



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**Eficacia de atorvastatina vs colchicina en disminución de
biomarcadores de daño miocárdico en pacientes con
artritis reumatoide con actividad severa**

JOSÉ ALFREDO ALVARADO ALVARADO

DIRECTOR CLÍNICO
DR. CARLOS ABUD MENDOZA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS

Eficacia de atorvastatina vs colchicina en disminución de biomarcadores de daño miocárdico en pacientes con artritis reumatoide con actividad severa

PRESENTA

JOSÉ ALFREDO ALVARADO ALVARADO

Firmas

DIRECTOR Dr. Carlos Abud Mendoza Jefe del departamento de Reumatología	
CO – DIRECTOR Dr. Juan Manuel López Quijano Jefe del departamento de Cardiología	
Sinodales	
Dr. Enrique Cuevas Orta Subespecialista en Reumatología	
Dra. Eva Nina Santillán Guerrero Subespecialista en Reumatología	
Dr. Ricardo Moreno Valdez Subespecialista en Reumatología	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Ana Luisa Molina González Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna



RESUMEN

Introducción

Pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen mayor morbimortalidad por eventos cardiovasculares, relacionado a su estado pro-inflamatorio sistémico. El impacto de atorvastatina y colchicina en disminuir estas complicaciones se ha evaluado recientemente, sin haber estudios comparativos de estos fármacos en esta población. Nosotros evaluamos si atorvastatina es superior a colchicina en marcadores de riesgo cardiovascular (troponina I de alta sensibilidad, alteraciones ecocardiográficas y niveles de citocinas inflamatorias) en pacientes con AR.

Métodos

Estudio piloto prospectivo aleatorizado, cegado para cardiólogo y reumatólogo, con pacientes con diagnóstico de AR y con actividad severa de la enfermedad (Disease Activity Score 28 (DAS 28) >5.1), sin cardiopatía conocida, enfermedad renal o uso previo de atorvastatina y/o colchicina. Los pacientes fueron asignados según aleatorización en dos grupos para recibir atorvastatina 40 mg cada 24 horas o colchicina con dosis inicial de 0.75 mg cada 24 horas titulada según tolerancia en la primera semana hasta dosis máxima de 1.5 mg cada 24 horas. El objetivo primario fue comparar los niveles iniciales y finales de troponina I de alta sensibilidad (TnIs) con ambos tratamientos. Objetivos secundarios describir alteraciones ecocardiográficas iniciales, comparar cambios de estas alteraciones con el tratamiento, evaluar factores asociados con mayor nivel de troponina I de alta sensibilidad y alteraciones ecocardiográficas, y comparar cambios en niveles séricos de citocinas inflamatorias en cada grupo.

Resultados

Un total de 60 pacientes fueron aleatorizados, 30 fueron asignados al grupo de colchicina y 30 fueron asignados al grupo de atorvastatina. Pacientes fueron seguidos por 28 días, con evaluación de apego a tratamiento vía telefónica en los días 7, 14, 21. Se encontró un valor detectado de TnIs en todos los pacientes, Grupo de atorvastatina inicial: Mediana 1ng/L IQ1 1- IQ3 2 y final: 1ng/L IQ1 1- IQ3 1 vs grupo de colchicina inicial: 1ng/L IQ1 1- IQ3 2 y final: 1ng/L IQ1 1- IQ3 2, $p=0.67$. Alteraciones ecocardiográficas en 46 pacientes (76.66%); disfunción diastólica 63.33%, insuficiencia tricúspidea 15%, hipertrofia del ventrículo izquierdo 11.66%. Cambio en disfunción diastólica inicial y final en grupo de atorvastatina de 19 a 9 vs colchicina 19 a 12 $p=0.05$, IC 95% 0.49-0.82. Correlación de TnIs inicial con edad $p< 0.001$ y factor reumatoide $p=0.02$; relación edad con disfunción diastólica $p=< 0.001$ OR 1.2. Hubo una mayor tendencia en disminuir factor de necrosis tumoral (TNF) e Interleucina 1 β (IL 1 β) en el grupo de atorvastatina y mayor disminución de Interleucina IL12p70 en el grupo de colchicina, sin diferencia estadísticamente significativa. Disminución con diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total y LDL a favor del tratamiento con atorvastatina. Sólo se



reportó diarrea leve como efecto adverso, en el grupo de atorvastatina de 3.33% y colchicina de 23.33%, $p=0.010$, IC 95% -0.074 – 0.12.

Conclusión

No observamos diferencias substanciales en disminución de TnI con atorvastatina y colchicina, se requiere estudio prospectivo de 222 pacientes para evitar error tipo β . Las alteraciones ecocardiográficas en 76% de los pacientes, mostraron mayor disminución de disfunción diastólica en el grupo con atorvastatina 40 mg cada 24 horas, al igual que en mejoría de marcadores de riesgo cardiovascular con disminución de niveles séricos de colesterol total y LDL, además de tendencia en disminuir valores séricos de TNF e IL 1β .



DEDICATORIAS

Dedico mi trabajo de tesis a mi familia, mis padres Alfredo y Minerva, mis hermanos Rafael, Minerva y la Beba, así como a mis dos motores y más pequeños de la familia, mis sobrinos Rafita y Regina, quienes me han brindado su apoyo en todo momento, siendo siempre un pilar importante para conseguir mis metas.

A mis maestros, en especial al Dr Abud y Dr Quijano quienes me ha brindado su confianza, me han exigido para sacar lo mejor de mí, además de que con sus consejos y ayuda hemos logrado este trabajo con excelentes resultados.

Al igual al gran equipo del departamento de Reumatología, en especial a: Esmeralda Mata y Dra. Lourdes Baranda, por su apoyo y ayuda durante el proceso de mi tesis.

A mi compañera y amiga Cecilia Bardan por sacrificar de su tiempo y apoyarme en el desarrollo de mi trabajo.



AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros y adjuntos que durante mi formación como Médico internista me han transmitido su gran conocimiento, en especial al Dr. Hurtado y Abud quienes nos brindan más de su tiempo para la enseñanza en nuestra formación. A mi asesor Dr. Abud por buscar conmigo los medios o recursos para lograr mi trabajo, que sin importar la hora o día tenía la disponibilidad para ayudarme.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	7
El tratamiento con atorvastatina en pacientes con artritis reumatoide con actividad severa de la enfermedad disminuye 10% o más los niveles de troponina I de alta sensibilidad versus los pacientes tratados con colchicina	7
OBJETIVOS	8
SUJETOS Y MÉTODOS	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
ÉTICA	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	23
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

ÍNDICE DE CUADROS Y GRÁFICAS

Cuadro 1 Características demográficas de los participantes en la aleatorización por grupos.....	18
Gráfica 1. Aleatorización, intervención y seguimiento.....	19
Gráfica 2. Efecto de modelos.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ACCP: Anticuerpos contra péptido citrulinado.

AR: Artritis Reumatoide.

AR_{dur}-A_{dur}: Diferencia entre la duración de la onda de contracción auricular retrógrada del flujo venoso pulmonar y la onda de contracción auricular anterógrada en el llenado ventricular

CPK: Creatinina fosfocinasa.

DAS: Puntaje de actividad de la enfermedad.

E/A: Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular.

E_{DT}: Tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano.

FR: Factor Reumatoide.

HDL: Colesterol de alta densidad.

IQ1: Intervalo intercuartílico 1.

IQ3: Intervalo intercuartílico 3.

L: Litro.

LDL: Colesterol de baja densidad.

ng: Nanogramos.

NF: Factor nuclear.

pg: Picogramos.

S/D: Relación entre onda sistólica y diastólica del flujo venoso.

TGO: Aminotransferasa de aspartato.

TGP: Aminotransferasa de alanino.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TnIs: Troponina I de alta sensibilidad.

V_p: Pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular por modo M color

E_m: Velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado temprano

LISTA DE DEFINICIONES

Disfunción diastólica: Valorada por ecocardiografía Doppler y definida como: Relajación lenta o Grado 1: relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular (E/A , cm//s) <1 , Tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano (E_{DT} , m/s) >220 , Relación entre onda sistólica y diastólica del flujo venoso (S/D) > 1 , Diferencia entre la duración de la onda de contracción auricular retrógrada del flujo venoso pulmonar y la onda de contracción auricular anterógrada en el llenado ventricular ($AR_{dur}-A_{dur}$) <35 , Pendiente de la velocidad de propagación del flujo ventricular por modo M color (V_p , cm/s) <45 , Velocidad diastólica del miocardio obtenida por Doppler tisular durante el llenado temprano (E_m , cm/s) <8 .

Seudonormal o Grado 2: E/A 1-2, E_{DT} 150-200, S/D <1 , $AR_{dur}-A_{dur}$ >35 , V_p <45 , E_m <8 .

Restrictivo o grado 3: E/A >2 , E_{DT} <150 , S/D <1 , $AR_{dur}-A_{dur}$ >25 , V_p <45 , E_m <8 .

Troponina I de alta sensibilidad: Proteínas miocárdicas liberadas al torrente sanguíneo en caso de daño celular y utilizadas como biomarcador cardiaco con valor en la predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad de causa coronaria. Se utilizó el inmunoensayo ARCHITECT STAT de Troponina I de alta sensibilidad por micropartículas quimio luminiscentes para obtener la determinación cuantitativa en plasma humano.

Puntaje de actividad de la enfermedad: Instrumento para valorar el grado de actividad de la enfermedad en artritis reumatoide, mediante número de articulaciones dolorosas, inflamadas, Velocidad de sedimentación globular y Valoración global del paciente en su estado de salud, con la siguiente interpretación: Remisión de la enfermedad= <2.6 , Actividad leve de la enfermedad= 2.6 a <3.2 , Actividad Moderada 3.2 a 5.1, Actividad Severa >5.1 .

ANTECEDENTES.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad poliarticular, inflamatoria, autoinmune, crónica, potencialmente incapacitante, característicamente concursa con inflamación sistémica que incluye al endotelio y en particular se asocia a eventos cardiovasculares mayores. Se describe una prevalencia de 5-6% en la población americana, esta enfermedad tiene bases fisiopatológicas inmunes, con formación y activación de auto-anticuerpos, activación celular y aumento en producción y liberación de citocinas, lo que conlleva la cascada inflamatoria característica y daño multi-orgánico. (1)

El reconocimiento de eventos cardiovasculares en pacientes con esta patología crónica ha aumentado, observándose un mayor número de muertes por dicha comorbilidad, siendo actualmente del 40-50% del total de causas de muerte en estos pacientes, un incremento observado de dos veces mayor que en personas sin dicha patología, además ocurriendo más tempranamente y correlacionando con la severidad de la enfermedad. Dichas complicaciones tienen un espectro amplio encontrándose afección pericárdica en un 30-50%, afección en válvulas cardiacas en un 9-70%, afección de miocardio en un 30%, afección en el sistema de conducción, afección vascular y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en un 30-40%. La mayor incidencia de estas complicaciones es en autopsias, al ser en su mayoría asintomáticas. (1)(2)(3).

Se ha descrito una mayor asociación con mortalidad cardiovascular en pacientes con mayor actividad de la enfermedad, factor reumatoide positivo, péptido anti-citrulinados positivo y mayor tiempo de evolución de la enfermedad autoinmune. (4)(5)

No hay una herramienta adecuada para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, ya que su fisiopatología para dicho daño es

secundaria a su estado pro-inflamatorio tal como la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina 6, conduciendo a disfunción endotelial y activación de la vía de factor nuclear $\kappa - \beta$ (NF $\kappa - \beta$), además de expresión de moléculas quimio-atrayentes, moléculas de adhesión, promoviendo infiltración leucocítica, proliferación y activación en el espacio sub endotelial, por consecuente afección en diferentes blancos del sistema cardiovascular, dicho estado inflamatorio no es incluido en los factores típicos para eventos cardiovasculares. La liga europea contra el reumatismo considera multiplicar por 1.5 el riesgo cardiovascular de estos pacientes si presentan alguno de los siguientes factores: enfermedad mayor de 10 años, factor reumatoide positivo, anticuerpos citrulinados positivos o manifestaciones extra-articulares, sin embargo, aún no está validado dicho método. (6)(7)

Se ha asociado la troponina I de alta sensibilidad con enfermedad aterosclerótica evaluada por angio-tomografía en pacientes con AR, aún ajustado para variables como hipertensión arterial, diabetes mellitus, factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-citrulinados positivos y dislipidemia. Tomando relevancia el uso de este biomarcador para enfermedad aterosclerótica. (8)

En el estudio de los biomarcadores cardiacos en pacientes con aparente bajo riesgo cardiovascular se ha demostrado una asociación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares con niveles mayores de troponina de alta sensibilidad o valores detectados. (9)(10)(11)

Diferentes fármacos con efecto antiinflamatorio se han utilizado en pacientes con artritis reumatoide como son colchicina y atorvastatina observándose una disminución de marcadores inflamatorios y en algunos estudios de la actividad de la enfermedad, sin haber un claro efecto en modificación, remodelación cardiovascular o cambios de biomarcadores cardiacos en el contexto de impacto en el desarrollo de enfermedad cardiovascular de dichos pacientes.

Estas observaciones surgen de un menor número de eventos cardiovasculares en pacientes con gota tratados con colchicina, así como un menor número de recurrencia en pacientes con pericarditis con dicho fármaco. Además de la

realización de estudios donde se ha evidenciado un menor riesgo cardiovascular al agregar colchicina a dosis bajas a pacientes con enfermedad coronaria estable ya tratados con estatinas, con un riesgo de un nuevo evento cardiovascular mayor, esto mediante la inhibición de múltiples vías de complejos inmune-inflamatorios que están implicados en el desarrollo y crecimiento de placas de ateroma, como es la cascada inflamatoria dependiente de NLP3 la cual actúa en la liberación de interleucina 1 β y posterior activación de neutrófilos. Se describe una adecuada tolerancia con dosis bajas, con una prevalencia descrita de efectos adversos del 10% y asociados a síntomas gastrointestinales. (12)(13)(14)

El efecto pleiotrópico de las estatinas es mediante la inhibición de células inflamatorias como monocitos, macrófagos, linfocitos, disminución de complejo de histocompatibilidad, moléculas de adhesión, citocinas inflamatorias como IL 6, IL 10, además de regulación de la enzima óxido nítrico sintetasa, documentándose en varios estudios y asociándose también con una disminución en marcadores como proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, Interleucina 6, factor de necrosis tumoral α , así como disminución en escalas de severidad como DAS 28 en seguimiento de 12 semanas.(15)(16)(17). Se han realizado estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular estable demostrando una mayor disminución de troponina I de alta sensibilidad y menores complicaciones cardiovasculares con el uso de atorvastatina vs rosuvastatina (18), sin haber estudios contra otros tipos de fármacos con actividad anti-inflamatoria como colchicina.

Recientemente se ha descrito en estudios la asociación de dosis bajas de colchicina en pacientes con infarto agudo de miocardio con disminución en eventos vasculares cerebrales y hospitalizaciones por angina que requieran revascularización, confirmando el efecto de este fármaco en disminuir eventos cardiovasculares. (19). También se evaluó en un estudio reciente la eficacia de atorvastatina en disminución de riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide comparado con placebo donde se demostró disminución de niveles de LDL y colesterol, usados como marcadores de riesgo cardiovascular. (20)

La prevención primaria en pacientes con mayor riesgo cardiovascular tal como artritis reumatoide es fundamental, no se ha comparado en estudios la efectividad



de estos dos fármacos, por lo que se llevó a cabo este estudio prospectivo aleatorizado: Eficacia de atorvastatina vs colchicina en disminución de biomarcadores de daño miocárdico en pacientes con artritis reumatoide con actividad severa (ACAR1).

JUSTIFICACIÓN.

En pacientes con artritis reumatoide hay un incremento en el reconocimiento de eventos cardiovasculares, siendo la principal causa de muerte en este tipo de pacientes. Se describe una amplia gama de complicaciones con afección cardíaca secundarias al estado inflamatorio de estos pacientes, la mayoría de estas de forma silente y con riesgo de muerte súbita en algunas de ellas.

No hay una estrategia adecuada para evaluar el riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes, así como no está establecido un tratamiento óptimo para disminuir este tipo de comorbilidades o mortalidad, aunque resulta razonable disminuir la actividad de la enfermedad y adicionales medicamentos protectores cardiovasculares que también tengan efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador como las estatinas y colchicina.

Se ha demostrado una adecuada correlación de los niveles de troponina I de alta sensibilidad con el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con pocos estudios que correlacionan mayores niveles de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con artritis reumatoide y severidad de placas de ateroma.

Como mencionamos, diversos tratamientos con actividad anti-inflamatoria se han descrito e implementado en pacientes con artritis reumatoide entre ellos destacan atorvastatina y colchicina, demostrando una disminución en marcadores inflamatorios y en algunos estudios se describe una disminución de la actividad de la enfermedad sin embargo no se ha evaluado su asociación con biomarcadores cardíacos para su futuro desarrollo de complicaciones o mortalidad cardiovascular. Además, se han realizado estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular estable demostrando una mayor disminución de troponina I de alta sensibilidad y menores complicaciones cardiovasculares con el uso de atorvastatina vs rosuvastatina, sin haber estudios contra otros tipos de fármacos con actividad anti-inflamatoria como colchicina.

Este estudio ayudaría a conocer si un tratamiento como es atorvastatina vs colchicina se asociaría con una disminución en riesgo cardiovascular evaluado por



el uso de biomarcador cardiaco troponina I de alta sensibilidad, ecocardiograma, citocinas inflamatorias y niveles de factores de riesgo como colesterol, con transcendencia en complicaciones y mortalidad cardiovascular.

Abriendo pauta a estudios con un mayor número de tamaño y posible tratamiento estandarizado en este tipo de pacientes para una mayor sobrevivencia y calidad de vida.



HIPÓTESIS.

EL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON ACTIVIDAD SEVERA DE LA ENFERMEDAD DISMINUYE 10% O MÁS LOS NIVELES DE TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDAD VERSUS LOS PACIENTES TRATADOS CON COLCHICINA.

OBJETIVOS.

Objetivo general

Evaluar la eficacia de tratamiento con atorvastatina en comparación con colchicina para la disminución de niveles de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con artritis reumatoide con actividad severa (DAS 28 >5.1), mediante ensayo clínico controlado aleatorizado cegado para el médico que evaluara a los pacientes (reumatólogo y Cardiólogo).

Objetivos específicos

- Evaluar los niveles de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con artritis reumatoide activa al inicio del estudio.
- Aleatorizar a los pacientes en uno de los dos grupos: Atorvastatina o Colchicina.
- Evaluar los niveles de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con artritis reumatoide posterior al tratamiento con atorvastatina o colchicina posterior a cuatro semanas de inicio de tratamiento.
- Comparar la disminución de los niveles de troponina I de alta sensibilidad en los dos grupos del estudio.

Objetivos secundarios

- Evaluar las alteraciones ecocardiográficas en pacientes con artritis reumatoide activa al inicio del estudio.
- Evaluar los cambios electrocardiográficos posterior a intervención en los dos grupos.
- Comparar los cambios ecocardiográficos posterior a la intervención en los dos grupos.
- Evaluar factores de riesgo asociados a una mayor elevación de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con artritis reumatoide.
- Evaluar factores de riesgo asociados a alteraciones ecocardiográficas iniciales de los pacientes.
- Evaluar los niveles séricos de citocinas inflamatorias en pacientes con artritis reumatoide activa al inicio del estudio.
- Evaluar los niveles séricos de citocinas inflamatorias en pacientes con artritis activa al final del estudio.
- Comparar los cambios en niveles citocinas inflamatorias posterior a la intervención en los grupos.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna

- Comparar los cambios en niveles séricos de LDL, HDL, Colesterol total, CPK, triglicéridos posteriores a la intervención en los dos grupos.

SUJETOS Y MÉTODOS.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con artritis reumatoide mayores de 18 años con actividad severa de la enfermedad según DAS 28 > 5.1 atendidos en el departamento de reumatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión:
 - Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios diagnósticos del colegio americano de reumatología y la liga europea contra el reumatismo 2010.
 - Actividad severa de la enfermedad de acuerdo la escala de medición de la enfermedad DAS 28 > 5.1.
 - Pacientes que sean aceptados según criterios previos y firmen el consentimiento informado.

- Exclusión
 - Pacientes con cardiopatía isquémica demostrada por ecocardiografía inicial.
 - Pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierda disminuida demostrada por ecocardiografía inicial.
 - Pacientes con enfermedad renal crónica.
 - Pacientes con diagnóstico previo de síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca.

- Eliminación
 - Pacientes que presentes un síndrome coronario agudo que requiera internamiento.
 - Pacientes que presenten efectos adversos severos en los que sea necesario la suspensión del tratamiento.

TIPO DE MUESTREO.

- No probabilístico secuencial.



CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará inicialmente un piloto con 30 pacientes por grupo, según Browne, y se recalculará en base al resultado preliminar y la potencia del efecto(20)(21)(22).

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Aleatorización por bloques.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado cegado para el médico tratante, unicéntrico, piloto con 30 pacientes por grupo, según Browne, fueron aleatorizados 1:1 para recibir atorvastatina (40mg cada 24 horas) o colchicina (dosis máxima 1.5 mg cada 24 horas). El protocolo fue aprobado por el Comité de ética e investigación institucional, con el número de registro 63-18. Se obtuvo apoyo financiero de fondo de apoyo a la investigación de posgrado de la universidad autónoma de San Luis Potosí. Nosotros diseñamos este estudio de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki. Registro para estudios prospectivos **NCT04056039**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estudio piloto según Browne, con posterior cálculo de pacientes según hallazgos. Se aleatorizo paciente por bloques, utilizando **block.random()** del paquete **psych** para recibir atorvastatina 40 mg cada 24 horas por cuatro semanas o colchicina con dosis inicial de 2.5 mg cada 8 horas, con titulación en los primera semana hasta dosis máxima de 0.5 mg cada 8 horas por 4 semanas. Características descriptivas se demuestran como media+/- desviación estándar o mediana e intervalos intercuartílicos acorde su distribución; variables categóricas como porcentajes. Se utilizó según normalidad de variables continuas pruebas paramétricas (t student) o no paramétricas (U mann Whitney), variables categóricas X^2 y Prueba exacta de Fisher. Se analizaron modelos de regresión lineal con multicolinealidad. Se realizó imputación múltiple por ecuaciones encadenadas para datos faltantes con la función **mice()**. El análisis estadístico se realizó con R Studio. Los objetivos fueron comparados entre los dos grupos con el uso de long-rank y Hazard ratio, con un intervalo de confianza del 95%, se calculó a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. También se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox con ajuste para características de referencia importantes como se preespecifica en el protocolo. Los puntos finales secundarios y exploratorios expresados en el tiempo hasta el evento se analizaron de manera similar. Los cambios de la línea de base al seguimiento se analizaron con el uso de un análisis del modelo de covarianza con ajuste para el valor basal, y las estimaciones del efecto del tratamiento se presentan con intervalos de confianza del 95%. Tomando como significancia estadística una p menor a 0.05. Registro para estudios prospectivos **NCT04056039**.

ÉTICA.

Investigación con riesgo mínimo.

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. -Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mayor, se anexa hoja de consentimiento informado.

El tratamiento y las maniobras diagnósticas no transgreden las normas de la declaración de Helsinki adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y hasta la enmendada en la 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, octubre 2013. A las Leyes y Códigos de México como el artículo 100 de la Ley General de Salud y el artículo 20 donde señala que se entiende por consentimiento bajo información el acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación, o en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

A los pacientes que decidan colaborar en el estudio y que reúnan los criterios de selección se les dará a conocer por escrito en qué consistirá su participación y se les pedirá que firmen la hoja de consentimiento informado, estando en completa libertad de abandonar el proyecto si así lo deciden, sin que esto determine una disminución de los cuidados de su atención médica. La información se manejará con estricta confidencialidad.

El protocolo fue aprobado por el Comité de ética e investigación institucional, con el número de registro 63-18.

RESULTADOS.

Se realiza reclutamiento de septiembre del 2018 a agosto del 2019, se evaluaron 642 pacientes con diagnóstico de AR en el departamento de Reumatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se reclutaron 60 pacientes, 30 en el grupo de atorvastatina y 30 en el grupo de colchicina, se representa el flujograma en gráfica 1. El seguimiento se realizó vía telefónica en los días 7, 14, 21 del tratamiento, con cita y evaluación el día 28 al completar el estudio. 2 (6.66%) pacientes suspendieron tratamiento en el grupo de colchicina completando 28 pacientes (93.33%), en el grupo de atorvastatina 2 (6.66%) pacientes perdieron seguimiento y 1(3.33%) paciente suspendió el tratamiento por lo que 27 pacientes (90%) completaron. Se realizó análisis estadístico con pacientes que completaron estudio. Las características generales se presentan en el cuadro 1, la media de edad fue de 50 años, 90% de la población de sexo femenino, la mediana de tiempo de evolución de AR fue de 7 años, no hubo diferencias en ninguna característica de cada grupo.

Se encontró un valor de TnI detectado en todos los pacientes del estudio, y mayor de 2 ng/L en 14 pacientes (23.3%). Los niveles de TnI en el grupo de atorvastatina fueron, iniciales: mediana 1 ng/L (IQ1 1- IQ3 2) (Max 7- Min 1) y finales: 1 ng/L (IQ1 1- IQ3 1) (Max 5- Min 1) vs en el grupo de colchicina, iniciales: 1 ng/L (IQ1 1- IQ3 2) (Max 6- Min 1) y finales: 1 ng/L (IQ1 1-IQ3 2) (Max 3- Min 1) sin diferencia estadísticamente significativa $p=0.67$, con un valor de delta 2 ng/L y desviación estándar de 0.00075, β 0.3, α 0.05, con un cálculo de tamaño de muestra para β 0.8, α 0.05 de 222 pacientes.

Se encontraron alteraciones cardiológicas por ecocardiograma en 46 pacientes (76.66%). Los hallazgos fueron los siguientes: Disfunción diastólica en 38 pacientes (63.33%), Insuficiencia tricúspide leve 9 pacientes (15%), Hipertrofia del ventrículo izquierdo 7 pacientes (11.66%), Derrame pericárdico 6 pacientes (10%), Insuficiencia mitral 2 pacientes (3.33%). En cuanto el análisis en cambio en disfunción diastólica encontrada inicialmente y al final del tratamiento (Δ de disfunción diastólica) fue el siguiente: en el grupo de Atorvastatina 19 pacientes

inicial y 9 pacientes final ($\Delta=10$) vs en el grupo de colchicina 19 pacientes inicial y 12 pacientes final ($\Delta=7$) [$p=0.05$, IC 95% 0.49-0.82].

En los modelos de regresión lineal mediante ANOVA se demostró:

1: Asociación con el valor de troponina inicial con edad [$p < 0.001$ IC 95% $1.8e-5 - 5.7e-5$, β estimada de $3.7e-5$ y Eta^2 0.195] y Factor Reumatoide (FR) [$p=0.029$ IC 95% $9e-8 - 1.7e-6$, β estimada de $8.8e-7$ y Eta^2 0.065], se puede explicar el 25.5% de la variación de Troponina I inicial con edad y FR, cuando se incrementa edad por 1 año, se aumenta Troponina por 0.0376 ng/L y el 19.5% de la variación de Troponina esta correlacionada con edad, el incremento de FR por 1 unidad, aumenta Troponina por 0.000883 ng/L y el 6.5% de la variación de Troponina esta correlacionada con FR.

2. Asociación con el valor de troponina final con troponina inicial [$p < 0.001$ IC 95% 0.27-0.56, β estimada de 0.42 y Eta^2 0.34] y tiempo de evolución de AR [$p=0.014$ IC 95% $5.8e-6 - 5.1e-6$, β estimada de $2.8e-5$ y Eta^2 0.065], se puede explicar el 45.3% de la variación de Troponina final con Troponina inicial y el tiempo de evolución de AR, cuando se incrementa Troponina inicial por 1 ng/ml, se aumenta Troponina final por 0.422 ng/ml y el 34.8% de la variación de Troponina final esta causado por Troponina inicial, el mayor tiempo de evolución de AR por un 1 año, aumenta Troponina final por 0.0284 ng/L y el 6.5% de la variación de Troponina final esta causado por tiempo de evolución de AR.

3. Asociación con el valor de Δ troponina (troponina inicial – troponina final) con troponina inicial [$p < 0.001$ IC 95% -0.72 - -0.43, β estimada de -0.57 y Eta^2 0.50] y tiempo de evolución de AR [$p=0.014$ IC 95% $5.8e-6 - 5.1e-6$, β estimada de $2.8e-5$ y Eta^2 0.05], se puede explicar el 52.9% de la variación de Δ troponina con Troponina inicial y el tiempo de evolución de AR, cuando se incrementa Troponina inicial por 1 ng/ml, se disminuye Δ troponina por 0.577 ng/ml y el 50% de la variación de Δ troponina esta causado por Troponina inicial, el mayor tiempo de evolución de AR por un 1 año, aumenta Δ troponina por 0.0284 ng/L y el 5% de la variación de Troponina final esta causado por tiempo de evolución de AR.

4. Existe una relación lineal significativa entre edad y Disfunción diastólica, $p < 0.001$ y OR=1.2, IC 1.1-1.3. La relación es válida para edad de 18 a 76, cuando

edad se incrementa en 1 año, la probabilidad de Disfunción diastólica aumenta en exponencialmente=1.8376, IC 1.1- 1.32.

Citocinas inflamatorias

Se midió perfil de citocinas, compuesto de Interleucina 8, Interleucina 1 β , Interleucina 6, Interleucina 10, TNF, interleucina 12p70, se realizó en 34 pacientes (56.55%), 18 (30%) del grupo de atorvastatina y 16 (26.66%) en el grupo de colchicina. No hubo diferencias estadísticamente significativa en los niveles iniciales de IL8, IL 1 β , IL 6, IL 10, TNF, IL 12p70, hubo una tendencia con mayor disminución en niveles de IL1 β a favor de atorvastatina con los siguientes cambios, atorvastatina Med -1 IQ1 -12.56 - IQ3 7.80 (Max 33.49-Min -45.71), colchicina Med 1.31 IQ1 -1.96 - IQ3 11.27 (Max 298.04-Min -32.87) $p=0.21$ y TNF en el grupo de atorvastatina Med -3.50 IQ1 -5.79 - IQ3 -1 (Max 31.89-Min -8.93) y colchicina Med -1.50 IQ1 -3.18 - IQ3 0.88 (Max 106.62-Min -7.50) $p=0.48$, además una mayor disminución de IL12p70 a favor del grupo de colchicina, con cambios desde basal para grupo de atorvastatina Med 0.89 IQ1 -1 - IQ3 2.28 (Max 8.92-Min -8.76) y grupo de colchicina Med -0.50 IQ1 -2.00 - IQ3 2.90 (Max 28.89-Min -3.85) $p=0.38$.

Perfil lipídico

Se demostró en el tratamiento de 4 semanas una disminución en niveles de colesterol total y LDL, de su nivel basal al término del tratamiento con los siguientes valores por grupo; disminución de colesterol en el grupo de atorvastatina: Med -42.5, IQ1 -60 - IQ3 -1.5 (Max 19 Min -131) vs grupo de colchicina -0.50, IQ1 -10.75 - IQ3 11.75 (Max 41 Min -76), $p < 0.001$ y LDL en grupo de atorvastatina Med -38.5 IQ1 -54 - IQ3 -6.75 vs grupo colchicina Med -2 IQ1 -12.5 - IQ3 7.75, $p < 0.001$.

Seguridad y efectos adversos

Sólo se documentó diarrea leve como efecto adverso, en el grupo de atorvastatina de 3.33% y colchicina de 23.33%, $p=0.10$, IC 95% -0.074 – 0.12. No hubo diferencias en pruebas de función hepática con ambos tratamientos con aumento en TGO en grupo de atorvastatina: Med 2.55 IQ1 -.75-IQ3 7.75 y colchicina: Med 2

IQ1 -1.92-IQ3 9.87 $p=0.84$, TGP en grupo de atorvastatina: Med 3.25 IQ1 0.25-IQ3 93.2 y colchicina: Med 2 3.75 IQ1 -0.85-IQ3 12.15 $p=0.88$, disminución en niveles de CPK en grupo de atorvastatina: Med -0.55 IQ1 -13.75-IQ3 19.8 y colchicina: Med -1.5 IQ1 -22.5-IQ3 17.75 $p=0.46$.

Cuadro 1. Características demográficas de los participantes en la aleatorización por grupos.			
	Atorvastatina	Colchicina	p
Edad* ϵ	47.90 +/-14.51	53.53 +/- 10.94	0.09
Sexo			
Hombre	3 (10%)	4 (13.33%)	0.68
Mujer	27 (90%)	26 (86.66%)	
Diabetes Mellitus ϕ	2 (6.66%)	3 (10%)	0.64
Hipertensión arterial ϕ	9 (30%)	9 (30%)	1
Creatinina $\uparrow\uparrow$	0.6 (IQ1 0.6- IQ3 0.7) (Min 0.4-Max 1.4)	0.6 (IQ1 0.58-1Q3 0.70) (Min 0.4-Max 0.9)	0.88
Indice Neutrófilos/linfocitos $\uparrow\uparrow$	1.44 (IQ1 1.72- IQ3 2.99) (Min 1.35- Max 12.5)	1.00 (IQ1 1.50- IQ3 2.84) (Min 0.88-Max 3.99)	0.81
Factor Reumatoide (UI/ml) $\uparrow\uparrow$	40 (IQ1 5.6- IQ3 129) (Min 0-Max 1014)	12.15 (IQ1 5.85- IQ3 115.5) (Min 1.1- Max 1633)	0.884
Anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado (UI) $\uparrow\uparrow$	18.71 (IQ1 0.65- IQ3 123) (Min 0- Max 997)	3 (IQ1 0.42- IQ3 304.50) (Min 0- Max 2480)	0.95
Proteína C reactiva (mg/dl) $\uparrow\uparrow$	0.55 (IQ1 0.20- IQ3 1.32)	0.50 (IQ1 0.20- IQ3 0.80)	0.26

	(Min 0.1- Max 1.3)	(Min 0- Max 3.2)	
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) ¶	25.5 (IQ1 22.25- IQ3 40.25) (Min 15- Max 47)	35.5 (IQ1 26- IQ3 39.75) (Min 10- Max 48)	0.12
Años de evolución de Artritis Reumatoide¶	8 (IQ1 3- IQ3 11) (Min 0.12- Max 24)	6 (IQ1 3.25- IQ3 13) (Min 0.41- Max 32)	0.84
Interleucina 8¶	19.91 IQ1 14.96-IQ3 24.64 (Max 32.05-Min 9.72)	19.91 IQ1 14.02-IQ3 25.48 (Max 41.21-Min 6.59)	0.93
Interleucina 1β¶	16.02 IQ1 7.2-IQ3 31.89 (Max 62.19-Min 7.2)	10.45 IQ1 10.45-IQ3 31.89 (Max 228.22-Min 6.2)	0.54
Interleucina 6¶	10.27 IQ1 7.44-IQ3 27.79 (Max 46-Min 6.52)	9.74 IQ1 7.5-IQ3 16.86 (Max 45.37-Min 6.09)	0.97
Interleucina 10¶	6.83 IQ1 6.05-IQ3 7.30 (Max 13.38-Min 4.73)	8.22 IQ1 6.56-IQ3 8.31 (Max 22.33-Min 5.97)	0.17
TNF¶	12.20 IQ1 8.70-IQ3 13.51 (Max 23.93-Min 6.70)	11.20 IQ1 7.70-IQ3 12.51 (Max 49.79-Min 6.70)	0.78
Interleucina 12p70¶	11.40 IQ1 9.90-IQ3 15.54 (Max 45.07-Min 8.90)	11.90 IQ1 10.90-IQ3 13.56 (Max 26.76-Min 8.90)	0.43
Colesterol total¶	176.5 IQ1 153-IQ3 180 (Max 316-Min 115)	179 IQ1 160-IQ3 221 (Max 264-Min 124)	0.53
Colesterol LDL¶	108.50 IQ1 58.75-IQ3 147.75 Max 213- Min 52	109 IQ1 98.25-IQ3 150.5 Max 203- Min 69	0.63
<p>No hubo diferencias significativas ($p>0.05$) entre los dos grupos.</p> <p>φ La presencia de Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial se basó en el informe de los participantes o la recepción del tratamiento para estas enfermedades.</p> <p>*Los valores se expresan con media +/- Desviación estándar. ¶ Los valores se expresan con mediana (Intervalos intercuartílico 1- Intervalo intercuartílico 3). € Edad se expresa en años cumplidos hasta el ingreso al estudio.</p>			

Cuadro 1 Características demográficas de los participantes en la aleatorización por grupos.

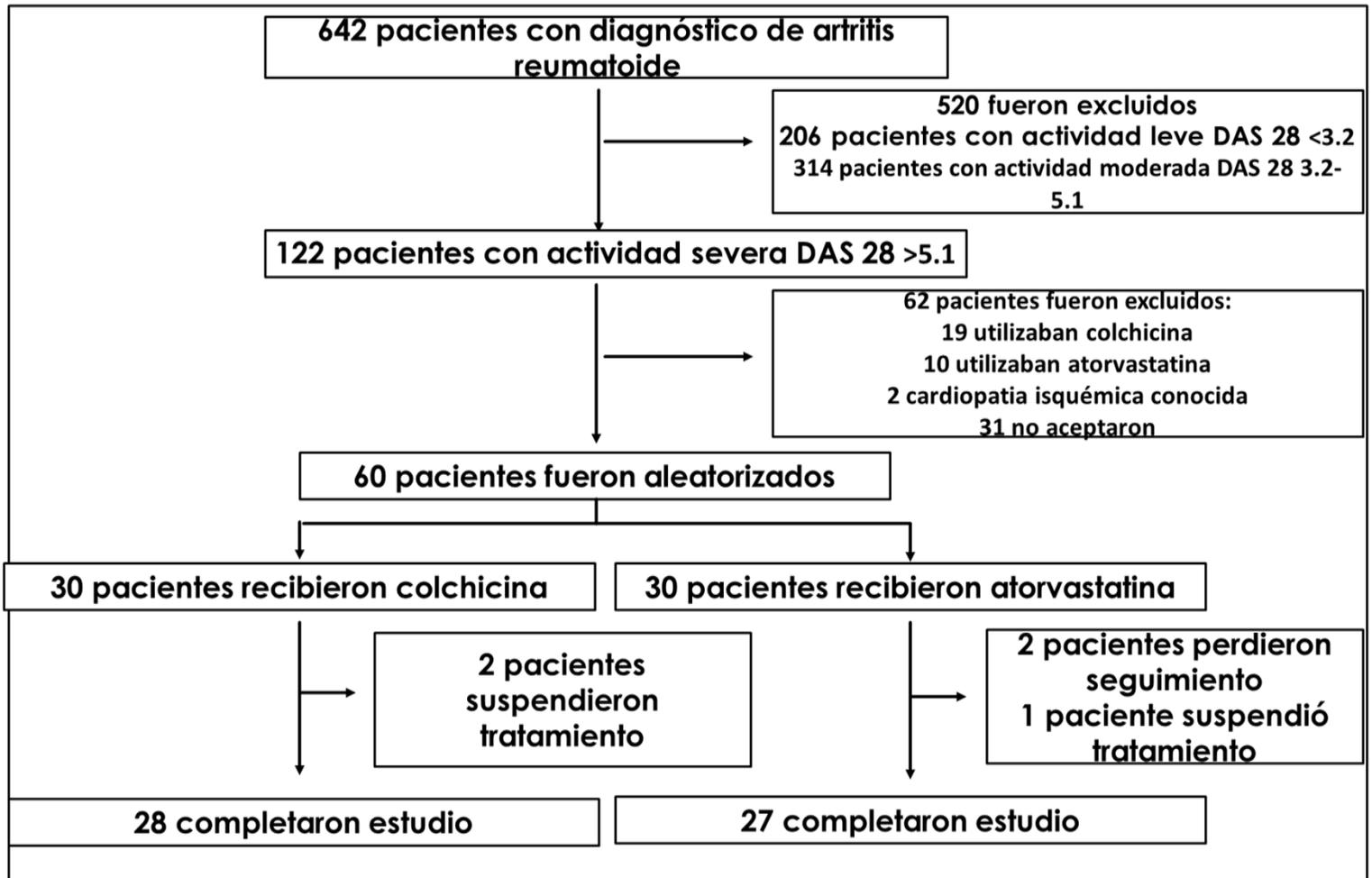
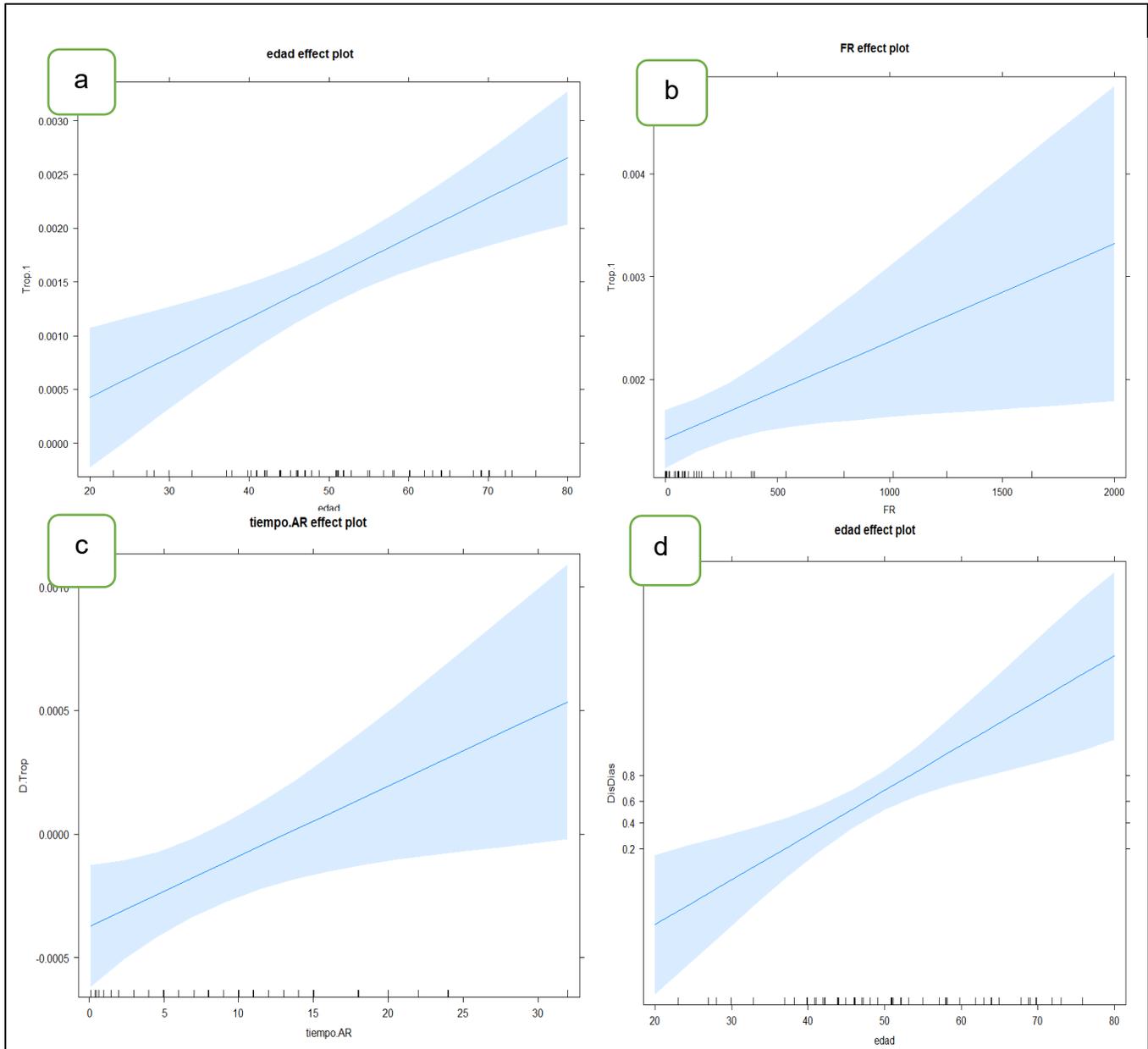


Figura 1. Aleatorización, intervención y seguimiento.

Las razones más comunes para exclusión de pacientes fueron pacientes con actividad de la enfermedad leve y moderada. Para los pacientes que se retiraron del estudio, toda la información hasta el punto de retiro se incluyó en los análisis.

Gráfica 1. Aleatorización, intervención y seguimiento.



Gráfica 2. Gráficas de efectos de modelos: a) Valor de troponina inicial con edad [$p < 0.001$ IC 95% $1.8e-5 - 5.7e-5$, β estimada de $3.7e-5$ y Eta^2 0.195], b) Valor de troponina inicial con factor Reumatoide (FR) [$p = 0.029$ IC 95% $9e-8 - 1.7e-6$, β estimada de $8.8e-7$ y Eta^2 0.065], c) Cambio en niveles de troponina con tiempo de evolución de AR [$p = 0.014$ IC 95% $5.8e-6 - 5.1e-5$, β estimada de $2.8e-5$ y Eta^2 0.05], d) Relación lineal significativa entre edad y disfunción diastólica, $p < 0.001$ OR=1.2, IC 1.1-1.3.

Gráfica 2. Efecto de modelos.

DISCUSIÓN.

Se realizó ensayo clínico piloto al no contar con datos previos, incluyendo pacientes con AR y actividad severa, libres de enfermedades cardiovasculares Y enfermedad renal, en nuestro estudio no hubo diferencia significativa con el uso de atorvastatina vs colchicina en disminución de troponina I de alta sensibilidad con un valor de β 0.3, con cálculo de tamaño muestra para un valor de β 0.8 de 222 pacientes y evitar un error tipo 2. Sin embargo, se observa disminución con diferencia significativa en marcadores utilizados para desarrollo de eventos adversos cardiovasculares como disminución de disfunción diastólica, niveles de colesterol total y LDL a favor del uso de atorvastatina. Y una mayor tendencia a disminuir citocinas IL1 β y TNF también favoreciendo el uso de atorvastatina.

Las estatinas han llegado a ser uno de los fármacos más utilizados en la prevención de problemas cardiovasculares en diferentes poblaciones de riesgo como pacientes diabéticos. AR es comparable a algunas de estas poblaciones en cuanto riesgo cardiovascular por lo que este fármaco puede ser una estrategia prometedora en la prevención primaria en estos pacientes y disminuir así la principal causa de morbi-mortalidad en esta patología.

Se necesitan más estudios clínicos controlados aleatorizados con un mayor número de pacientes para corroborar este beneficio.

Se mantuvo una buena adherencia al tratamiento, con un seguimiento semanas y completando 91.7% de la población el estudio, con suspensión de tratamiento 2 en el grupo de colchicina de los cuáles uno fue secundario a presentar diarrea como efecto adverso y 1 en atorvastatina, con pérdida en seguimiento 2 pacientes en el grupo de atorvastatina.

Se documenta asociación con un mayor nivel de TnIs en pacientes con mayor edad y niveles de factor reumatoide, así como de disfunción diastolica con edad.

La interpretación de los resultados de este estudio deberá tomarse con precaución por el número de pacientes, sin embargo, da la pauta a un mayor número de



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna

estudios para demostrar beneficio y disminución de riesgo cardiovascular en
pacientes con AR.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio destaca que es unicéntrico, al ser un estudio piloto el tamaño de muestra es pequeño pudiendo no haber diferencia en el objetivo primario por un error tipo β .

Sin embargo, abre el camino para estudios con mayor alcance y número de pacientes en busca de corroborar los hallazgos encontrados y disminuir la morbi-mortalidad en esta población.



CONCLUSIONES.

Niveles de troponina I fueron detectados en todos los pacientes con AR severa en nuestra población, 23% con niveles mayores a 2 pg/ml, no diferencia en disminución de niveles con atorvastatina vs colchicina, con necesidad de estudio prospectivo con número de pacientes de 222, según hallazgos. Se encontraron alteraciones cardíacas en el 75% de los pacientes, la más frecuente disfunción diastólica en un 63.3% y la cual se ve asociada con el tiempo de duración de AR. Con mayor cambio en disfunción diastólica basal y final para el tratamiento con atorvastatina vs colchicina $p=0.05$.

Tendencia con mayor disminución en niveles TNF e IL1 β a favor de atorvastatina, además de mejorar perfil de lípidos con diferencia estadísticamente significativa y disminuir riesgo cardiovascular por cambios en niveles de colesterol total y LDL.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
2. Kitas G, Banks M, Bacon P. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2001;1(1):18–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938838>
3. Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Me.* 2008;121(10 Suppl):S9-14.
4. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(1):45–52.
5. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: Cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;12(3):168–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.206>
6. Karpouzas GA, Estis J, Rezaeian P, Todd J, Budoff MJ. High-sensitivity cardiac troponin I is a biomarker for occult coronary plaque burden and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2018;(March):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key057/4937703>
7. de Boer RA, Naylor M, deFilippi CR, Enserro D, Bhambhani V, Kizer JR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2018;02114:1–10. Available from: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2017.4987>
8. Divard G, Abbas R, Chenevier-Gobeaux C, Chanson N, Escoubet B, Chauveheid MP, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is a biomarker for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients: A cross-sectional controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):1–7.
9. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Hear Fail.* 2018;6(3):187–97.
10. Papageorgiou N, Briasoulis A, Lazaros G, Imazio M, Tousoulis D. Colchicine for prevention and treatment of cardiac diseases: A meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(1):10–8.
11. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(4):404–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>
12. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine instable chronic heart failure. A prospective, randomized study. *JACC Hear Fail.* 2014;2(2):131–7.
13. Li G min, Zhao J, Li B, Zhang X fei, Ma J xiong, Ma X long, 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* [Internet]. 2018;17(3):215–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.013>
14. Alvarado Cárdenas M, Marín Sánchez A, Lima Ruiz J. Estatinas y autoinmunidad. *Med Clin (Barc).* 2015;145(9):399–403.
15. Fatemi A, Moosavi M, Sayedbonakdar Z, Farajzadegan Z, Kazemi M, Smiley A. Atorvastatin effect on systemic lupus erythematosus disease activity: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol.* 2014;33(9):1273–8.
16. Bodde MC, Welsh P, Bergheanu SC, Lijfering WM, Mertens B, Liem AH, et al. A Rapid (Differential) Effect of Rosuvastatin and Atorvastatin on High-Sensitivity Cardiac Troponin-I in Subjects With Stable Cardiovascular Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;