidasa mediada por Rac1</li> <li>-↓ expresión del receptor AT 1</li> <li>-↑ apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-↓ actividad plaquetaria</li> <li>-↓ biosíntesis de TxA 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-↓ crecimiento de macrófagos</li> <li>-↓ expresión y secreción de MMP</li> <li>-↓ expresión y actividad de TF</li> <li>-↓ expresión iNOS</li> <li>-↓ expresión de citocinas pro-inflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6)</li> <li>-↓ secreción de MCP-1</li> <li>-↓ secreción IL-8</li> <li>-↓ expresión de MCH-II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-↓ hs-PCR</li> <li>-↓ adhesión de leucocitos al endotelio</li> <li>-↓ expresión de moléculas de adhesión</li> <li>-↓ activación del factor nuclear k B</li> </ul>

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial;tPA:activador tisular del plasminógeno ;ET-1: endotelina 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; MCH II: complejo mayor de histocompatibilidad clase II; NADH enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa;AT 1 angiotrombina 1;TxA2: tromboxano A2; MMP: metaloproteinasas; TF factor tisular; Hs-PCR: Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

A pesar de ser un grupo farmacológico bien definido, existen propiedades y acciones individuales de cada compuesto (12), sus efectos son diversos pero es importante resaltar las acciones que tienen sobre el proceso inflamatorio, ya que inhiben la síntesis de diversas sustancias pro-inflamatorias como son: factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), interleucinas (IL) IL-6 y IL-8 (16), además de disminuir la expresión de las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) interfiriendo en la respuesta inmune evitando la activación de las células T (17). También ha sido demostrado el efecto directo que se tiene sobre los leucocitos, en ellos se inhibe la función adhesiva de las integrinas (LFA-1) (17), induciendo además inhibición de las metaloproteasas mediante la reducción de la geranil-geranilpirofosfatasa (GGPP)(14), además de otros múltiples efectos que al momento no están claramente definidos para el ser humano como es la habilidad de incrementar la expresión de la molécula CD59 (proteína inhibidora del complemento); en condiciones de hipoxia (15).

## ANTECEDENTES.

En un estudio descriptivo del 2004, Okamoto y cols, observaron pacientes de una cohorte de AR. Además del tratamiento con FARME, 279 pacientes recibieron tratamiento con estatinas, no como una indicación directa para el tratamiento de AR, sino indicadas para el tratamiento de dislipidemia, se evidenció que además del beneficio hipolipemiante, hubo una mejoría en los índices clínicos y serológicos de actividad de la AR tales como mejoría en DAS 28, VSG y PCR (16).

McCarey y cols.(18) realizaron un estudio ciego comparativo contra placebo en Glasgow, Reino Unido, en 116 pacientes con AR, la mayoría menor de 10 años de evolución en tratamiento con FARME de base, en forma aleatoria se les agregó atorvastatina o placebo, con seguimiento a 6 meses. Se observó una buena respuesta a favor del grupo tratado con estatina mejorando el DAS28 significativamente (-0.5; IC 95% -0.75 a 0.25), en comparación con placebo (0.03;-0.23 a 0.28) con un  $p=0.004$ . Se logró respuesta EULAR en 18 de los 58 pacientes tratados con atorvastatina (31%), en comparación con 6 de los 58 (10%) pacientes tratados con placebo; así como disminución de reactantes de fase aguda: proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular del 50% en el grupo tratado con estatina contra 28% en el placebo ( $p<0.0001$  y  $p0.005$  respectivamente); la disminución del número de articulaciones inflamadas fue mayor en el grupo tratado con estatina. No se reportaron efectos adversos serios. La respuesta que se observó en el grupo tratado con estatina, aunque modesta, fue estadísticamente significativa ante el placebo; pudiendo haber sido influenciada por el número de pacientes del estudio, la media de evolución de la enfermedad y el tiempo de seguimiento que se les dio a los pacientes (19).

Un segundo ensayo clínico desarrollado en 2004 por Kanda y cols. estudió en 24 pacientes con AR el efecto de simvastatina, siendo un estudio abierto y descriptivo por 12 semanas, observando una mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes lo que se reflejó en ACR50 en 39% de los pacientes (20).

En México, en el 2003, el grupo del Dr. Abud-Mendoza, publicó su experiencia descriptiva en una pequeña serie de casos; cinco pacientes con AR refractaria en tratamiento con 2 o tres FARME asociado a glucocorticoides, a los que se les agregó atorvastatina a dosis de 20mg/día; éste grupo de pacientes mostró una favorable repuesta clínica, pero sin cambios evidentes en los reactantes de inflamación aguda. En un segundo grupo de estudio consistió en 15 pacientes con AR en tratamiento con metotrexate (MTX) 17.5mg/semanal con dosis bajas de glucocorticoides. De los 15

pacientes, a 10 se les agregó 40mg de simvastatina al día, los cuales fueron comparados con el grupo de 5 pacientes que se les agregó cloroquina 150mg al día. El autor reporta beneficio clínico al alcanzar a las 4 semanas una respuesta ACR50 en 90% de pacientes tratados con estatinas en comparación con cloroquina (10%) y ACR70 en 70% del grupo estatina a las 8 semanas contra 0% del grupo cloroquina y al igual que en el grupo de atorvastatina no se observó un efecto claro de mejoría en los marcadores de inflamación (21).

La rosuvastatina (RSVA) es una estatina de reciente creación, sus acciones demostradas en el tratamiento de las dislipidemias son claras (12), además del perfil de seguridad que también ha sido recientemente evaluado en un estudio de una cohorte en el Reino Unido compuesto por 11,680 pacientes, los cuales tuvieron un promedio de tratamiento de 9.8 meses; 8,492 iniciaron tratamiento con RSVA a 10mg/día, el 17.7% (2,047) interrumpieron el tratamiento por los efectos adversos (EA), siendo el más frecuente la presencia de "mialgias". Se registró una elevación del 2.5 veces los niveles séricos del rango normal en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con dosis de RSVA de 40mg/día; no se reportaron casos de rabdomiólisis (22).

Aunque no existen hasta donde conocemos estudios en pacientes con AR tratados con RSVA para determinar su eficacia, han sido publicados estudios dirigidos a evaluar la acción anti-inflamatoria de RSVA a través del sistema JNK y NF- $\kappa$ B que induce la inhibición de varias citocinas pro-inflamatorias (23). Además las propiedades farmacológicas del medicamento (tabla 2) tales como el porcentaje de disminución de colesterol LDL, su biodisponibilidad que es de las más altas, vida media prolongada y la poca interferencia de los alimentos en su absorción la hacen uno de los mejores medicamentos de su grupo para estudiar la eficacia como modificador de la enfermedad en Artritis Reumatoide.

Tabla 2. Propiedades farmacológicas de las estatinas.

<b>Variable</b>	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
% Disminuye LDL-Colesterol (Rango de dosis en mg)	38-54 (10-80)	17-33 (20-80)	29-48 (20-80)	19-40 (10-40)	52-63 (10-40)	28-48 (10-80)
Vida media de eliminación (horas)	15-30	0.5-2.3	2.9	1.3-2.8	19	2-3
% biodisponibilidad	12	19-29	5	18	20	5
% Unión a proteínas	80-90	>99	>95	43-55	88	94-98
Solubilidad	Lipofílico	Lipofílico	Lipofílico	Hidrofílico	Hidrofílico	Lipofílico
Metabolismo por Cit 450 e isoenzimas	3 A4	2 C9	3 A4	-	2 C9 limitado	3 A4, 3 A5
Metabolitos activos	Si	No	Si	No	No	Sí
Efecto de alimento en absorción	Ninguno	Ninguno	Incrementa absorción	Disminuye absorción	Ninguno	Ninguno
Hora óptima de administración	Tarde	Noche	Con los alimentos	Noche	Ninguna	Tarde
%Excreción renal	2	<6	10	20	10	13

A la fecha, aún con los múltiples beneficios que en estudios *in vitro* e *in vivo*, además de la mejoría observada de los parámetros clínicos en los estudios previamente comentados, no existen datos reportados a largo plazo y con un mayor número de pacientes que demuestren con mayor claridad el beneficio de esta alternativa terapéutica, atractiva en pacientes con AR.

### **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.**

¿La rosuvastatina es eficaz y segura como fármaco modificador de la enfermedad; en combinación con metotrexate; en pacientes con Artritis Reumatoide temprana y activa, que acuden a la consulta externa de Reumatología del CMN "20 de Noviembre", ISSSTE; en el periodo comprendido de Septiembre a Diciembre de 2009?

## **JUSTIFICACIÓN.**

En México la Artritis Reumatoide (AR), es una de las primeras causas de incapacidad permanente, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano y dar un tratamiento antes de que se presente daño permanente articular o extra- articular.

La búsqueda de opciones terapéuticas nuevas e ideales para la AR, actualmente no es sencilla, debido al elevado costo, efectos adversos y variabilidad en la efectividad de los fármacos. El empleo de anti-inflamatorios no-esteroides (AINE) y los mismos esteroides, hacen que el paciente tenga riesgo a desarrollar eventos adversos como gastropatía, daño renal y alteración del estado metabólico, además de en algunos casos acelerar el riesgo cardiovascular. Es por ello que utilizar fármacos, denominados "estatinas" son una opción terapéutica ideal, ya que no sólo disminuyen el proceso inflamatorio articular y la dislipidemia del paciente con Artritis Reumatoide, si no que a su vez ayudan a disminuir el riesgo cardiovascular notablemente alto en este tipo de pacientes. Siendo la rosuvastatina dentro de éste grupo de fármacos la que posee la mayor seguridad en su uso.

## **HIPÓTESIS.**

La rosuvastatina en combinación con metotrexate muestra beneficio como fármaco modificador de la enfermedad en Artritis Reumatoide temprana por sus acciones antiinflamatorias, además de disminuir el riesgo cardiovascular por su efecto hipolipemiante.

#### **OBJETIVO GENERAL.**

Demostrar la eficacia y seguridad de Rosuvastatina 20mg/día en combinación con metotrexate 10mg/semana, como fármaco modificador de Artritis Reumatoide activa y temprana, en 7 pacientes asignados en forma aleatoria bajo control con placebo a 24 semanas de observación.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Realizar el reclutamiento de pacientes con Artritis reumatoide temprana que se presenten al servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido de Septiembre de 2009 a Diciembre de 2010.
- Designar en forma aleatoria a los pacientes en 2 grupos: control y placebo
- Determinar actividad de Artritis reumatoide al inicio del tratamiento, realizando
- el seguimiento de cada paciente en 5 visitas.
- Determinar la eficacia de Rosuvastatina en comparación con placebo a través de mejoría en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, el cambio en el DAS 28, el cambio en los reactantes de fase aguda, y la valoración global del médico y del paciente.
- Determinar los Efectos Adversos con el tratamiento de RSVA de 20mg, comparado contra el grupo placebo, midiendo niveles de enzimas hepáticas y musculares así como el reporte de reacciones adversas.

## DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

### 1.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.

De acuerdo al antecedente previo del grupo David W McCarey (18) de tratamiento con atorvastatina y modificadores de la enfermedad. Se encontró una diferencia de proporciones 20% entre el grupo control (estatina) versus placebo; y con una diferencia asignada del 10%. Se calculó con un error **alfa= 0.05 y beta 95% de 127 pacientes para los 2 grupos** Es de tipo no probabilístico, y por conveniencia de selección de casos consecutivos en dos grupos. La muestra se calculó de 130 pacientes; 65 para grupo A y 65 para el B; muestra que se refiere a todos los centros hospitalarios participantes en el estudio (15 centros en total). En este CMN 20 de Noviembre se estudiaron un total de 7 pacientes, 3 en cada grupo y una paciente que salió del estudio por presentar evento adverso.

### 2.-DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

**GRUPO PROBLEMA:** Pacientes del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", que se presentaron a la consulta en el periodo comprendido del 1 de Septiembre al 31 de Diciembre de 2009; con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología en 1987(24), de menos de 2 años de diagnóstico y con datos de actividad de la enfermedad, que recibieron rosuvastatina 20mg diarios en combinación con metotrexate 10mg/semana.

**3.- DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL:** Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que se presentaron a la consulta en el periodo comprendido del 1 de Septiembre al 31 de Diciembre de 2009, con diagnostico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología 1987(24); de menos de 2 años de diagnóstico y con datos de actividad; que recibieron placebo en lugar de rosuvastatina en combinación con metotrexate 10mg/semana.

### 4.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a)  $\geq$ de 17 años.
- b) Ambos géneros
- c) Pacientes con diagnóstico de AR de no más de 2 años de inicio de síntomas y signos clínicos. Cumpliendo al momento de su diagnóstico con 4 o más de

los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1987:

- i. Artritis de pequeñas articulaciones (Cs, MCFs e IFP).\*
  - ii. Artritis simétrica\*
  - iii. Artritis por lo menos en 3 articulaciones referidas previamente.\*
  - iv. Rigidez matinal > de 60 minutos.
  - v. Factor reumatoide positivo.
  - vi. Nódulos subcutáneos.
  - vii. Alteraciones radiológicas.
  - viii. (\*Por más de 6 semanas y observado por el médico.)
- d) Sí es de género femenino, deberá contar con prueba de embarazo negativa, o estar bajo método anticonceptivo seguro, evitando el riesgo de embarazo al menos 12 meses posteriores a la suspensión del FARME y del fármaco de estudio en su caso, lo que quedará registrado por escrito en el documento de "Consentimiento Informado".
- e) Actividad de la enfermedad (criterios de ACR), definida como: artritis en > de 6 articulaciones, Rigidez Matutina > 30 minutos, y VSG o PCR incrementadas del rango o valor normal. Treinta días naturales mínimos sin fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad y/o fármacos biológicos diferentes a Metotrexate, en su caso estos 2 últimos, no debiesen haber sido administrados en los 90 días naturales previos a su enrolamiento.
- f) Sin uso reciente de glucocorticoides oral o parenteral y suspendidos al menos 3 meses antes de su enrolamiento.

#### **5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a) Mujer sin un control seguro de fertilidad.
- b) Embarazo y lactancia.
- c) Antecedente de ingesta reciente de alcohol (30 días), consumiendo más de 2 onzas de alcohol diariamente.
- d) Hepatitis aguda, crónica o activa, (hepatopatía crónica).
- e) Enfermedad cardiovascular previa conocida como: dislipidemia, dislipidemia tratada con estatinas u otras hipolipemiantes, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial de difícil control.
- f) Tiempo de evolución con diagnóstico de AR mayor a 2 años.

- g) Enfermedades crónicas degenerativas, metabólicas, neurológicas o malignas que imposibiliten el uso del tratamiento en estudio.
- h) Enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo asociadas con AR, a excepción de síndrome de Sjögren secundario.
- i) Cualquier tratamiento hipolipemiante administrado en las últimas 12 semanas previas a la visita 1.

## 6.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- a) Embarazo: el código de seguridad será abierto, y la paciente será sujeta a observación por obstetricia hasta el fin de su embarazo.
- b) Intolerancia al medicamento, manifestado por eritema, urticaria o alergia, o náusea persistente o vómito incoercible.
- c) Miopatía (inflamación muscular secundaria al uso estatinas).
- d) Alteraciones de laboratorio: Elevación significativa de la enzima muscular como: CK. Elevación de las transaminasas o fosfatasa alcalina 2.5 veces del valor normal máximo. (En caso de elevación < 2.5, deberá de realizarse control mensual de PFH por seguridad). Descenso de hemoglobina (Hb) > a 2g (corroborado en 2 estudios) fundamentando sangrado de tubo digestivo o hipoplasia medular. Trombocitopenia < 100,000 plaquetas (corroborado en 2 estudios y con realización de la prueba de 3 tubos). Leucopenia < 2,500 células por mm<sup>2</sup> (corroborado en 2 estudios).
- e) Voluntario en cualquier momento del estudio.

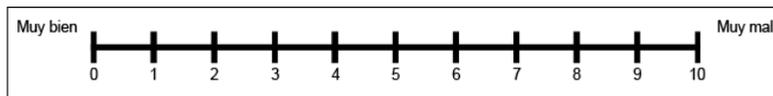
## 7.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

### VARIABLES DEPENDIENTES:

- a) **Género:** Características físicas sexuales de cada individuo pudiendo ser: Masculino o Femenino, siendo una variable de tipo cualitativa nominal.
- b) **Edad:** Número de años a partir de la fecha de nacimiento, variable numérica de valor  $\geq$  de 17 años, variable cuantitativa continua.
- c) **Articulaciones inflamadas:** Se considera inflamación sinovial sobre cualquier articulación para conteo de 28 articulaciones, por presencia de eritema, flogosis con o sin derrame, aumento de temperatura, dolor a la palpación y al movimiento.

Se contará el número de articulaciones inflamadas en cada visita, considerando activas (sinovitis aguda), únicamente las definidas como aquellas que presenten al menos 2 de las características referidas previamente. Variable cuantitativa continua.

- d) **Articulaciones dolorosas:** Se contará el número de articulaciones afectadas en cada visita, considerando activas, únicamente las definidas como aquellas que presenten dolor a la palpación, o al explorar el arco de movilidad articular despierten dolor intenso. Variable cuantitativa continua.
- e) **Dolor articular global:** El principal síntoma de la AR es el dolor. Se medirá con la escala visual análoga (EVA, escala de 0 a 100 milímetros). permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. Variable cuantitativa continua.



- f) **Clase funcional (ACR)(25):** Se medirá según los siguientes grados:
- I- El paciente puede desarrollar sin dificultad sus actividades diarias (vestirse, peinarse, comer, etc.)
  - II- El paciente tiene dificultad para realizar sus actividades diarias.
  - III- El paciente requiere ayuda para peinarse, vestirse, comer, etc., pero puede deambular).
  - IV- El paciente se encuentra postrado en cama o en silla de ruedas y requiere asistencia total.

Es una variable nominal categórica.

- g) **Evaluación global del paciente (EGP):** Se medirá con la escala visual análoga (EVA, escala de 0 a 100 milímetros), mediante la pregunta: Cómo se encuentra

hoy? El paciente debe de contestar cómo se encuentra señalando sobre una línea de 100mm el punto donde él/ella cree estar, entre 0 (muy mal) y 100 (muy bien).

“muy mal” (0) ←————→ (100) “muy bien.

La intensidad se mide en milímetros. Variable cuantitativa continua.

- h) **Evaluación global del médico (EGM):** Se medirá con la escala visual análoga (EVA, escala de 0 a 100 milímetros). De la misma forma que en la variable anterior.

Variable cuantitativa continua.

Las evaluaciones globales del paciente y las del médico tienen una alta correlación, aunque hay la idea de que cada una provee información importante respecto a los cambios que produce la actividad de la AR. Por ésta razón ambas han sido incluidas en el instrumento desarrollado conjuntamente entre ILAR (The International League Against Rheumatismy)/WHO(Worl Health Association), más conocido como OMERACT (Outcome Measures In Arthritis Clinical Trials).(26).

- i) **Cuestionario de discapacidad funcional, para lengua española (HAQ-DI):** Evaluación de la capacidad funcional músculo-esquelética registrados desde la visita 0 hasta el final del estudio. Este instrumento consiste en un cuestionario de auto evaluación constituido por 9 dominios, en donde el paciente deberá de discriminar su situación funcional calificado como: “sin dificultad” a “no poder realizarlo”, obteniendo un promedio de la suma de las respuestas que será de un rango 0 a 1, siendo 0 sin discapacidad y 3 la mayor discapacidad posible; es una versión validada para población de habla castellana(27) . Variable cuantitativa con valores absolutos.
- j) **Evento Adverso (EA):** El paciente que presente un EA entre el lapso de las visitas y 30 días naturales después de haber suspendido el fármaco de estudio, deberá de ser registrado y reportado a través de la unidad de fármaco-vigilancia de cada unidad hospitalaria, al igual que a la COFEPRIS. Deberá de obtenerse la información de las visitas a su médico familiar, diagnóstico, tiempo y medicamentos otorgados; en caso de ser un evento serio o mayo, independientemente de que exista la sospecha de que el medicamento de estudio sea la causa del EA, deberá acudir a un servicio de urgencias de su unidad hospitalaria correspondiente y se dará aviso inmediato al investigador principal, el

cual decidirá la apertura del código de seguridad, en caso de no estar disponible el (IP), se autoriza la apertura del código de seguridad por el co-investigador.

**-Evento Adverso Menor:** es cualquier evento patológico en el cual el paciente no tiene riesgo para pérdida de función de órganos, sistemas, o la vida, pudiendo estar o no relacionado con el tratamiento de estudio.

**- Evento Adverso Mayor:** es cualquier evento patológico en el cual el paciente tiene en riesgo pérdida de función de órganos, sistemas, o inclusive su vida, y si el paciente requiere hospitalización por más de 24 h. Inclusive en el servicio de urgencias, pudiendo estar o no relacionado con el tratamiento de estudio.

Variable nominal.

#### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- a) **El disease activity score (DAS).**- Es un índice combinado de 3 ó 4 variables (3-4v) por consenso en Ensayos Clínicos se realizó la determinación de DAS28 4v. Las 4 variables son: articulaciones dolorosas, inflamadas, Proteína C reactiva y evaluación global del paciente; se calcula con la siguiente fórmula:  $DAS\ 28\ 4v = 0.56 * \sqrt{\text{articulaciones dolorosas}/28} + 0.28 * \sqrt{\text{articulaciones inflamadas}/28} + 0.36 * \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 * \text{escala global del paciente} + 0.96.(28)$  En este estudio se utilizó un instrumento electrónico para realizar el cálculo automático. Es una variable independiente cuantitativa con valores absolutos.
- b) **. Remisión por DAS 28 4v(29).**- valores por debajo de 2.6. Actividad leve DAS 28 4v.- valores entre 2.6 y 3.2. Actividad moderada DAS 28 4v.- valores entre 3.2 y 5.1. Actividad severa DAS 28 4v.- valores mayores a 5.1. Variable numérica categórica.

**\*Criterio de mejoría EULAR (variable cuantitativa ordinal) (30,31):** Comparando el DAS28 de un paciente en dos diferentes puntos-tiempo, es de esta forma como se puede definir mejoría o respuesta favorable a un tratamiento. Variable nominal.

<b>Mejoría DAS28</b>	>1.2	0.6 - 1.2	<0.6
<b>DAS28 Actual</b>			
< 3.2	buena respuesta	moderada respuesta	sin respuesta
3.2 - 5.1	moderada respuesta	moderada respuesta	sin respuesta
>5.1	moderada respuesta	sin respuesta	sin respuesta

## 8.- SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Los pacientes que acudieron a consulta al CMN "20 de Noviembre del ISSSTE, en el periodo comprendido de Septiembre a Diciembre de 2009 que cumplieran con los criterios de clasificación para Artritis Reumatoide de la ACR 1987 y con 2 años o menos de inicio de la sintomatología; se sometieron a una evaluación inicial de selección (se valoraron criterios de inclusión y no inclusión).

Se firmó hoja de consentimiento informado para el estudio. Se solicitaron estudios básicos y se asignó el tratamiento médico correspondiente; se evaluaron la semana 0 (estado basal), en el que se realizó historia clínica, estudios de laboratorio basales y de imagen, seguido de la visita 1, donde firmó el "consentimiento informado" siempre que cumpliera con los criterios de inclusión (CI).

En la visita 1, se asignó en forma aleatoria el medicamento de estudio o el placebo, en forma concomitante con el Metotrexate (MTX) hasta por 24 semanas, seguida de una visita de seguridad a las 4 semanas y posteriormente a las 8 y 12 semanas, por lo que la duración total de la observación de la intervención farmacológica, fue de 6 meses (24 semanas) para ambos grupos, considerando las visitas 2 y 3, como visitas de seguridad.

Medicamento de estudio: Frasco A - (abierto) *Metotrexate* grageas de 2.5mg para su administración durante 24 semanas por paciente. Frasco B - (cerrado) *Rosuvastatina* 20mg o *Placebo* en cápsulas para su administración durante 24 semanas de tratamiento por paciente. El fármaco de estudio (*Rosuvastatina* y *Placebo*) se registró con un subíndice o número (clave de seguridad). El ciego y el medicamento de estudio quedaron bajo responsabilidad del área asignada, informando a dicha área de algún evento adverso que requiriera la apertura del la clave de seguridad. Una copia

permaneció en el Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Farmacología, encargados de asignar las claves y número al fármaco de estudio y placebo.

Modo de administración: Frasco A (Metotrexate)- Se administró 10mg/ semanales (4 tabletas) a partir de la visita 1. Frasco B (Rosuvastatina o Placebo)- Se administró 20mg de Rosuvastatina (1 tableta) o Placebo (1 tableta) a partir de la visita 1, éstas fueron aleatorias y se mantuvieron hasta el fin del estudio. Medicación concomitante: 1.- Anti-inflamatorios no esteroides (AINEs): con bajo riesgo de hepatotoxicidad. ibuprofeno tabletas de 400mg (2,400mg/día), celecoxib cápsulas de 100mg (200mg/día) y ketoprofeno tabletas de 200 mg (400mg/día) u otro que el investigador considerara adecuado. Podían ser usados desde la inclusión al protocolo. La dosis se valoró en cada visita. Los AINEs parenterales podían utilizarse como terapia de rescate, al igual que los analgésicos simples como: paracetamol, metamizol, tramadol u otros que se consideraran necesarios.2.- Glucocorticoides sistémicos no podían utilizarse: .3.- Glucocorticoides intra-articulares: se podían utilizar sólo después de la visita 7, reservándose solo para casos de monoartritis persistente en articulaciones mayores. 4.- Ácido Fólico: todos los pacientes recibieron una dosis de 5mg cada 3° día independientemente del grupo asignado, y dosis fue ajustada en cada visita, según el criterio del investigador.5.- Antiácidos y bloqueadores de receptores H2 o de la bomba de protones (H2): siempre y cuando no interfirieran con la absorción y biodisponibilidad del fármaco de estudio.

Se realizó la recolección de información en la consulta externa de reumatología del Centro Médico 20 de Noviembre, en donde se registró en el sistema electrónico de la consulta externa, además de llevar un Cuaderno de Trabajo y hoja de recolección de datos para registro de todas las variables, diseñada especialmente la cual se muestra en el anexo. Se concentró la información del registro de cada paciente incluido en el estudio en un formato único para procesamiento de datos.

## **9.-DEFINICIÓN DEL PLAN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.**

Se trata de un Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, de fase III.

Se aplicó estadística descriptiva y comparativa de ambos grupos de estudio, puesto que el tamaño muestral nos impidió otra forma de análisis estadístico.

El análisis fue por protocolo, se eliminó del análisis a la paciente que presentó efectos adversos y fue la única que no concluyó el estudio.

De acuerdo a los puntos finales centrales para ensayos clínicos en Artritis Reumatoide (OMERACT) y para estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud y la International League Against Rheumatism (32); se decidió la evaluación de los siguientes resultados primarios: el cambio en DAS 28; evaluación global del paciente y del médico utilizando la Escala Visual Análoga (0-100mm) y el número de articulaciones inflamadas y dolorosas (0-28), otros resultados primarios para demostrar eficacia fue la escala de funcionalidad HAQ-Di versión en español también como medida de desenlace. Los criterios secundarios valorados fueron la Velocidad de Sedimentación globular (VSG); Colesterol, triglicéridos, Colesterol LDL y HDL.

Se registraron efectos adversos durante el estudio y se realizó investigación por laboratorio de la función hepática y Creatinin quinasa (CPK), tanto basales como de la visita 2 a la 5.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

## **CONSIDERACIONES ETICAS.**

El presente estudio se realiza de acuerdo a las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se considera que el paciente estará bajo un riesgo mínimo, por lo que se requerirá de la firma de consentimiento informado, acorde a los lineamientos internacionales y locales de la bioética y apegado a los códigos de las buenas prácticas clínicas.

El carácter legal exigió la firma del consentimiento informado por el paciente y 2 testigos para la participación del protocolo de investigación, que incluye la autorización y la información necesaria de manejo confidencial de información.

**PROGRAMA DE TRABAJO.**

**CRONOGRAMA.**

Mes	Actividad	Agosto Septiembre 2009	Septiembre Diciembre 2009	Septiembre Julio 2010	Agosto Diciembre 2010	Enero Febrero 2011
Recolección	de información					
Reclutamiento	de pacientes					
Tratamiento	con fármacos y evaluaciones.					
Vaciado	de información y elaboración de Gráficas.					
Elaboración	de tesis.					

Evaluación

Tratamiento con fármaco de estudio:

RSVA 20mg vs. PBO

Enrolamiento	Inicio Tx	Seguridad	Fase de estudio		
Visita 0 HC, Rx y Lab.	V1	V2 Lab.	V3 a V5 (24 semanas) Laboratorios, Rx (24)		
Sin Tx	MTX + RSVA				
	MTX + PBO				
- 4 a 0 semanas	0	4	8	16	24

## RECURSOS HUMANOS.

**Investigador principal:** Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

Actividad: revisión de protocolo, supervisión del desarrollo de la recolección de datos, revisión de los datos colectados, supervisión de la elaboración de resultados y del informe final de resultados.

Número de horas por semana: 2

**Investigador responsable:** Dra. Ileana Isabel Santana Serrano.

Actividad: Captura y evaluación de pacientes, recolección, captura y análisis de datos.

Número de horas por semana: 10

Asesor metodológico: Matemático Jorge Galicia Tapia asesoría en la presentación de resultados.

## RECURSOS MATERIALES.

- Dosis correspondientes de metotrexato, rosuvastatina y placebo
- Hojas de consentimiento informado
- Cuadernillos y Hojas de recolección de datos.
- Cuestionarios HAQ-Di español.
- Equipos básicos de laboratorio.
- 1 oficina con equipo básico.
- 1 escritorio.
- 1 computadora.
- Hoja de cálculo excel.
- 1 impresora.
- Hojas de papel.
- Lápices y plumas.
- 1 calculadora.
- 1 DASometro.

## **RECURSOS FINANCIEROS.**

Como es un estudio con pacientes derechohabientes del Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE, los recursos para asistencia, diagnóstico y tratamiento, estarán a cargo de ésta unidad. El gasto generado por el tratamiento de los pacientes, por tanto queda cubierto bajo el conocimiento de que todos los pacientes deberán de estar con vigencia de afiliación, sabiendo además de que los fármacos se prescriben dentro del protocolo, están incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos vigente, a excepción del medicamento de estudio ROSUVASTATINA y su ciego correspondiente. Los gastos generados por la elaboración de los "ciegos", etiquetados de los fármacos de estudio y placebo, quedarán cubiertos por los investigadores del proyecto.

No existe ningún nexo de interés científico, comercial, laboral o de cualquier otro tipo del investigador principal o co-investigadores y asistentes con las casas comerciales que producen los fármacos utilizados en este protocolo.

## **DIFUSIÓN.**

Gaceta del centro médico nacional "20 de noviembre".

Revista mexicana de reumatología clínica.

Congreso nacional de reumatología (poster).

## RESULTADOS:

Fueron examinadas 7 pacientes con artritis reumatoide temprana y activa, del sexo femenino, de los cuales 6 fueron aleatorizadas para recibir 20mg de rosuvastatina o placebo. Cada grupo tuvo un total de 3 pacientes. Para el grupo de Rosuvastatina la edad promedio fue de 49.6 años (41-63) con tiempo de diagnóstico de la enfermedad de 13 meses para cada paciente; mientras que para el grupo placebo fue de 55.6 (55-57) con tiempo de diagnóstico promedio de 4 meses (1-10 meses).

Tabla 1. Variables demográficas basales.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.	ROSUVASTATINA * (n=3)	PLACEBO * (n=3)
Edad (años)	49.6 (41-63)	55.6 (55-57)
Sexo femenino	3 (100%)	3 (100%)
Duración de la enfermedad(meses)	13 (0 -13)	4 (1-10)
Factor Reumatoide positivo	3 (100%)	1(33.3%)
Anti-CCP positivo	3 (100%)	3 (100%)

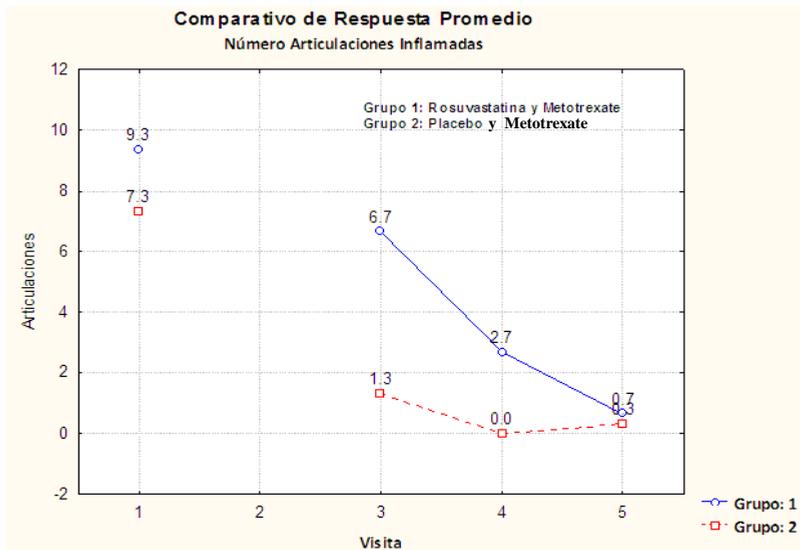
\*Se presentan las variables numéricas como un promedio con su rango entre paréntesis y como porcentaje las variables categóricas.

En las siguientes tablas y gráficas se resume el análisis comparativo y descriptivo de cada una de las variables primarias y secundarias estudiadas en cada grupo: rosuvastatina- metotrexate y placebo-metotrexate.

En el grupo de Rosuvastatina se observó disminución en el número de articulaciones inflamadas a lo largo del estudio con una media global de 4.8, mientras en el grupo placebo también hubo disminución con una media global de 2.2 tomando en cuenta que en estado basal el número de articulaciones inflamadas era ligeramente menor en este grupo (Tabla 2, gráfica 1).

Tabla 2. Resumen de Número Articulaciones Inflamadas.

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	9,3	3,1	1,8	6,0	10,0	12,0
	2	0						
	3	3	6,7	5,8	3,3	0,0	10,0	10,0
	4	3	2,7	2,3	1,3	0,0	4,0	4,0
	5	3	0,7	1,2	0,7	0,0	0,0	2,0
2. Placebo + metotrexate.	1	3	7,3	3,1	1,8	4,0	8,0	10,0
	2	0						
	3	3	1,3	2,3	1,3	0,0	0,0	4,0
	4	3	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0
	5	3	0,3	0,6	0,3	0,0	0,0	1,0

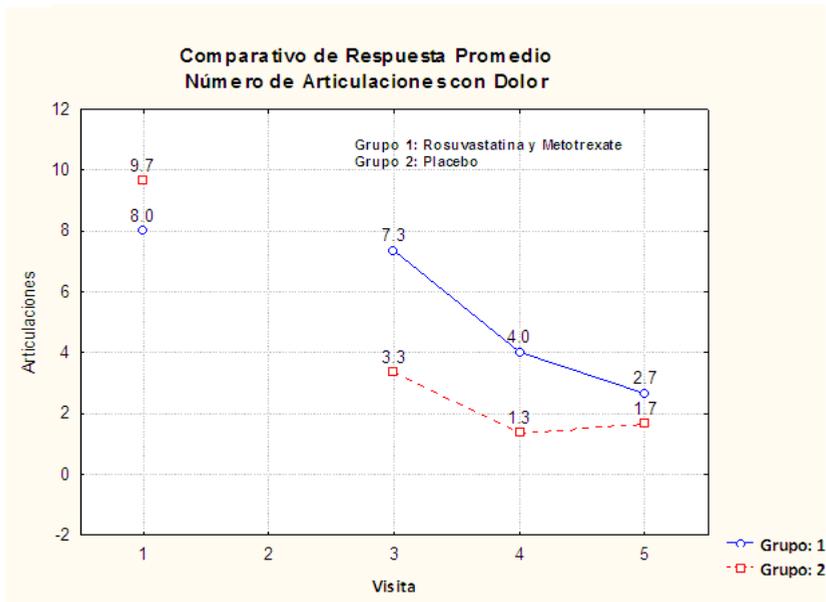


Gráfica 1. Muestra los promedios de articulaciones inflamadas en cada visita, con una línea trunca en la visita 2 puesto que sólo se solicitaron laboratorios como visita de seguridad.

El número de articulaciones dolorosas en el estado basal fue discretamente mayor en el grupo experimental que en el control, casi igualándose al final del estudio, ambos grupos mostraron disminución en el recuento de articulaciones dolorosas; con una media global de 5.5 para el grupo de Rosuvastatina+ metotrexate y 4 para el grupo control (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de Número de Articulaciones dolorosas.

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate.	1	3	8,0	7,2	4,2	2,0	6,0	16,0
	2	0						
	3	3	7,3	7,0	4,1	0,0	8,0	14,0
	4	3	4,0	4,0	2,3	0,0	4,0	8,0
	5	3	2,7	3,1	1,8	0,0	2,0	6,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	9,7	5,5	3,2	4,0	10,0	15,0
	2	0						
	3	3	3,3	4,2	2,4	0,0	2,0	8,0
	4	3	1,3	1,2	0,7	0,0	2,0	2,0
	5	3	1,7	2,9	1,7	0,0	0,0	5,0

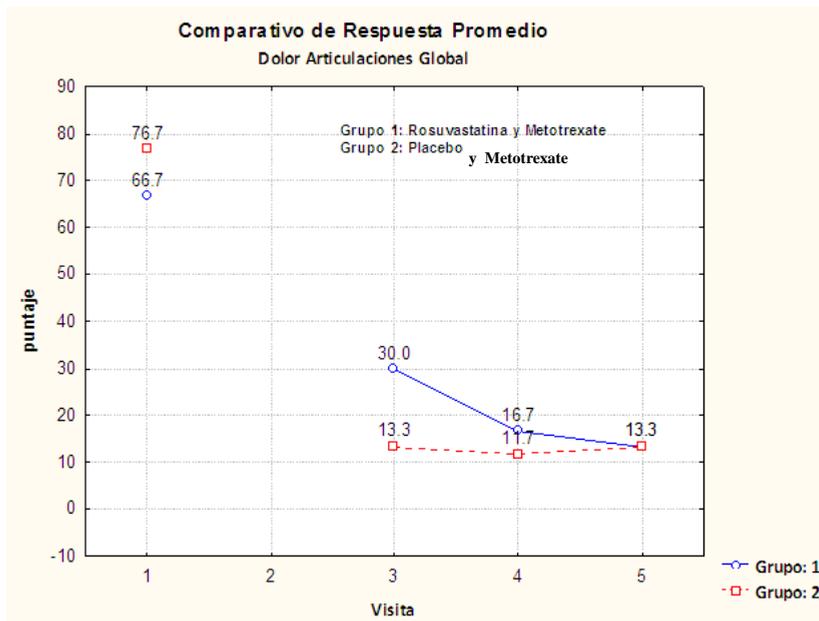


GRAFICA 2

El dolor global medido en la Escala Visual Análoga fue mayor en el grupo placebo en el estado basal, con una media de 80, con discreta disminución hasta la visita 4 y un incremento en la última visita; mientras que en el grupo experimental que utilizó Rosuvastatina se observa disminución del dolor progresivamente desde la visita inicial hasta la final de una media de 70 hasta 0(Tabla 4, gráfica 3).

Tabla 4. Resumen de dolor global.

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	66,7	5,8	3,3	60,0	70,0	70,0
	2	0						
	3	3	30,0	34,6	20,0	10,0	10,0	70,0
	4	3	16,7	28,9	16,7	0,0	0,0	50,0
	5	3	13,3	23,1	13,3	0,0	0,0	40,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	76,7	25,2	14,5	50,0	80,0	100,0
	2	0						
	3	3	13,3	5,8	3,3	10,0	10,0	20,0
	4	3	11,7	7,6	4,4	5,0	10,0	20,0
	5	3	13,3	23,1	13,3	0,0	0,0	40,0

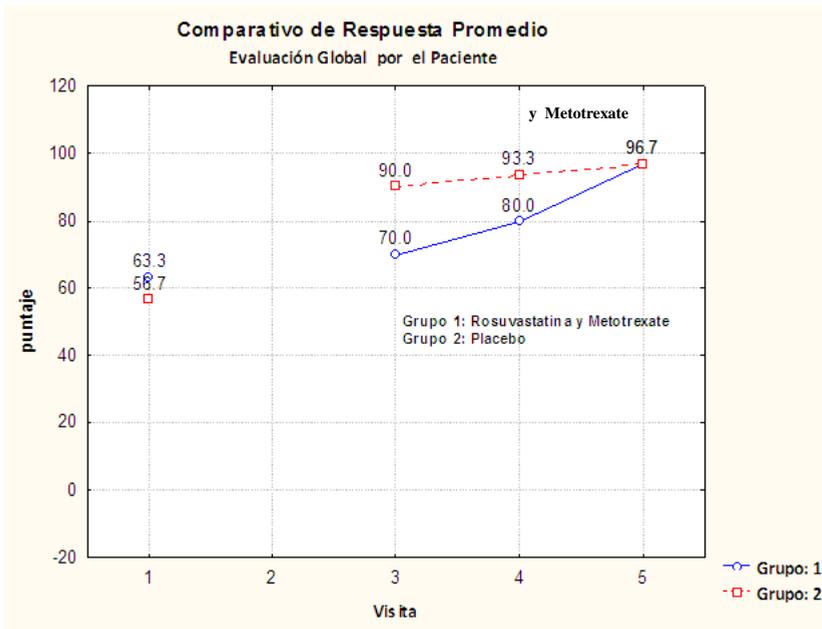


GRAFICA 3

En cuanto a la evaluación global del paciente manejando valores inversamente proporcionales a la EVA de dolor; tenemos que en el estado basal los pacientes presentan una calificación de 50 a 70 en el grupo de Rosuvastatina mejorando hasta 90-100. El grupo placebo con valores basales de 10 a 90 con mayor dispersión mejorando a 90-100 hacia la visita 5, a las 24 semanas (Tabla 5, gráfica 4).

Tabla 5. Resumen de Evaluación Global del Paciente

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexato	1	3	63,3	11,5	6,7	50,0	70,0	70,0
	2	0						
	3	3	70,0	26,5	15,3	50,0	60,0	100,0
	4	3	80,0	17,3	10,0	70,0	70,0	100,0
	5	3	96,7	5,8	3,3	90,0	100,0	100,0
2. Placebo + metotrexato	1	3	56,7	41,6	24,0	10,0	70,0	90,0
	2	0						
	3	3	90,0	0,0		90,0	90,0	90,0
	4	3	93,3	2,9	1,7	90,0	95,0	95,0
	5	3	96,7	5,8	3,3	90,0	100,0	100,0

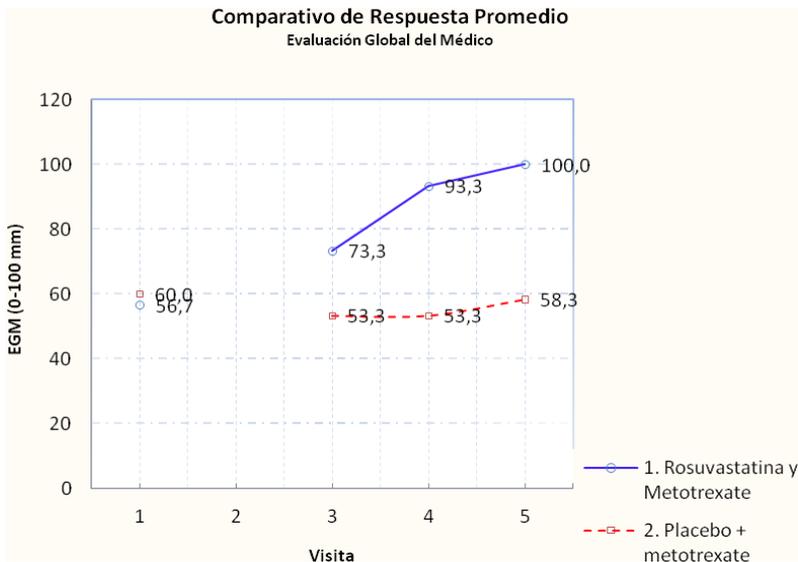


GRAFICA 4

El grupo experimental presentó menor puntuación por el médico en comparación con el grupo placebo en el estado basal mejorando en la escala abruptamente en el grupo control de 50-60 hasta 100 en todos los pacientes en comparación con el placebo que se mantuvo entre 40 y 85 (Tabla 6, gráfica 5).

Tabla 6. Resumen de Evaluación Global Médico.

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina y Metotrexate	1	3	56,7	5,8	3,3	50,0	60,0	60,0
	2	0						
	3	3	73,3	25,2	14,5	50,0	70,0	100,0
	4	3	93,3	5,8	3,3	90,0	90,0	100,0
	5	3	100,0	0,0		100,0	100,0	100,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	60,0	20,0	230,9	40,0	60,0	80,0
	2	0						
	3	3	53,3	23,1	307,9	40,0	40,0	80,0
	4	3	53,3	27,5	437,8	35,0	40,0	85,0
	5	3	58,3	23,6	322,4	40,0	50,0	85,0

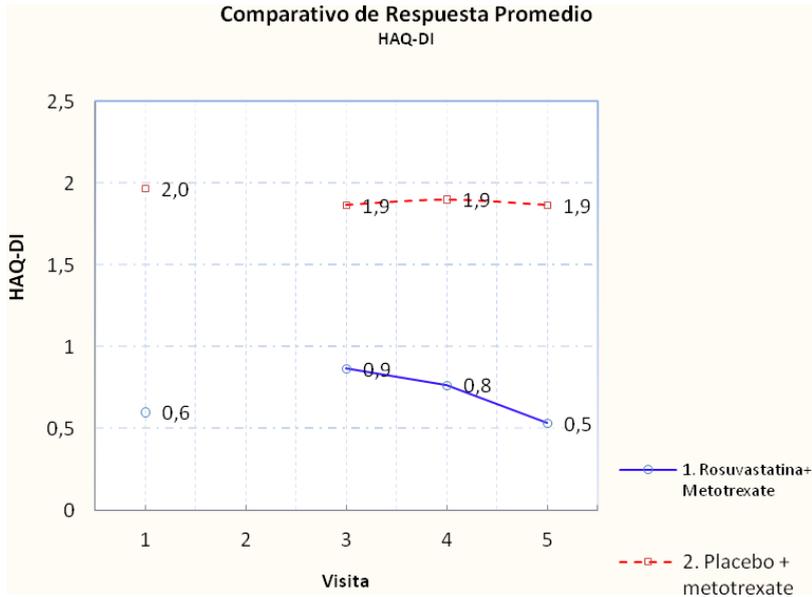


GRAFICA 5

En la escala de funcionalidad HAQ-DI el grupo placebo presentó en el estado basal un índice más alto (0.1 a 2.5) en comparación con el de Rosuvastatina sin embargo se mantuvo sin modificación hasta la semana 24; mientras en el grupo de Rosuvastatina si hubo una ligera disminución en este índice lo que se traduce en mejoría funcional (Tabla 7, gráfica 6).

Tabla 7. Resumen de HAQ-DI

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina+ Metotrexate	1	3	0,6	0,3	0,2	0,4	0,4	1,0
	2	0						
	3	3	0,9	1,0	0,6	0,3	0,3	2,0
	4	3	0,8	0,8	0,5	0,3	0,3	1,7
	5	3	0,5	0,4	0,2	0,3	0,3	1,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	2,0	0,5	0,1	1,7	1,7	2,5
	2	0						
	3	3	1,9	0,6	0,2	1,5	1,6	2,5
	4	3	1,9	0,5	0,2	1,6	1,6	2,5
	5	3	1,9	0,6	0,2	1,5	1,6	2,5

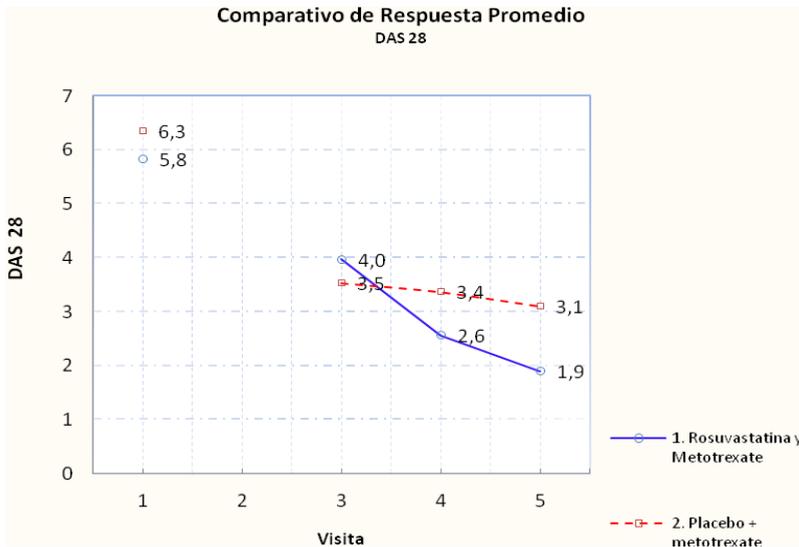


GRAFICA 6

Al inicio del tratamiento el DAS 28 fue ligeramente mayor en el grupo placebo con disminución de esta escala de funcionalidad hacia la visita 4, mientras que con incremento en la visita 5 y una media global de cambio de 2.9; en tanto que en el grupo de Rosuvastatina disminuyó en todos los pacientes siendo la media global de cambio de 3.5, consiguiendo en 2 de los pacientes niveles de remisión, y en todos los pacientes buena respuesta de acuerdo al criterio EULAR (Tabla 8 gráfica 7).

Tabla 8. Resumen de DAS 28

Grupo	Visita	n	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatin + metotrexate	1	3	5,8	0,7	0,4	5,2	5,8	6,5
	2	0						
	3	3	4,0	1,6	0,9	2,1	4,7	5,1
	4	3	2,6	1,9	1,1	0,5	3,1	4,1
	5	3	1,9	1,1	0,7	0,8	1,9	3,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	6,3	0,8	0,5	5,4	6,6	7,0
	2	0						
	3	3	2,3	1,5	0,8	1,0	2,1	3,9
	4	3	1,5	0,8	0,4	0,6	1,8	2,1
	5	3	1,7	0,9	0,5	1,1	2,2	3,8

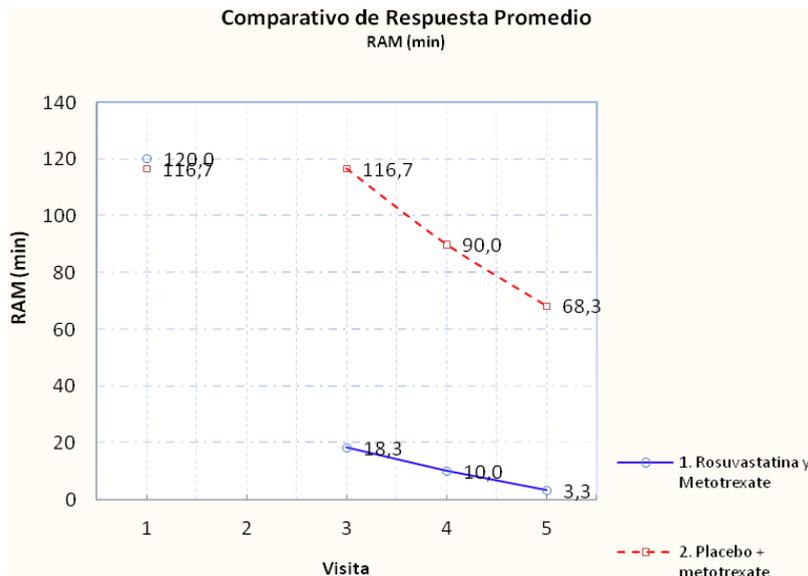


GRAFICA 7

En cuanto a la Rigidez Articular matutina medida en minutos el grupo placebo en estado basal mostró un mínimo de 50 minutos y máximo de 120, mientras que en el grupo experimental el mínimo y el máximo fueron de 120 minutos; al final del estudio el grupo experimental mejoró la rigidez matutina hasta 10 como valor máximo, siendo de 0 minutos, en 2 de 3 pacientes; mientras el grupo placebo mantuvo una cifra de 120 hasta la 4ª visita mejorando a 5 minutos como mínimo en la 5ª visita y 30 como máximo (Tabla 9, gráfica 8).

**Tabla 9. Resumen de Rigidez Articular Matutina (minutos).**

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	120,0	0,0		120,0	120,0	120,0
	2	0						
	3	3	18,3	12,6	7,3	5,0	20,0	30,0
	4	3	10,0	10,0	5,8	0,0	10,0	20,0
	5	3	3,3	5,8	3,3	0,0	0,0	10,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	116,7	65,1	37,6	50,0	120,0	180,0
	2	0						
	3	3	10,0	5,0	2,9	50,0	120,0	180,0
	4	3	120,0	0,0		120,0	120,0	120,0
	5	3	18,3	12,6	7,3	5,0	20,0	30,0

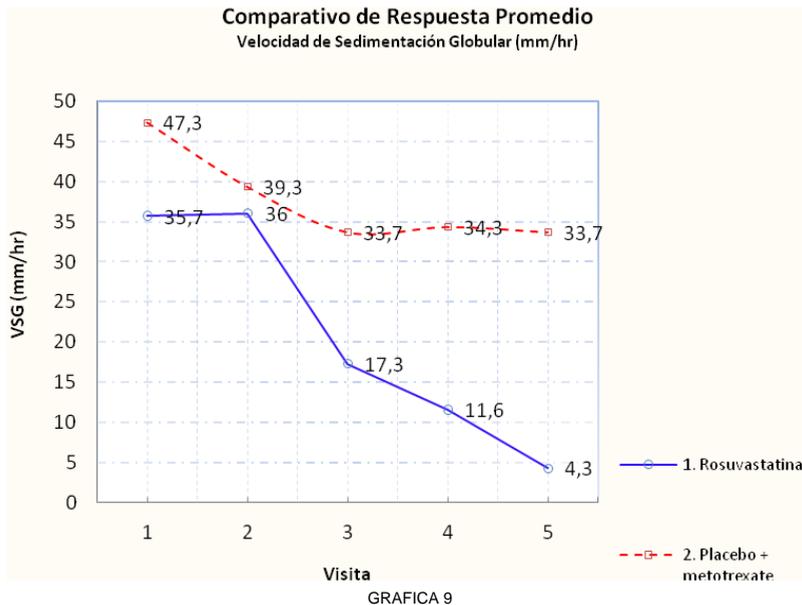


GRAFICA 8

La VSG como dato de actividad, se encontró en estado basal mayor en el grupo placebo con un mínimo de 37 mm/hr y máximo de 65 mm/hr con disminución progresiva hasta la 5ª visita 8 y 20mm/h; mientras en el grupo placebo con cifras iniciales de 29.6 y 48 mm/hr disminuyendo considerablemente en la última visita hasta 3 y 5 mm/hr como valores mínimo y máximo (Tabla 10, gráfica 9).

Tabla 10. Resumen de Velocidad de Sedimentación Globular (mm/h)

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina+ metotrexate	1	3	35,7	10,6	65,2	29,6	29,6	48
	2	3	36	12,1	84,9	29	29	50
	3	3	17,3	6,8	26,8	12	15	25
	4	3	11,6	5,8	19,2	5	15	15
	5	3	4,3	1,2	0,8	3	5	5
2. Placebo + metotrexate	1	3	47,3	15,4	136,4	37	40	65
	2	3	39,3	9,7	54,5	31	37	50
	3	3	33,7	12,5	90,3	25	28	48
	4	3	34,3	13,7	107,6	25	28	50
	5	3	33,7	12,5	90,3	25	28	48



La seguridad del medicamento se evaluó con la cuantificación en suero de las transaminasas TGO y TGP cuyos valores normales son:10-40 UI/L y 7-40 UI/L

respectivamente; todos los pacientes tanto del grupo experimental como del control, mantuvieron cifras en parámetros normales sin diferencia entre un grupo u otro (Tabla 11, gráfica 10; Tabla 12, Gráfica11). También se midió la fosfatasa alcalina como parte de las enzimas hepáticas que se pueden elevar con el uso de estatinas; sus valores normales son 30-120UI/L ; mostrando cifras iniciales ligeramente elevadas en el grupo control normalizándose al final del seguimiento, mientras en el grupo experimental siempre en rangos normales (Tabla 13, gráfica 12).

Tabla 11 Resumen de TGO (U/L)

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	20,3	4,7	2,7	15,0	22,0	24,0
	2	3	15,3	4,0	2,3	13,0	13,0	20,0
	3	3	17,3	4,0	2,3	15,0	15,0	22,0
	4	3	17,0	3,5	2,0	15,0	15,0	21,0
	5	3	16,0	1,7	1,0	15,0	15,0	18,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	25,3	9,0	5,2	15,0	30,0	31,0
	2	3	25,3	9,0	5,2	15,0	30,0	31,0
	3	3	20,0	8,7	5,0	15,0	15,0	30,0
	4	3	18,0	5,2	3,0	15,0	15,0	24,0
	5	3	19,3	3,8	2,2	15,0	21,0	22,0

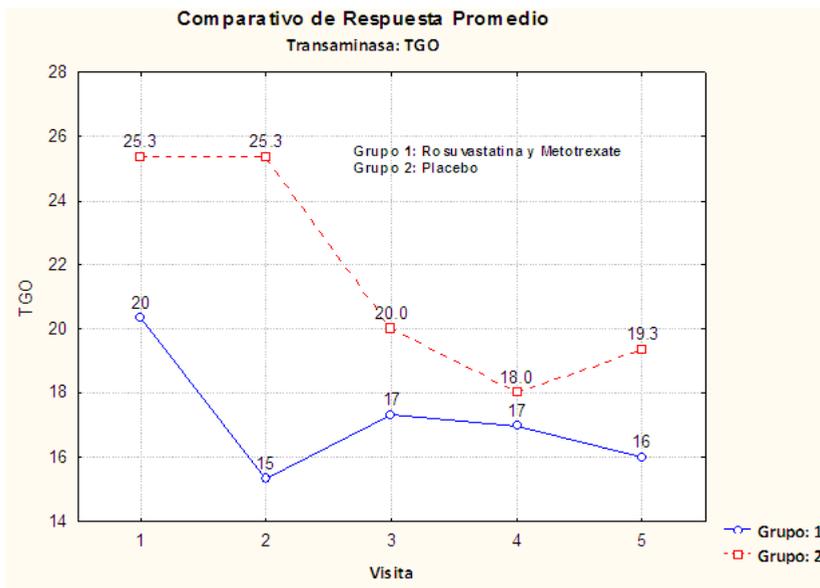
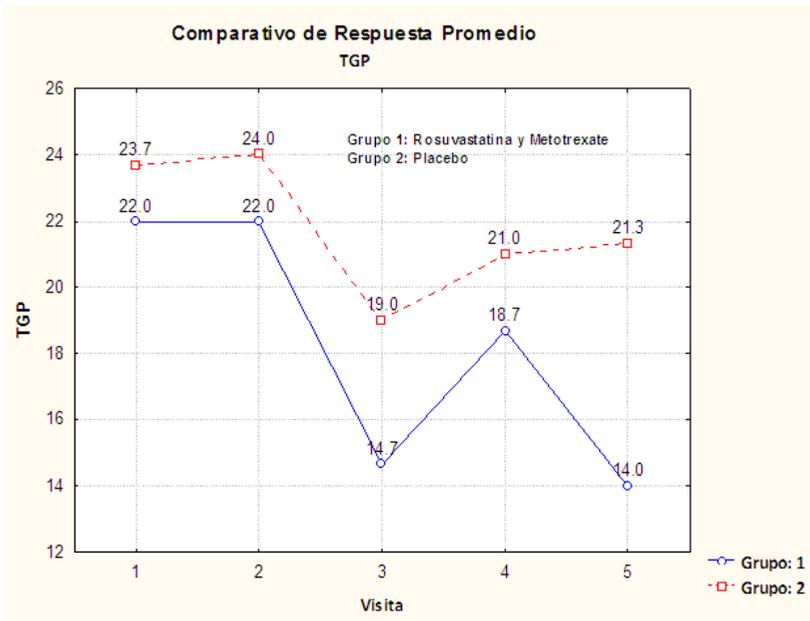


GRAFICO 10

Tabla 12. Resumen de TGP (UI/L)

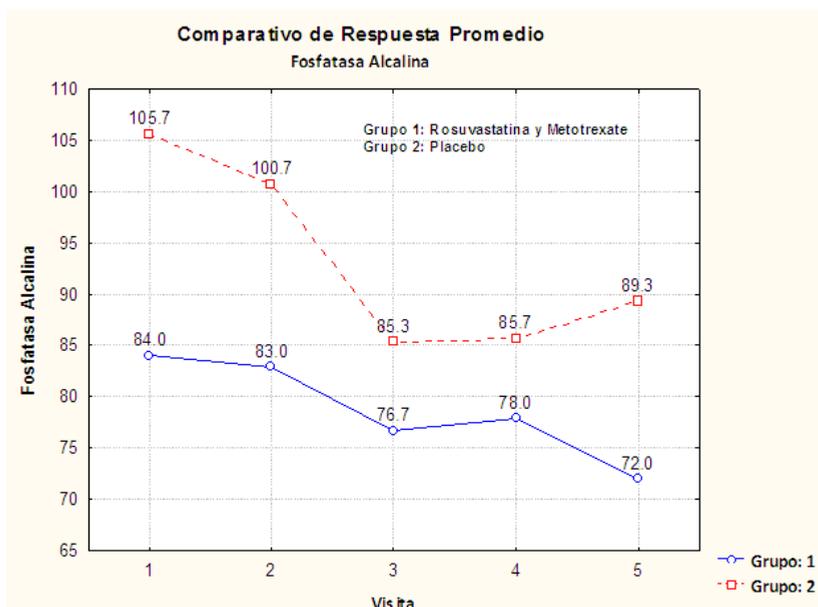
Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	22,0	4,6	2,6	18,0	21,0	27,0
	2	3	22,0	2,6	1,5	20,0	21,0	25,0
	3	3	14,7	4,6	2,7	12,0	12,0	20,0
	4	3	18,7	1,2	0,7	18,0	18,0	20,0
	5	3	14,0	3,5	2,0	12,0	12,0	18,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	23,7	3,5	2,0	20,0	24,0	27,0
	2	3	24,0	4,6	2,6	20,0	23,0	29,0
	3	3	19,0	6,6	3,8	12,0	20,0	25,0
	4	3	21,0	3,6	2,1	18,0	20,0	25,0
	5	3	21,3	2,3	1,3	20,0	20,0	24,0



GRAFICA 11

Tabla 13. Resumen Fosfatasa Alcalina (U/L).

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	84,0	17,3	10,0	69,0	80,0	103,0
	2	3	83,0	25,9	14,9	60,0	78,0	111,0
	3	3	76,7	1,2	0,7	76,0	76,0	78,0
	4	3	78,0	0,0		78,0	78,0	78,0
	5	3	72,0	3,5	2,0	70,0	70,0	76,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	105,7	24,6	14,2	90,0	93,0	134,0
	2	3	100,7	16,8	9,7	90,0	92,0	120,0
	3	3	85,3	12,9	7,4	76,0	80,0	100,0
	4	3	85,7	4,0	2,3	82,0	85,0	90,0
	5	3	89,3	0,6	0,3	89,0	89,0	90,0

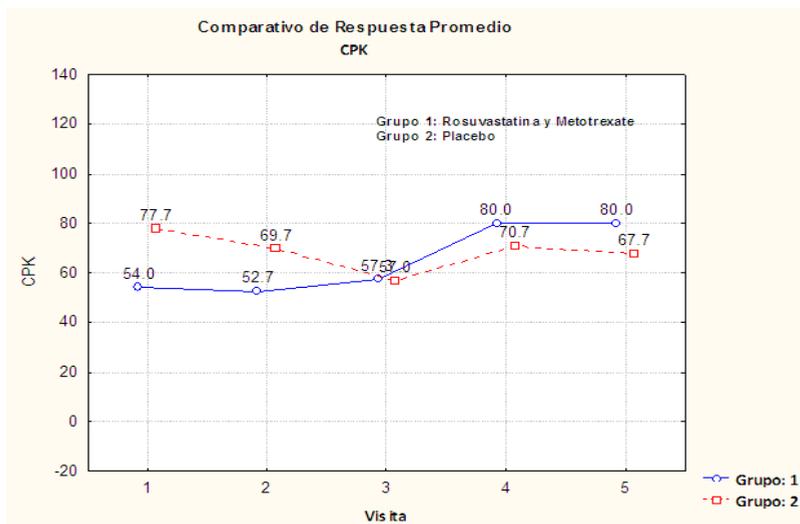


GRAFICA 12

De la misma manera para verificar la seguridad de Rosuvastatina también se midió en forma seriada la enzima creatinin quinasa (CPK) cuyos valores normales en suero son 24-194 UI/ml, la cual determina la presencia de miopatía secundaria al uso de estatinas. Como se observa en la Tabla 14 y gráfica 13; los valores de la enzima incrementaron progresivamente en el grupo experimental, mientras que en el placebo permanecieron casi idénticos hasta el final del estudio, sin embargo en ninguno de los 2 grupos salieron del rango normal ni existieron datos clínicos de miopatía.

Tabla 14. Resumen CPK (UI/ml)

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	54,0	3,5	2,0	50,0	56,0	56,0
	2	3	52,7	2,3	1,3	50,0	54,0	54,0
	3	3	57,3	19,6	11,3	46,0	46,0	80,0
	4	3	80,0	0,0	0,0	80,0	80,0	80,0
	5	3	80,0	0,0	0,0	80,0	80,0	80,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	77,7	6,4	3,7	74,0	74,0	85,0
	2	3	69,7	21,5	12,4	45,0	80,0	84,0
	3	3	57,0	19,9	11,5	45,0	46,0	80,0
	4	3	70,7	22,5	13,0	45,0	80,0	87,0
	5	3	67,7	19,7	11,3	45,0	78,0	80,0

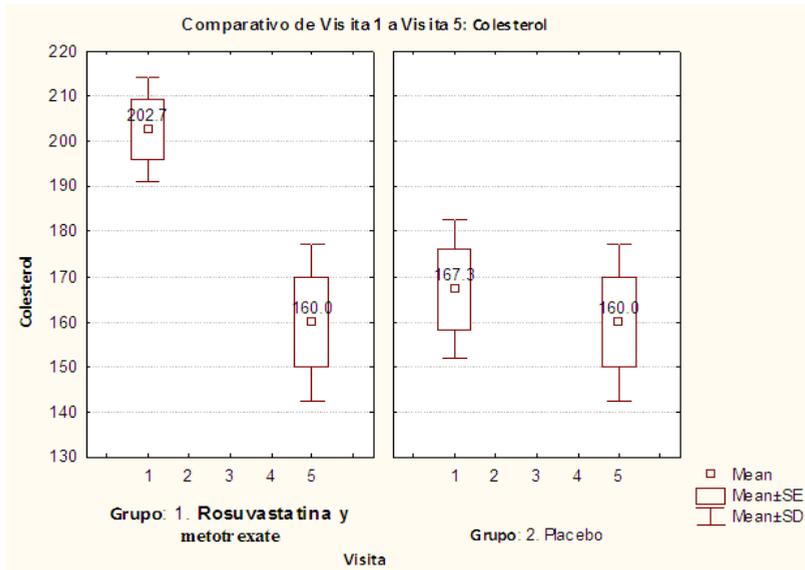


GRAFICA 13

Otra variable importante fue el comportamiento del perfil de lípidos por su relación con la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con Artritis Reumatoide. En este caso en particular sólo se midió el perfil de lípidos al inicio y al final del estudio. Teniendo como valores normales de colesterol total 126-200mg/dl; triglicéridos 70-150mg/dl; colesterol HDL >55mg/dl en mujeres y >45mg/dl en hombres, colesterol LDL <130mg/dl. Se observó decremento en los niveles de colesterol en los pacientes del grupo experimental que iniciaron el estudio con valores por encima del rango normal, con un promedio de disminución de 40mg/dl al final del estudio, en comparación con el grupo placebo, que solo mostró disminución de 10mg/dl. Los triglicéridos en el grupo experimental disminuyeron también promedio 40mg/dl, manteniéndose estáticos en el grupo control. Por último colesterol HDL no sufrió cambios; sin embargo existió desde el estado basal mucha diferencia entre el grupo control y el experimental ya que este último mostró niveles promedio de 70mg/dl en comparación con 45mg/dl del grupo placebo. En cuanto al colesterol LDL se observó disminución en 20mg/dl a lo largo del estudio, mientras que en el grupo control de 10mg/dl.(Tablas 14-17; gráficas 13-16).

Tabla 15. Resumen de Colesterol

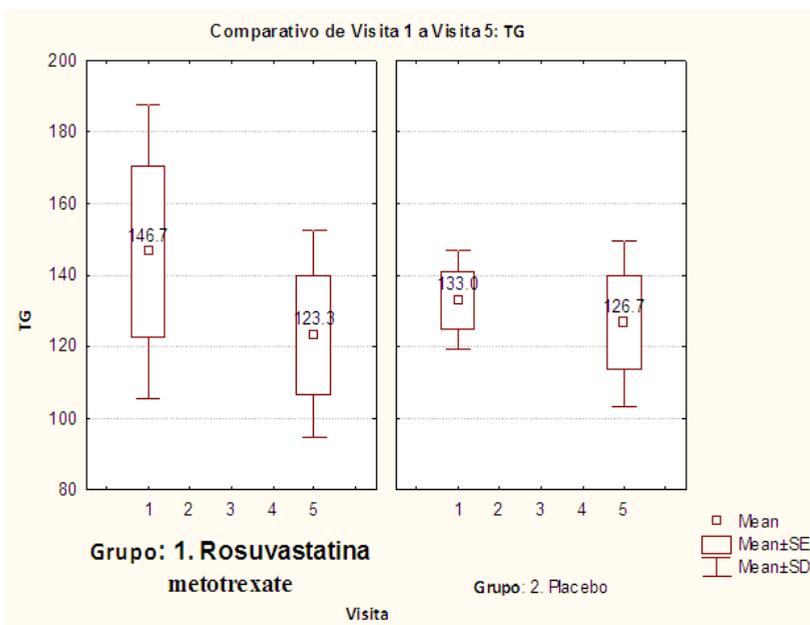
Grupo	Visita	N	Media	Dev. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina y metotrexate	1	3	202,7	11,5	6,7	196,0	196,0	216,0
	5	3	160,0	17,3	10,0	140,0	170,0	170,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	167,3	15,5	9,0	150,0	172,0	180,0
	5	3	160,0	17,3	10,0	140,0	170,0	170,0



GRAFICA 14

Tabla 16. Resumen de medidas estadísticas. TG

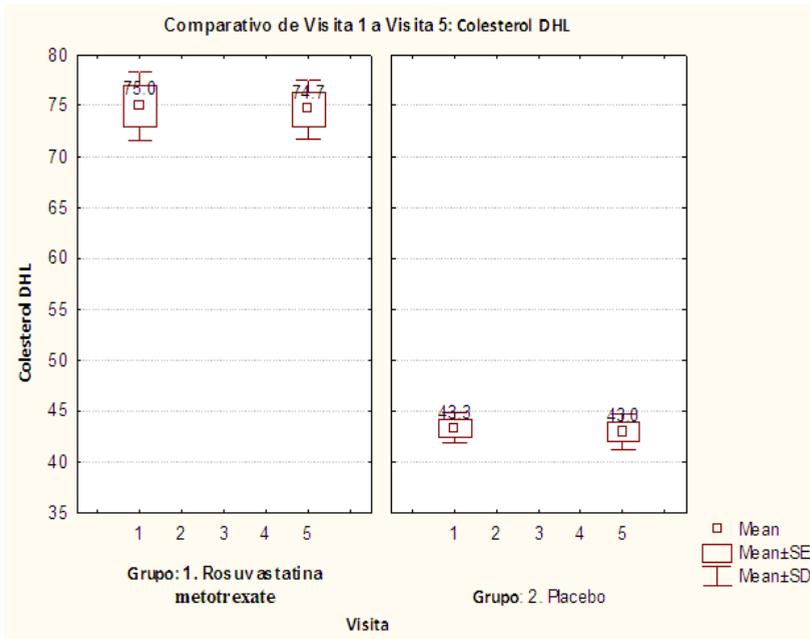
Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	146,7	41,1	23,7	104,0	150,0	186,0
	5	3	123,3	28,9	16,7	90,0	140,0	140,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	133,0	13,9	8,0	117,0	140,0	142,0
	5	3	126,7	23,1	13,3	100,0	140,0	140,0



GRAFICA 15

Tabla 17. Resumen de Colesterol DHL

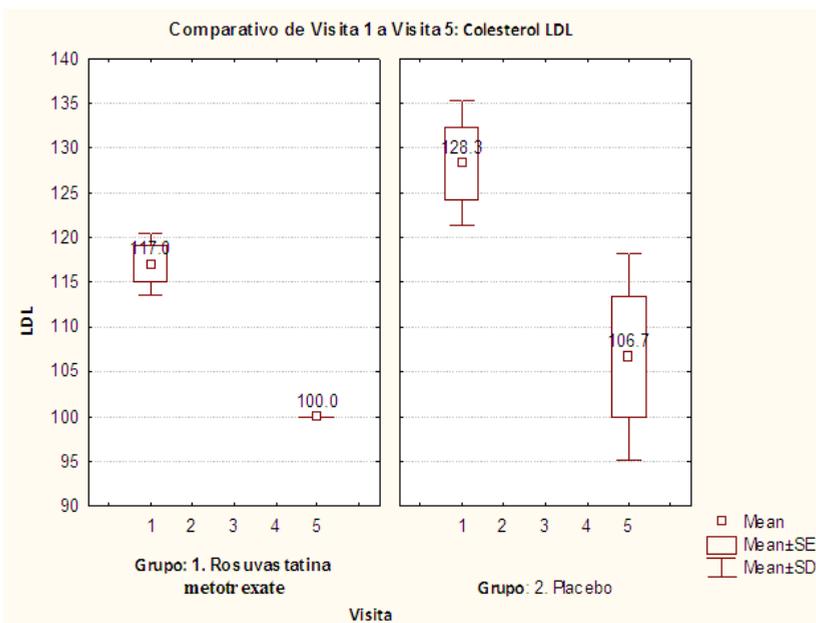
Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina + metotrexate	1	3	75,0	3,5	2,0	73,0	73,0	79,0
	5	3	74,7	2,9	1,7	73,0	73,0	78,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	43,3	1,5	0,9	42,0	43,0	45,0
	5	3	43,0	1,7	1,0	42,0	42,0	45,0



GRAFICA 16

Tabla 18. Colesterol LDL(mg/dl).

Grupo	Visita	N	Media	Desv. Est.	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo
1. Rosuvastatina	1	3	117,0	3,5	2,0	115,0	115,0	121,0
	5	3	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0
2. Placebo + metotrexate	1	3	128,3	7,0	4,1	121,0	129,0	135,0
	5	3	106,7	11,5	6,7	100,0	100,0	120,0



GRAFICA 17

## DISCUSIÓN:

Con el presente estudio se demuestra aunque de manera preliminar la eficacia de Rosuvastatina como Fármaco modificador de la enfermedad (FARME) en pacientes con Artritis temprana debido a la mejoría en las siguientes variables:

1. La evaluación global del médico: Ilegando a calificación de 100 en los pacientes del grupo experimental y sólo hasta 58 en el grupo placebo.
2. La calificación en la escala HAQ DI versión en castellano: disminuyó considerablemente en el grupo de Rosuvastatina, aproximadamente con una mejoría del 50% , desde el inicio del medicamento, manteniéndose en niveles estables en el grupo placebo.
3. Mejoría en la escala de actividad DAS 28 de 4 variables: con un promedio de cambio en el puntaje de 3.5 para el grupo de Rosuvastatina y 2.9 en el grupo placebo. Destacando que en el grupo de Rosuvastatina 2 pacientes alcanzaron puntuación menor de 2.6 con criterios clínicos de remisión y de acuerdo al EULAR con buena respuesta en más de 12 semanas; sólo una paciente disminuyó la actividad de severa a leve. En tanto en el grupo placebo sólo una paciente alcanzó criterios de remisión con DAS 28 menor de 2.6 y las otras 2 continuaron con actividad moderada y leve.
4. Espectacular mejoría en la Rigidez articular matutina y la velocidad de sedimentación globular como se muestra en los resultados.

Las variables que no mostraron notable mejoría en el grupo experimental en comparación con el grupo placebo fueron el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, en las que el grupo experimental mejoró en solo 1-2 articulaciones en comparación con el grupo placebo. El resultado pudo estar influenciado por el escaso número de pacientes y la mayor actividad inflamatoria basal en el

grupo de Rosuvastatina + metotrexate. Aunque en el grupo placebo en la última visita se observó un ligero incremento en el dolor articular.

El dolor global disminuyó en ambos grupos de estudio sin embargo en la última visita se observa un incremento en el grupo placebo, por lo que sería interesante observar el comportamiento de esta variable a largo plazo.

En cuanto a la evaluación global del paciente, las puntuaciones elevadas en el grupo placebo tienen que ver sobre todo con la mejoría del dolor y la disminución de articulaciones inflamadas debidas a un mayor uso de AINE parenteral y corticoides intra-articulares.

La seguridad del medicamento sólo se pudo estudiar a través del reporte de efectos adversos como lo fue la presencia de miopatía corroborada por clínica y laboratorio (elevación de transaminasas y enzimas musculares al triple del estado basal), en una paciente que fue excluida del estudio, y que se relacionó con el inicio de Rosuvastatina con mejoría y remisión del cuadro al suspender el medicamento; la paciente no requirió hospitalización. No se presentó ningún otro efecto adverso en ninguno de los 2 grupos, manteniéndose en ambos grupos las enzimas hepáticas y musculares dentro de rangos normales, aunque hubo incremento progresivo en CPK en el grupo experimental no se reportó correlación clínica de miopatía.

La mejoría en el perfil de lípidos fue un resultado secundario que se analizó, siendo mayor en el grupo de Rosuvastatina que en el placebo con decremento a valores normales de colesterol, triglicéridos y Colesterol LDL para el grupo experimental que inicialmente mostró dislipidemia leve, y sin modificación de niveles de colesterol HDL. Mientras que en el grupo placebo no se presentó decremento del perfil de lípidos. Con este resultado inferimos una disminución de los factores de riesgo cardiovascular "per se" incrementado en quienes padecen Artritis Reumatoide.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El presente trabajo es sólo un reporte preliminar de un estudio multicéntrico, que se está llevando a cabo en 15 centros Hospitalarios de concentración. Debido a las características de la Unidades de Salud participantes, es difícil el reclutamiento de pacientes con Artritis Reumatoide Temprana que cumplan con los criterios de inclusión al protocolo, esto ha retrasado la investigación, así como el desabasto de medicamento; problema que enfrentamos en forma cotidiana en las Instituciones Públicas.

El objetivo del presente es, obtener el título de posgrado, por lo que estoy conciente de las limitaciones de este reporte preliminar; como lo es el tamaño insuficiente de muestra, las observaciones realizadas en un sólo centro hospitalario, la imposibilidad de utilizar métodos estadísticos convencionales mostrando sólo un análisis descriptivo y comparativo de cada variable.

Creo que este reporte preliminar en 6 meses de seguimiento corrobora lo que ha sido probado en otros estudios, que las estatinas podrían modificar la evolución de la Artritis Reumatoide por su efecto antiinflamatorio, además de disminuir el riesgo cardiovascular, lo que aunado a la seguridad de este grupo farmacológico, lo hacen una adecuada opción de tratamiento en AR temprana.

Lo anterior nos impulsa a seguir desarrollando este trabajo de investigación multicéntrico, con algunas modificaciones sobre todo en el tiempo de seguimiento.

## ANEXOS:

### ANEXO 1: Hoja de consentimiento informado

#### HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

##### ROSUVASTATINA vs. PLACEBO EN TRATAMIENTO COMBINADO CON METOTREXATE, EN ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA; ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

###### Estimado paciente:

Usted padece una enfermedad llamada artritis reumatoide, y su médico lo(a) propuso para que usted forme parte de un estudio clínico con un medicamento ya conocido llamado METOTREXATE indicado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide y otro también indicado en pacientes con grasa en la sangre (colesterol alto) llamado Rosuvastatina, éste último, recientemente se le han encontrado beneficios anti-inflamatorios, y por tanto podría servir en el tratamiento de las enfermedades reumáticas como es la Artritis Reumatoide, además de bajar el colesterol.

###### Procedimiento del estudio.

Si usted decide participar en este estudio se formarán 2 grupos que recibirán tratamiento con **metotrexate** por 6 meses y en forma conjunta en el **grupo A** recibirá una dosis de **rosuvastatina** de 20mg, en el **grupo B** recibirá una dosis de **placebo** (el placebo no tiene ningún efecto), por los 6 meses, durante los cuales se vigilará la respuesta y la seguridad con esta nueva forma de tratamiento.

Antes de la participación en el estudio, se realizarán: Historia médica y examen físico completos; Evaluación reumatológica; Prueba de embarazo (en mujeres no menopáusicas) y exámenes de laboratorio básicos, con los que, durante la primera visita del estudio, se verificará si usted puede ser incluido(a) al estudio. Si este es el caso, usted deberá de firmar este consentimiento, y así podrá iniciar la visita 1, en la que se le proporcionará los medicamentos para que inicie su tratamiento. Estos serán en forma "**abierta**" o conocida para el **metotrexate** y en forma "**ciega**", es decir,

usted no sabrá si esáa tomando **rosuvastatina 20mg o placebo**. La segunda y Vista 3, se realizarán con un intervalo de cada 4 semanas, para vigilar su respuesta y tolerancia a los medicamentos. Posteriormente, en un periodo de 2 meses hasta completar 24 semanas (6 meses). En cada visita su médico evaluará sus signos vitales, hará una evaluación reumatológica con cuestionarios y exámenes físicos, exámenes de laboratorio, incluyendo los cuestionarios de capacidad funcional y de dolor. También le preguntará sobre las enfermedades y medicamentos concomitantes y le proporcionará el medicamento del estudio.

En el caso de que usted decida o que el médico le sugiera dejar de tomar el medicamento del estudio, un reumatólogo llevará a cabo el seguimiento de su bienestar a modo de precaución durante 8 semanas.

A lo largo del estudio usted deberá notificar a su médico sobre cualquier tratamiento médico.

#### ***Posibles efectos colaterales***

En el caso del **metotrexate** los efectos colaterales más comunes incluyen trastornos gastrointestinales (diarrea, náusea, vómitos, pérdida del apetito, dolor abdominal), aumento de las enzimas hepáticas (sustancias liberadas por el hígado con la ingesta de algunos medicamentos), pérdida del cabello temporal leve a moderada, dolor de cabeza, mareos y cansancio, en el laboratorio puede aparecer elevación de las enzimas hepáticas. Dado que los potenciales efectos colaterales en el hígado pueden agravarse por el consumo de alcohol, usted deberá eliminar el consumo de alcohol durante el curso del estudio.

La **rosuvastatina** puede causar mialgias (dolores musculares leves), aumento de las enzimas hepáticas, náusea, cefalea y dolor abdominal dentro de los más frecuentes.

El **metotrexate** y la **rosuvastatina** no deben de administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el estudio y durante 12 meses luego de la discontinuación del tratamiento con **metotrexate**. Deberán practicar un método confiable de control de natalidad durante el tratamiento con el fármaco de estudio y durante 12 meses luego de discontinuar el tratamiento. Se realizará una prueba de embarazo en la visita 1 en paciente con riesgo a embarazo. En el caso que una mujer quede embarazada durante el curso del estudio, deberá informar al médico inmediatamente.

En caso de que experimente alguna reacción adversa al medicamento del estudio durante el mismo, deberá contactar de inmediato a su médico (ver nombre y número telefónico más adelante).

**Sus derechos**

La participación en este estudio es completamente voluntaria, no tiene usted ninguna obligación de participar. **Su tratamiento y la actitud de su médico hacia usted no se verán afectados si usted decide no participar en este estudio.** El rehusarse a participar no afectará los beneficios a los que tiene derecho. Si usted decide participar, deberá firmar de conformidad para expresar su consentimiento. De todas formas podrá retirarse del estudio en cualquier momento, aunque para su propia seguridad es aconsejable avisar al investigador que desea retirarse.

La información personal obtenida de usted durante el curso de este estudio permanecerá bajo carácter confidencial; al registrar los resultados del estudio se hará referencia a su persona solamente mediante un número de código e iniciales.

Se le entregará una copia de este documento de consentimiento informado, y podrán solicitar información adicional en cualquier momento durante el estudio.

Dicha información será proporcionada por:

---

**(Inserte el nombre y número de teléfono del investigador)**

También podrá contactar a \_\_\_\_\_

Si tiene alguna duda sobre sus derechos como sujeto de investigación.

**Número de paciente:** \_\_\_\_\_

1. He leído el documento de consentimiento informado para éste estudio. He recibido una explicación acerca de la naturaleza, propósito, duración y posibles efectos de riesgos del estudio y qué es lo que se espera de mí. Me han contestado todas mis preguntas de manera satisfactoria.
2. Estoy de acuerdo en participar en éste estudio. Acuerdo cooperar totalmente con el investigador y me pondré en contacto con él / ella de inmediato si llevo a sufrir algún síntoma raro o inesperado durante el estudio. Durante el curso el estudio, notificaré al investigador de cualquier otro tratamiento médico que

podiera ser necesario para mí. Estoy consciente en que podré ser excluido(a) del estudio en cualquier momento, si el investigador lo considera necesario.

3. He informado al investigador de todas mis enfermedades y medicamentos presentes y pasados y de cualquier consulta médica que haya tenido en los últimos 6 meses.
4. He informado al investigador de cualquier participación mía en otros estudios clínicos en el último año.
5. Estoy consciente que si no coopero totalmente con las solicitudes y recomendaciones del investigador, podría hacerme daño al participar en el estudio.
6. Yo entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo rehusarme a participar o puedo retirarme del estudio en cualquier momento que lo desee, sin multas o pérdida de los beneficios a los que tengo derecho. Además, comprendo que cualquier información que esté disponible durante el curso del estudio que pudiera afectar mi disponibilidad para participar me será revelada lo antes posible.
7. Estoy de acuerdo en que los resultados del estudio pueden mostrarse a las autoridades apropiadas y en foros médicos de investigación nacional o extranjeros. Mi nombre y dirección se mantendrán bajo carácter confidencial.
8. El Comité de Ética / el Consejo de Revisión Institucional o las autoridades locales o extranjeras podrán desear examinar mis registros médicos a fin de verificar la información recopilada. Al firmar este documento otorgo el permiso para esta revisión de mis registros.

**(Para que lo llene el sujeto al momento del consentimiento)**

**DATOS DEL PACIENTE:**

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre(s): \_\_\_\_\_

(Letra de molde)

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**DATOS DEL INVESTIGADOR:**

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre(s): \_\_\_\_\_

(Letra de molde)

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**DATOS DE LOS TESTIGOS:**

**TESTIGO 1**

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre(s): \_\_\_\_\_

(Letra de molde)

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**TESTIGO 2**

Apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre(s): \_\_\_\_\_

(Letra de molde)

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2: Hoja de recolección de datos.

### SPANISH HAQ- Di

CODIGO : \_\_\_\_\_ VISITA \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ ROSTART UEel024/08

Por favor marque con un "X" la opción que usted considere que describa su situación actual:

¿PUEDE USTED?		Sin dificultad	Con dificultad	Con ayuda de otro	No puedo hacerlo
	¿Sacar la ropa del closet (ropero) y sus cajones?				
1.- Vestirse y arreglarse	¿Vestirse solo(a), inclusive abotonarse y usar cierre?				
	¿Lavarse el cabello?				
2.- Levantarse	¿Levantarse de una silla recta sin apoyarse con los brazos?				
	¿Cortar la carne?				
3.- Comer	¿Llevarse a la boca un vaso con agua?				
	¿Caminar en un terreno plano?				
4.- Caminar	¿Lavar y secar todo su cuerpo?				
	¿Abrir y cerrar las llaves del agua?				
	¿Sentarse y levantarse de la taza del baño?				
5.- Higiene	¿Peinarse?				
	¿Alcanzar y bajar una bolsa de 2Kg que este por encima de la altura de su cabeza?				
6.- Alcanza	¿Abrir las puertas de un automóvil?				
	¿Abrir o destapar un frasco de rosca no muy apretado?				
7.- Agarre	¿Escribir?				
	¿Manejar una automóvil o coser en máquina de pedales?				
8.- Actividad	¿Hacer deporte o actividad física?, o no puede por alguna causa diferente a su artritis, ¿Cuál? _____				
	¿Salir de compras?				
9.- Sexo	Tener relaciones sexuales? (No tengo pareja _____)				
		Sin ninguna dificultad	Algo molesto	Incomodo, en alguna posición	Imposible por la artritis

Colocar una línea vertical en el sitio que considere su respuesta: ↓

¿COMO SE HA SENTIDO EN GENERAL EN ESTA ULTIMA SEMANA?

**Evolución Global del Paciente:**

Muy mal 0 \_\_\_\_\_ 100 mm. Muy bien

¿QUE TANTO DOLOR HA TENIDO EN LAS ARTICULACIONES (COYUNTURAS) ESTA ULTIMA SEMANA?

**EVA Dolor:**

Sin dolor 0 \_\_\_\_\_ 100 mm. Dolor intenso

CODIGO : \_\_\_\_\_ VISITA \_\_\_\_\_ **SPANISH HAQ- Di** FECHA: \_\_\_\_\_ ROSTART UEe1024/08

### HOJA DE TRABAJO DEL MEDICO

Colocar una línea vertical en el sitio que considere su respuesta:

¿COMO HA ENCONTRADO GENERAL AL PACIENTE EN ESTA VISITA? ↓

**Evolución Global del Médico:**

Muy mal **0** \_\_\_\_\_ **100 mm.** Muy bien

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Índice Cintura/Cadera \_\_\_\_\_ Rigidez Matinal: \_\_\_\_\_ T/A: \_\_\_\_\_

Eventos adversos (DIAGNOSTICO o PROBLEMA): Elaborar Formato de EA para enviar a FARMACOVIGILANCIA.

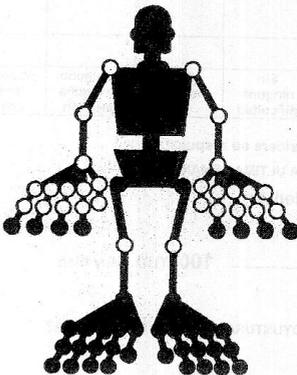
\_\_\_\_\_

Tratamientos concomitantes:

\_\_\_\_\_

Hallazgos en la exploración Física:

\_\_\_\_\_



Observaciones de exploración Músculo-Esquelética:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Iniciales del evaluador:

### SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO

Médico	Código asignado	Día	Mes	Año
□□	□ □ □ □ - □ □ □ □	□□	□□	□ □ □ □

Exploración física: Presión: □□□□ / □□□□ mmHg Pulso: □□□□ x' Peso: □□□□ . □ kg

Alteraciones en aparatos y sistemas actuales (desde la última visita)	Si	No	Describir
DE LOS SENTIDOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NEUROLOGICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ENDOCRINOLOGICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RESPIRATORIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HEPATICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GASTROINTESTINAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GENITAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RENAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
URINARIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MUSCULOESQUELETICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HEMATOLOGICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PIEL y ANEXOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OTROS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

¿Efectos Adversos durante la última visita?: Si  No  Registrar en anexo

¿Medicamentos concomitantes nuevos (N) o suspendidos (S) desde la última cita?:

C/S	Nombre	Dosis	Fecha de inicio o suspensión
			D □□□□ /M □□□□ /A 20 □□□□
			D □□□□ /A □□□□ /A 20 □□□□
			D □□□□ /M □□□□ /A 20 □□□□

**INDICES Y LABORATORIO** BH, VSG, QS(4), TGO, TGP, FA, ALB, CPK, , PCR y EGO

<b>Recuento Articular:</b> Dolorosas: _____ Inflamadas: _____	<b>Clase Funcional:</b>  I II III IV	<b>Rigidez Matinal:</b>  _____ mts.	<b>EVA dolor:</b> Escala 0-100 _____ mm.
<b>Español HAQ-DI:</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>DAS 28:</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Evaluación Global PACIENTE:</b> Escala 0-100 _____ mm.	<b>Evaluación Global MEDICO:</b> Escala 0-100 _____ mm.
<b>Laboratorio: Fecha de toma de muestra:</b> D <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /A 20 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Hemoglobina	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> g/dl		
Hematocrito	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> %		
Plaquetas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /μL		
Leucocitos.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /μL Neut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % Linf <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %		
VSG	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm/60		
Glucosa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dL		
TGO:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L		
TGP:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L		
Fosfatasa Alcalina	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L		
CPK.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L		
EGO:	pH: _____ Erit. _____ Leuc. _____ Cilind. _____ Otros _____		
	Prot. + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> Gluc. + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> C. Ceton + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> Nitrit. + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>		

Observaciones:

## BIBLIOGRAFÍA.

1. **Yamanishi, Y.; Firestein, G.S.** Pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of synoviocytes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27: 355-371
2. **Young, A.** Early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31: 659-659
3. **Kremer JM.** Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001; 134:695-706
4. **Smolen JS, Aletha D.** Patient with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:221-225
5. **Wolf F, Freundlich B, Straus W.** Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:36-40
6. **Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al.** High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737-2745
7. **Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, et al.** Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism.* 1991; 40:902-907
8. **Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al.** Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2000;19:324-325
9. **Gambhir JK, Lali P, Jain AK.** Correlation between blood antioxidant levels and lipids peroxidation in rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 1997; 30:351-355
10. **Haskard DO.** Cell adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7:229-234
11. **Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB.** Explaining how "High-Grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 108:2957-2963
12. **Huacuja-Alvarez F, Gómez-Duque M, Ortiz-vargas J, Soberanes-Velázquez B, Arévalo-Moreno V, Morales-Villegas E y cols.** Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocrino y Nutrición* 2006;14:73-88
13. **Snow MH, Mikuls TR.** Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:234-241

14. **Abeles AM, Pillinger MH.** Statins as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. A future in rheumatologic therapy?. *Arthritis Rheum* 2006; 54:393-407.
15. **Anne R Kinderlerer, Rivka Steinberg, Michael Johns, Sarah K Harten, Elaine A Lidington, Dorian O Haskard, Patrick H Maxwell, Justin C Mason.** Statin-induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R130
16. **Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu, et al.** Beneficial action of Statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007; 34:964-968
17. **Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, Akiyama Y, Mimura T.** Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33:463-471
18. **Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F.** Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399-1402
19. **McC Carey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, et al.** Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-2021
20. **Kanda H, Hamasaki K, Kubo K, et al.** Anti-inflammatory effect of Simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2024-2026
21. **Abud-Mendoza C, H e la Fuente, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, González Amaro R.** Therapy with Statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus*, 2003;12:607-611
22. **Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V, Autrich-Barrera B, Shakir S. AW** Safety profile of rosuvastatin *Drug Safety* 2007;30:157-170
23. **Yong SK, Youngkeun A, Moon HH, Kye HK, Hyung WP, Young JH et al.** Rosuvastatin suppress the inflammatory response through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor-kB in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:376-383
24. **Steinbroker O;Traeger C; Batterman RC;** Therapeutic criteria for rheumatoid arthritis. *JAMA*, 1949; 140:659-662.
25. **Hochberg HC, Chang R, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F.** Preliminary revised ACR criteria for functional status (FS) in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 15.

26. **Tugwell P; Baker P;** Improvement and sustained improvement in function. ILAR bull. 1994;2: 22-23.
27. **Cardiel MH, et al.** Validation of HAQ-Di for Spanish population. Clin Exp Rheumatol. 1993; 11:117-121.
28. **Felson DT, Anderson JJ, Borres M et al.** American College of Rheumatology Preliminary Definition of improvement in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38:727-735.
29. **van Gestel AM, van Riel PL.** Improvement criteria--clinical and statistical significance: comment on the article by Pincus and Stein. Arthritis Rheum 2000 Jul;43(7):1658-60.
30. **van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, Van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM.** Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.
31. **van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT.** J ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. Rheumatol 1999; 26(3):705-11.
32. **Tugwell P. Boers M,** for the OMERACT Committee Developing Consensus on preliminary Core Efficacy AEndpoints for Rheumatoid Arthritis. J. Rheumatol. 1993; 20: 555-556.