

1

11282

3

Luz



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
SALVADOR ZUBIRAN

Acidos grasos 3-omega como tratamiento complementario en pacientes con artritis reumatoide activa. Ensayo clínico controlado, doble ciego, de doce meses de duración

TESIS

Que para obtener el grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
presenta

BLANCA ESTELA HERNANDEZ CRUZ

Tutor: Mario H. Cardiel Ríos

México, D. F.

1999

INNSZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

273659



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.

- 1.1. Antecedentes.
- 1.2. Justificación.

II. HIPÓTESIS.

III. OBJETIVOS.

IV. METODOLOGÍA.

- 4.1. Diseño.
- 4.2. Elegibilidad.
- 4.3. Tamaño de la muestra.
- 4.4. Descripción de métodos.
- 4.5. Instrumentos de medición.
- 4.6. Seguimiento.

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

VII. RESULTADOS.

VIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

IX. FIGURAS, TABLAS Y GRAFICAS.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

XI. APÉNDICES

I. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, generalizada, que se caracteriza principalmente por inflamación de la membrana sinovial (1). Esta inflamación puede producir diversos grados de dolor, deformidad e incapacidad funcional (2, 3, 4). Los pacientes con AR que se atienden en hospitales de tercer nivel, tienen mayor mortalidad cuando se comparan con sujetos similares de la población general (5). Se desconoce la causa o causas de la enfermedad. Actualmente se piensa que existe un estímulo inicial para dicha inflamación (6), y que ésta se perpetúa a través de diversos mecanismos, uno de ellos es la producción de sustancias proinflamatorias como el factor activador de plaquetas y sobre todo los productos derivados del ácido araquidónico, dentro de los que sobresalen leucotrienos (leucotrieno-B₄), tromboxanos (tromboxano A-2) y las diferentes prostaglandinas, todos ellos derivados de membranas celulares y de naturaleza lipídica (7, 8).

En el tratamiento de la AR se emplean 3 grupos de fármacos.

Primer grupo: aquellos que tienen como finalidad el control de los síntomas que produce la sinovitis, llamados agentes de primera línea, este grupo está formado por los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), medicamentos que son útiles como analgésicos, en el control del aumento de volumen y rigidez articular y cuya administración generalmente no afecta las pruebas de laboratorio que reflejan inflamación.

Segundo grupo o agentes de segunda línea, cuyo objetivo es

revertir la inflamación articular. Se caracterizan por tener mecanismos de acción diferentes, inicio de acción tardío y disminuir los signos de inflamación y las pruebas de laboratorio que miden reactantes de fase aguda. No tienen efecto analgésico. A este grupo también se le conoce como agentes de acción lenta, inductores de remisión o fármacos modificadores del curso de la enfermedad (DMARD, por sus iniciales en inglés) y a él pertenecen la sulfasalazina, los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro, la d-penicilamina, el metotrexate y la azatioprina.

El tercer grupo o medicamentos de tercera línea lo forman fármacos citotóxicos que se emplean en el control de formas graves de la enfermedad, aquí se encuentran la ciclofosfamida, la ciclosporina, la mostaza nitrogenada, el clorambucil y diversas modalidades de terapia experimental.

Los esteroides cuyo uso empírico está ampliamente difundido tienen indicaciones precisas y escasas en el manejo de la AR y forman otro grupo (9).

En el momento actual el tratamiento de la AR ha abandonado el esquema de la pirámide, que empleaba los fármacos de primera, segunda y tercera línea de manera escalonada con intervalos de hasta 1 año entre ellos. Ahora de inicio se utiliza la asociación de un AINE con un agente de segunda línea. El primero tendrá su acción en la primera semana de administración, mejorará de manera sustancial los síntomas del paciente y podrá mantenerse de acuerdo con la evolución de la enfermedad. El agente de segunda línea intentará desde el principio y a largo plazo evitar la progresión

de la AR. Si en un tiempo razonable, que depende de la acción biológica del medicamento empleado y de su dosis máxima, esto no ocurre, se combinan dos o más agentes de segunda línea (10).

Los AINEs son medicamentos que se emplean en el tratamiento de la AR desde hace varias décadas, con ellos se controlan los síntomas que produce la inflamación de la sinovial (11), y su efecto más evidente es la disminución del dolor articular, acción que se mantiene con la administración continua del medicamento (12). El mecanismo de acción principal de los AINEs es la inhibición de la actividad de la ciclo-oxigenasa y por ende de la síntesis de prostaglandinas (13), aunque algunos también modifican la producción de tromboxanos y leucotrienos; la manera en que esto ocurre es compleja y varía para cada uno de ellos (14). A la fecha existen 6 grupos de AINEs, a los que pertenecen aproximadamente 38 compuestos diferentes (15). Las reacciones adversas que ocasionan, sobre todo cuando se emplean de modo crónico, no son despreciables (16). Destacan la producción de enfermedad ácido-péptica, toxicidad renal, daño hepático, hipersensibilidad, alteraciones hematológicas, y del sistema nervioso central (17, 18). Para demostrar esto, Fries y colaboradores evaluaron la toxicidad de diversos medicamentos empleados en el manejo de la AR en 7,278 pacientes/año y encontraron un índice de toxicidad estandarizado para los AINEs de 1.94 a 3.99 (naproxen = 2.17, piroxicam = 2.52, fenoprofen = 2.95, ketoprofen = 3.45, meclofenamato = 3.86, tolmentin = 3.96 e indometacina = 3.99), que fue similar al registrado para la mayoría de los DMARD (hidroxicloroquina = 1.38, sales de oro IM = 2.27, d-penicilamina = 3.38, metotrexate = 3.82

y azatioprina = 5.25) y solo superado por el auranofin (5.25). Este índice de toxicidad incluyó la presencia de cualquier reacción adversa manifestada por síntomas, alteraciones en los exámenes de laboratorio y hospitalizaciones atribuidas al fármaco (19). La toxicidad por AINEs es mayor en ancianos (20). Hurwitz demostró que la incidencia de reacciones adversas por AINEs se incrementó siete veces en sujetos de 70 a 79 años al compararlos con los de 20 a 29 años (21). Esto se debe a que el viejo tiene un comportamiento farmacocinético diferente (22), mayor co-morbilidad e ingiere más medicamentos con lo que se incrementa la posibilidad de interacciones (23). Debido a ello se ha intentado identificar compuestos químicos que interfieran con la síntesis de sustancias inflamatorias derivadas del ácido araquidónico, que puedan ingerirse durante períodos prolongados, con índices de toxicidad reducidos, y por ende con menor morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes con riesgo elevado de toxicidad para los AINEs: ancianos, sujetos con enfermedad ácido péptica, hepatopatía o daño renal.

El reconocimiento de que los Esquimales de Groenlandia tienen una incidencia muy baja de enfermedad cardiovascular y ciertas enfermedades inflamatorias crónicas, llevó a pensar que su dieta, rica en alimentos marinos, podría explicar el comportamiento peculiar de estas enfermedades (24). A partir de entonces, se han abierto líneas de investigación empleando ácidos grasos derivados del pescado en el tratamiento de diversas enfermedades: hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, colitis ulcerativa crónica inespecífica y cáncer de colon (25). Los ácidos grasos son

compuestos químicos caracterizados por tener una cadena larga de átomos de carbono con un extremo carboxilo terminal. Cuando en su interior contienen dobles enlaces se denominan ácidos grasos insaturados. Aquellos con el primer doble enlace situado a tres átomos de carbono de distancia a partir del extremo metilo terminal se llaman ácidos 3-omega (AG30) y los que lo tienen en el 6° son 6-omega (26). De particular interés son los ácidos grasos con cadenas de 18 a 20 átomos de carbono pues son los precursores del ácido araquidónico (AA 20:4 6-omega), cuya vía metabólica final son los diferentes tipos de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, mediadores de inflamación. Otras funciones de los ácidos grasos son el mantenimiento de la estructura y función de las membranas celulares y servir como precursores de las lipoproteínas (27). La principal característica de los ácidos grasos derivados del pescado es su alto contenido de ácidos grasos 3-omega (AG30). Los AG30 que predominan en los aceites de pescado son el ácido eicosapentaenoico (AEP, 20:5 3-omega) y el ácido docosahexaenoico (ADH 22:6 3-omega), en una proporción de 2:1. Ellos son precursores poco comunes de prostaglandinas en el hombre y su concentración en aceites vegetales y grasas de animales no marinos es baja (28).

En diversos modelos experimentales se ha demostrado que la suplementación de ácidos grasos tiene propiedades anti-inflamatorias. La administración de una dieta rica en aceites de pescado redujo la gravedad de artritis inducida por colágena en ratones, cuando los AG30 se administraron antes (29) y después (30) de la inducción de la enfermedad (31). En diversos modelos

murinos de enfermedad autoinmune que cursan con glomerulonefritis, el proporcionar una dieta rica en aceites de pescado disminuyó la gravedad de la nefropatía (32, 33).

Existen pocos estudios que evalúen la farmacocinética de los AG30. Se administran por vía oral como triglicéridos. Su digestión, absorción, incorporación a los diferentes tejidos y excreción ocurre de modo similar a la de los ácidos grasos esenciales (26). Al administrar 20 mg de AG30 a enfermos con AR, se encontraron concentraciones elevadas de AEP y ADH en las membranas celulares de leucocitos, monocitos, neutrófilos, polimorfonucleares y plaquetas, con una disminución en la proporción de AA: AEP de 81:1 a 2.7:1 (34) Además de una notable reducción de la función de dichas células (35, 36).

MECANISMO DE ACCIÓN: El efecto anti-inflamatorio de los AG30 es debido a la acción inhibitoria del AEP sobre la síntesis de los diferentes mediadores de la inflamación de naturaleza lipídica y sobre algunas citocinas (37). Los AG30 afectan los siguientes pasos en la síntesis de sustancias inflamatorias (35):

PASO I. FOSFOLIPASA A₂ En situaciones normales, los ácidos grasos poli-insaturados de la dieta (incluyendo los 3-omega) se incorporan a los fosfolípidos de membrana. Al activarse la fosfolipasa A-2, se producen dos compuestos: 1) ácido araquidónico, del que derivan prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos y 2) 2-lyso-Factor Activador de Plaquetas (FAP) precursor del FAP (Figura 1). A diferencia de los productos del ácido araquidónico que se hidrolizan fácilmente y se convierten en mediadores inflamatorios, cuando el precursor de los fosfolípidos

es un AG30, específicamente AEP la hidrólisis se produce de manera desproporcionadamente menor, lo que trae como consecuencia la formación de una cantidad menor de sustancias inflamatorias.

PASO 2. CICLOOXIGENASA Una vez formado el ácido araquidónico en las membranas celulares, se transforma rápidamente por la acción de una de dos enzimas, la ciclo-oxigenasa o la lipo-oxigenasa. Los productos de la ciclo-oxigenasa son prostaglandinas, tromboxanos o prostaciclina de la serie 2, cuyas concentraciones dependen de las células que los producen y tienen potentes efectos inflamatorios (Figura 2). Cuando el sustrato de la ciclo-oxigenasa es el AEP, el producto es PGG₃, que a su vez da origen a compuestos análogos a los de la serie 2 excepto por la presencia de un doble enlace -cis adicional en la posición 17, al parecer estos compuestos tienen menor efecto inflamatorio.

PASO 3. LIPOOXIGENASA Otra de las vías del ácido araquidónico es la que da lugar a la formación de leucotrienos, por la acción de la enzima 5-lipo-oxigenasa. Los productos finales son los tromboxanos A₂ y B₂, sustancias proinflamatorias potentes (Figura 1). Al administrar AG30, el ADH es metabolizado más lentamente por la 5-lipo-oxigenasa y los productos finales de la vía metabólica son leucotrienos (LT), en particular LTA₄ y LTA₅ (figura 3), con menor efecto inflamatorio (34).

Los datos disponibles indican que la suplementación de AG30 puede inhibir, al menos parcialmente tres vías sintéticas de mediadores lipídicos de la inflamación: la vía de la síntesis de FAP, la vía de la ciclo-oxigenasa y la vía de la lipo-oxigenasa (35, 38). Otros mecanismos de acción son la inhibición de la

proliferación y la expresión de receptores de activación en los leucocitos (polimorfonucleares, monocitos, linfocitos B) ante el estímulo de diversas citocinas (IL-1, IL-2), la inhibición de la proliferación de los linfocitos en respuesta a diversos mitógenos, disminuyen la producción de citocinas (IL1- α , IL1- β , FNT- α) y se postula que son capaces de unirse a receptores nucleares y funcionar como factores de transcripción, predominantemente en reacciones de regulación negativa (39).

Con estas bases, se han conducido diversos estudios en los que se administran ácidos grasos a sujetos con AR. Los ensayos van desde el uso de una dieta con contenido elevado de ácidos grasos poli-insaturados y baja en ácidos grasos saturados suplementada con 1.8 g de ácido eicosapentaenoico (35), hasta el empleo de dietas normales más 2.7 g de ácido eicosapentaenoico y 1.8 g de ácido docosahexaenoico (40) con mejoría de los índices clínicos que reflejan inflamación articular, como la cuenta de articulaciones dolorosas (que se redujo en 2.9 puntos, $p = 0.01$) y la rigidez matutina (-25.9 minutos, $p 0.01$) (41). Algunos estudios han demostrado que en dichos enfermos, la administración de aceites de pescado es capaz de disminuir los requerimientos de AINEs (42, 43). Lo mismo sucede cuando se administra una dieta rica en aceite obtenido de la semilla de primavera del atardecer, también poli-insaturado (44). El efecto benéfico de la suplementación de AG30 en pacientes con AR parece que se mantiene e incluso es mayor en pacientes que los reciben durante tiempo prolongado (más de 12 semanas), lo que solo ha sido demostrado en un estudio (45). Todos los ensayos clínicos informan efectos

adversos escasos al administrar ácidos grasos. Estos son principalmente gastrointestinales: náusea, eructos frecuentes, dispepsia, dolor y/o distensión abdominal, flatulencia, constipación y diarrea. Se reporta prolongación del tiempo de sangrado, olor desagradable a pescado y la posibilidad de que causen reacciones de hipersensibilidad. Estos efectos fueron más intensos durante las primeras dos semanas del tratamiento y prácticamente desaparecieron al cabo de 12 semanas, con frecuencias del 13 al 20% (34, 46). Ninguna de estas reacciones provocó mortalidad aun a largo plazo (47).

Los pacientes con AR tienen una enfermedad crónica no necesariamente fatal pero incapacitante, que puede dejarlos en una silla de ruedas al final de la vida. Por ello reviste especial importancia efectuar ensayos clínicos controlados que evalúen correctamente los efectos del tratamiento en términos de capacidad funcional y calidad de vida. Es por ello que la clinimetría ha hecho avances importantes en la medición de la calidad de vida como desenlace en pacientes reumáticos. Gill y Feinstein definen calidad de vida como el modo en que el paciente percibe y reacciona ante su estado de salud y otros aspectos no médicos de la vida. De acuerdo con ello, capacidad funcional es solo uno de los dominios que se incluyen en la calidad de vida, ya que ésta es un conjunto de dominios dados por aspectos de bienestar físico, mental, emocional, más aspectos no relacionados con la salud como el trabajo, la familia, los amigos y otras circunstancias. Ellos aclaran que si es difícil definir calidad de vida, mucho más lo es medirla (48). Existen diversos instrumentos para hacerlo. De

acuerdo con la enfermedad los hay genéricos (pueden emplearse en cualquier enfermedad) y específicos (se usan para una enfermedad) (49).

Dentro de los instrumentos empleados para medir calidad de vida, se encuentran las medidas de utilidades en salud. Estas son un valor único, que el paciente asigna a su estado de salud de acuerdo con sus preferencias y que puede ir de 0 (que significa igual a la muerte o al peor estado de salud imaginable) a 100 (que es igual al un estado de salud perfecto). Al cuantificar utilidades en salud en los ensayos clínicos controlados, se tiene la ventaja de que la medición resume los efectos positivos y negativos de las diferentes maniobras en un valor único. Además, permiten la comparación de calidad de vida o estados de salud entre diversas enfermedades y una o más maniobras terapéuticas. Finalmente, estas unidades de utilidades en salud, se emplean para conocer la calidad de vida de acuerdo a cada año de vida del paciente, este valor recibe el nombre de QUALYs (Quality Adjusted Life Year) o calidad de vida ajustada por años y resumen calidad de vida en términos de cuanto tiempo y cuanta calidad. Su principal uso es que permiten la elaboración de análisis de decisión para un paciente, grupos de enfermos y finalmente, análisis de costo-utilidad (50, 51, 52). Este campo, recientemente explotado en la epidemiología nos permite hacer una evaluación económica, es decir, conocer cuanto le cuesta al paciente, al estado o la sociedad cada unidad de utilidad (calidad de vida) ganada o perdida con cada una de las diferentes modalidades de tratamiento con el fin de elegir la maniobra terapéutica menos

costosa y más eficaz en términos de mejoría de calidad de vida (52).

En cuanto a los costos, a los médicos habitualmente nos preocupa poco lo que un paciente tiene que pagar por su enfermedad, y menos aun, si lo que esta pagando le resulta beneficioso. Estas son preocupaciones principalmente de los proveedores de servicios de salud y de la Secretaría de Salud (52, 53, 54). Los análisis de costos se introdujeron a la medicina en los años setentas en diferentes enfermedades crónico degenerativas (55, 56). Los costos de una enfermedad, es decir, lo que un paciente paga por estar enfermo, se dividen en costos reales (que incluyen los costos directos, y los costos indirectos) y costos intangibles (53). Los costos directos comprenden todos los gastos a consecuencia de la atención médica de pacientes hospitalizados, pacientes externos, cuidados en las unidades de urgencias o terapia intensiva, costos por investigación, rehabilitación y costos por educación en relación con la enfermedad. Los costos indirectos, resultan de la pérdida de la productividad económica de un enfermo, o en un sentido más amplio, de las actividades que no se efectúan debido a la enfermedad (por ejemplo las horas de trabajo perdidas, ya sean remuneradas (secretaria) o no remuneradas (ama de casa) aquí se incluyen las horas de trabajo de oficina, las horas de trabajo comunitario perdidas, las horas de trabajo en casa perdidas, etc. Los costos intangibles, no constituyen un recurso real perdido, si no que es el valor monetario que el enfermo podría atribuirle a su dolor, a las alteraciones psicológicas producto de la enfermedad, etc. estos

costos son muy difíciles de cuantificar (53-57).

A su vez, los análisis de costos se clasifican de acuerdo a si se analizan solo los costos, o si se analizan los costos y sus consecuencias. Así tenemos los análisis de costos descriptivos, que son evaluaciones detalladas a cerca de cuanto cuesta una nueva modalidad diagnóstica, terapéutica, etc. (55). Los análisis de costo-eficacia o efectividad, estos comparan los costos y las consecuencias de dos o más alternativas de tratamiento, en este rubro caen la mayoría de los costos calculados en ensayos clínicos controlados. El tercer grupo, también llamado de análisis de costos completo, incluye el análisis comparativo entre dos o más alternativas, de sus costos y consecuencias, pero las consecuencias se expresan en términos de lo que es menos costoso para obtener un mismo desenlace (análisis de costo-mínimo), en costo por año de vida ganado (costo-efectividad) o en costo por calidad de vida ganada (costo utilidad, cuando la calidad de vida se mide en utilidades en salud) (54, 58), así se puede saber cuanto cuesta el cambio por unidad de calidad de vida (ganada o perdida) durante el período de tratamiento; también esta evaluación nos permite la comparación entre los costos por calidad de vida de diversas enfermedades crónico degenerativas, concretamente las enfermedades reumáticas (59).

De este modo, la intención del ensayo clínico fue comparar la eficacia terapéutica de los AG30 contra placebo, en términos de dolor articular, estado general de salud, capacidad funcional, calidad de vida y actividad de la enfermedad en pacientes con AR tratados durante 12 meses y, al mismo tiempo, hacer un análisis de

costos directos, costo-utilidad y la medición de QUALYs.

1.2. JUSTIFICACIÓN:

El INNSZ es un hospital universitario, de 3° nivel y de referencia que atiende a una población numerosa de individuos con AR. En 1993 en la consulta externa del Departamento de Inmunología y Reumatología se registraron 9971 consultas, de ellas 41% (4088) fueron a enfermos con AR y aproximadamente el 16% (654) correspondieron a personas de 55 o más años de edad, quienes son más susceptibles de presentar efectos adversos.

Por otro lado, es necesario ofrecer alternativas terapéuticas efectivas, de bajo costo, con reducido número de efectos indeseables y que puedan administrarse durante lapsos prolongados a pacientes con AR, especialmente a aquellos con factores de riesgo para recibir AINEs, particularmente los ancianos.

No existe ningún ensayo clínico controlado que evalúe la eficacia de los AG30 como tratamiento complementario a largo plazo en pacientes mexicanos con AR.

Finalmente no hay análisis de costo-utilidad en nuestra población de enfermos reumáticos.

II. HIPÓTESIS.

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los AG30 (1.4 g ADH/0.7 g AEP) son al menos 20% mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis (dolor articular, número de articulaciones hinchadas y número de articulaciones dolorosas), el estado de salud general, la

costos directos, costo-utilidad y la medición de QUALYs.

I.2. JUSTIFICACIÓN:

El INNSZ es un hospital universitario, de 3° nivel y de referencia que atiende a una población numerosa de individuos con AR. En 1993 en la consulta externa del Departamento de Inmunología y Reumatología se registraron 9971 consultas, de ellas 41% (4088) fueron a enfermos con AR y aproximadamente el 16% (654) correspondieron a personas de 55 o más años de edad, quienes son más susceptibles de presentar efectos adversos.

Por otro lado, es necesario ofrecer alternativas terapéuticas efectivas, de bajo costo, con reducido número de efectos indeseables y que puedan administrarse durante lapsos prolongados a pacientes con AR, especialmente a aquellos con factores de riesgo para recibir AINES, particularmente los ancianos.

No existe ningún ensayo clínico controlado que evalúe la eficacia de los AG30 como tratamiento complementario a largo plazo en pacientes mexicanos con AR.

Finalmente no hay análisis de costo-utilidad en nuestra población de enfermos reumáticos.

II. HIPÓTESIS.

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los AG30 (1.4 g ADH/0.7 g AEP) son al menos 20% mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis (dolor articular, número de articulaciones hinchadas y número de articulaciones dolorosas), el estado de salud general, la

capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

2.2. HIPÓTESIS NULA.

Los AG30 (1.4 g ADH/0.7 g AEP) no son al menos 20% mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis (dolor articular, número de articulaciones hinchadas y número de articulaciones dolorosas), el estado de salud general, la capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

III. OBJETIVOS.

3.1 PRINCIPAL

Comparar la eficacia de los AG30 contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2. SECUNDARIOS.

3.2.1. Comparar la toxicidad de los ácidos 3-omega contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2.2. Evaluar la magnitud y duración de las reacciones adversas.

3.2.3. Hacer un análisis de costos directos, calcular QUALYs y hacer un análisis de costo-utilidad en pacientes mexicanos con AR.

IV. METODOLOGÍA.

4.1. DISEÑO.

Ensayo clínico controlado, doble ciego, de 12 meses de

capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

2.2. HIPÓTESIS NULA.

Los AG30 (1.4 g ADH/0.7 g AEP) no son al menos 20% mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis (dolor articular, número de articulaciones hinchadas y número de articulaciones dolorosas), el estado de salud general, la capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

III. OBJETIVOS.

3.1 PRINCIPAL

Comparar la eficacia de los AG30 contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2. SECUNDARIOS.

3.2.1. Comparar la toxicidad de los ácidos 3-omega contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2.2. Evaluar la magnitud y duración de las reacciones adversas.

3.2.3. Hacer un análisis de costos directos, calcular QUALYS y hacer un análisis de costo-utilidad en pacientes mexicanos con AR.

IV. METODOLOGÍA.

4.1. DISEÑO.

Ensayo clínico controlado, doble ciego, de 12 meses de

capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

2.2. HIPÓTESIS NULA.

Los AG30 (1.4 g ADH/0.7 g AEP) no son al menos 20% mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis (dolor articular, número de articulaciones hinchadas y número de articulaciones dolorosas), el estado de salud general, la capacidad funcional y la calidad de vida cuando se emplean en el tratamiento complementario de pacientes con AR activa.

III. OBJETIVOS.

3.1 PRINCIPAL

Comparar la eficacia de los AG30 contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2. SECUNDARIOS.

3.2.1. Comparar la toxicidad de los ácidos 3-omega contra placebo en pacientes con AR activa.

3.2.2. Evaluar la magnitud y duración de las reacciones adversas.

3.2.3. Hacer un análisis de costos directos, calcular QUALYs y hacer un análisis de costo-utilidad en pacientes mexicanos con AR.

IV. METODOLOGÍA.

4.1. DISEÑO.

Ensayo clínico controlado, doble ciego, de 12 meses de

duración.

4.2. ELEGIBILIDAD.

4.2.1. PACIENTES: Se eligieron pacientes con:

- 18 a 80 años de edad.
- Diagnóstico de AR de acuerdo a los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología de 1987 (59) [APÉNDICE I].
- En clase funcional I, II ó III según los criterios de clase funcional de Steinbroker revisados en 1991 por el Colegio Americano de Reumatología (62) [APÉNDICE II]
- Con actividad de la enfermedad según la definición de actividad de AR anotada en el APÉNDICE III.
- Sin cambios en las dosis de esteroides o agentes modificadores de la enfermedad (metotrexate, cloroquina, azulfidina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, d-penicilamina, clorambucil, mostaza nitrogenada o alguna terapia experimental) en los últimos 3 meses.
- Que si recibían esteroides, la dosis fuera igual o menor a 10 mg/día de prednisona o su equivalente, sin cambios en los 3 meses previos.
- Residentes de la Ciudad de México, D. F., área metropolitana o foráneos que pudieran acudir a todas las evaluaciones.
- Que supieran leer y escribir.
- Cubrieran las consideraciones éticas pertinentes de acuerdo al Comité de Investigación en Humanos, que incluirán la firma del consentimiento en cada paciente [APÉNDICE IV].

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a los ácidos grasos.
- Embarazo, lactancia o ausencia de método anticonceptivo en mujeres con vida sexual activa.
- Daño hepático definido como una elevación de aspartatoaminotransferasa (AST), alaninaminotransferasa (ALT) y/o fosfatasa alcalina dos veces o más por arriba del punto de corte considerado como normal de acuerdo con los valores de referencia del laboratorio central del INNSZ.
- Empleo de coumadínicos o heparina.

4.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Deterioro: Pacientes que después de 4 semanas de iniciado el estudio o durante el seguimiento presenten deterioro clínico, caracterizado por un incremento del 50% o más en el número de articulaciones dolorosas o hinchadas, o un deterioro igual o mayor a dos unidades en la evaluación global por el médico o el paciente.
- Pacientes con uno o más criterios de exclusión durante el período de seguimiento.
- Requerieran un incremento mayor a 10 mg/día de prednisona o su equivalente.
- Presentaran alguna reacción adversa calificada con un índice de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud igual o mayor al grado III.

- Tuvieran un apego menor al 70% en alguna de las visitas de evaluación subsecuente.
- Se perdieran de seguimiento, es decir falten a 2 o más evaluaciones subsecuentes.

Todos los pacientes eliminados, se incluyeron en el análisis estadístico final (intención de tratar).

4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para AG30

alfa = 0.05

beta = 0.2

delta = 20 %

z = 1.96, dos colas

Se empleó la fórmula para el calculo del tamaño de la muestra para la comparación de las diferencias entre promedios de 2 grupos.

$$n = \frac{2s^2 (Z\alpha + z\beta)^2}{\delta^2}$$

Se estimó un 30% de pacientes perdidos de seguimiento.

La variabilidad a que se hace referencia es el cambio que ocurrió al administrar AG30 en la evaluación global del paciente, en el estudio que efectuaron Geusen y colaboradores (EVA promedio = 1.38, DE = \pm 0.42, n = 37 pacientes por grupo más pérdidas 95 pacientes en total) (45). La evaluación global del paciente se obtiene mediante la aplicación de una escala visual análoga del 0 (mejor estado de salud) al 10 (peor estado de salud). De acuerdo con los trabajos del OMERACT (Conference on Outcome Measures in

Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) (62) es una de las mediciones que se ven menos influenciadas por sesgo y refleja adecuadamente la respuesta al tratamiento.

Posteriormente se volvió a calcular el tamaño de la muestra tomando en cuenta la evaluación global del paciente, en los primeros 10 (5.70, \pm 1.63, n = 32 por grupo, más pérdidas 83 pacientes en total), 20 (5.70, \pm 1.71, n = 35 por grupo, más pérdidas 91 pacientes en total) y 30 (5.72, \pm 1.61, n = 31 pacientes por grupo, más pérdidas 82 pacientes en total) enfermos incluidos.

Finalmente se aleatorizaron 90 pacientes, quedando 45 pacientes en cada grupo.

4.4. DESCRIPCIÓN DE MÉTODOS.

4.4.1. PERÍODO DE ENTRADA: Tuvo una duración de 7 días.

Durante los cuales se hizo lo siguiente:

- Una evaluación clínica y de laboratorio basales de cada paciente.
- Se explicó en que consistía el protocolo.
- Se cubrió con las consideraciones éticas incluyendo firma de consentimiento.

4.4.2. ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO: Cada paciente se asignó al azar a uno de 2 grupos por medio de bloques de 4.

GRUPO I: AG30.

A cada paciente se le administraron seis cápsulas de aceite

3-omega cada 12 horas. Cada cápsula contenía ácido eicosapentaenoico (1500 mg) y ácido eicosapentaenoico (700 mg).

GRUPO II: PLACEBO

A los pacientes de este grupo se le administró seis cápsulas de placebo cada 12 horas. Las cápsulas de placebo contenían aceite de girasol (ácido oleico = 10.3 g, ácido palmítico = 2.1 g, ácido linoleico = 1.8 g).

Se tuvo especial cuidado en que las cápsulas fuesen idénticas en aspecto, olor y sabor. Ni el médico tratante, ni el paciente conocían su contenido. Para ello, tanto la codificación de los medicamentos como la asignación al azar fue efectuada por personas ajenas a la recolección de datos. Los códigos se almacenaron en sobres oscuros y sellados y se abrieron únicamente cuando el paciente presentó alguna reacción adversa grave (hipersensibilidad, hemorragia o hepatotoxicidad), que requirió del conocimiento de la medicación empleada.

4.4.3. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

A) Evaluación clínica por un reumatólogo, que fue el mismo siempre. En cada visita, la evaluación se llevó a cabo a la misma hora para cada paciente. Así mismo, en cada visita el orden para la aplicación de los instrumentos clinimétricos se asignó por sorteo. Esta evaluación incluyó las siguientes variables:

1. Evaluación de mejoría clínica. Se emplearon los instrumentos para medición de desenlace en ensayos clínicos controlados en pacientes con AR (Outcome Measures In Rheumatoid

Arthritis Clinical Trials -OMERACT-) (62) [APENDICE V].

2. Evaluación de capacidad funcional. Se hizo mediante la aplicación de la versión corta en español del Cuestionario de evaluación de salud (Health Assessment Questionnaire -HAQ-) (63) [APENDICE VI]

3. Evaluación de actividad de la enfermedad. Para ello se empleó el índice compuesto de actividad de la Artritis Reumatoide. (Disease Activity Score -DAS-) (64) [APÉNDICE VII]

4. Valoración de toxicidad y reacciones adversas. Se buscaron dirigidamente las reacciones adversas a medicamentos, mediante la aplicación del Índice de toxicidad de fármacos empleados en ensayos clínicos controlados (65) [APÉNDICE VIII] y el índice de toxicidad en ensayos clínicos controlados de la Organización Mundial de la Salud [APÉNDICE IX]

5. Análisis de costos: Análisis de costos directos. Se calculó el costo generado durante todo el estudio. Los costos derivados de la atención del padecimiento se dividieron en: Costos generados por la atención médica, costos generados por los fármacos empleados y otros costos directos.

6. Se midió calidad de vida utilizando el instrumento: Índice de utilidad en salud (Health Utilities Index -HUI-) [APÉNDICE XI] (50, 51).

7. Análisis de costo-utilidad. Una vez obtenidos los costos directos y las unidades de calidad de vida, se calculó el costo por unidad de calidad de vida (52, 66).

8. Cálculo de QUALYs. Este análisis no fue efectuado pues no se rechazó la hipótesis nula (67). Se había planteado construir un

análisis de decisión, en donde el nodo de decisión será el dar AG30 y placebo; posteriormente en el nodo de probabilidad colocar éxitos y fracasos, sus medidas de utilidades en salud y el costo.

9. Requerimiento de analgésicos. Se anotó el tipo y la dosis mensual promedio de dichos agentes.

10. Requerimiento de AINE. Se anotó el tipo y la dosis mensual promedio de dichos agentes.

11. Empleo de fármacos modificadores de la enfermedad, dosis y tipo. Se evaluó del mismo modo que el apartado anterior.

12. Esteroides. Dosis y tipo.

13. Evaluación nutricia. En cada visita, se hizo un cálculo del contenido de AG30 en la dieta usual mediante la aplicación de un cuestionario directo de dieta durante la última semana y el registro de un diario de dieta de un día [APÉNDICE XII, APÉNDICE XIII]

B) Variables de laboratorio:

1. Biometría hemática con diferencial

2. Recuento de plaquetas

3. Velocidad de sedimentación globular

4. Perfil de lípidos completo: colesterol total, colesterol de HDL, colesterol de LDL y triglicéridos.

5. Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, Aspartatoaminotransferasa, alaninaminotransferasa, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, bilirrubina total y directa.

6. Examen general de orina en aquellos pacientes que tomen D-penicilamina.

7. Factor reumatoide basal y final.

De acuerdo con esto, a cada paciente en las visitas en las semanas 1, 28 y 48 se le extrajeron 60 ml de sangre y en las evaluaciones en las semanas 4, 8, 12, 20, 36 y 44 se tomaron 30 ml, para un total de 360 ml de sangre por paciente durante los 12 meses del ensayo.

C) Estudios de gabinete:

Radiografías de manos en dos proyecciones al inicio y al año y medición del índice de Sharp de daño articular en pacientes con AR de acuerdo con el método descrito por Kaye y Sharp (68).

El resultado de las valoraciones efectuadas en los apartados **A), B) y C)** se anotaron en una base de datos diseñada para tal fin.

4.4.4 MEDIDAS DE ÉXITO: Se consideró un desenlace favorable con 20% o más de mejoría en 5 o más variables de las anotadas en el apartado 4.5.1.

4.4.5. EVALUACIÓN DE APEGO AL TRATAMIENTO: Se hizo mediante la cuenta de las cápsulas del medicamento consumidas en cada visita.

4.5. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

4.5.1. EVALUACIÓN DE MEJORÍA CLÍNICA: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT). A raíz de la necesidad de efectuar ensayos clínicos en pacientes con AR que fueran comparables, reproducibles, de fácil aplicación, sensibles al cambio, en mayo de 1992 se reunió un grupo de reumatólogos, epidemiólogos y metodólogos, quienes concluyeron que las siguientes variables reunían los requisitos adecuados.

1. Número de articulaciones con dolor al movimiento o sensibilidad a la presión. Se cuenta un total de 66 articulaciones sinoviales y se suman todas aquellas en las que se provocó dolor a la palpación. Los resultados van de 0 a 66 (69).
2. Número de articulaciones hinchadas. Se cuenta un total de 66 articulaciones sinoviales y se suman todas aquellas en las que se encontró sinovitis aguda. Los resultados van de 0 a 66 (69).
3. Valoración global por el médico. Se aplica una escala visual análoga de salud en general que va del 0 (mejor estado de salud posible) al 10 (peor estado de salud posible) y el médico asigna una calificación a cada paciente.
4. Valoración global por el paciente. Mediante una escala visual análoga de salud en general que va del 0 (mejor estado de salud posible) al 10 (peor estado de salud posible) el paciente se asigna una calificación.
5. Medición de dolor con escala visual análoga. El paciente se asigna una calificación de acuerdo con la cantidad de dolor articular con que cursa, dicha calificación puede ser de 0 (sin dolor) a 10 (dolor máximo, insoportable).
6. Grado de incapacidad. Se emplea el resultado del HAQ, apartado

4.5.2.

7. VSG, corregida de acuerdo a la cifra de hemoglobina y en mm a los 60 min (Westergreen)

Los resultados de esta reunión están publicados (62, 66) y a partir de entonces, la mayoría de los ensayos clínicos en pacientes con AR incluyen dichas variables con el fin de uniformar criterios de investigación.

4.5.2 MEDICIÓN DE CAPACIDAD FUNCIONAL: Health Assessment Questionnaire (HAQ). La artritis reumatoide es una enfermedad que se caracteriza por una gran diversidad en la historia natural de la enfermedad. En pacientes con AR puede verse un solo brote agudo de artritis que remite espontáneamente o en el otro extremo se colocan pacientes con enfermedad de curso rápido, que en menos de 6 meses los invalida y con complicaciones graves que ponen en peligro su vida (70). Unido a esto existe la gran diversidad de fármacos que se emplean en su tratamiento. Debido a ello, desde la década de los treinta se han realizado avances importantes en la creación de diversos instrumentos clínicos de medición con el fin de registrar el impacto de la AR y su tratamiento en el individuo. Con estos instrumentos se ha conseguido detectar cambios en el estado de pacientes con AR a través del tiempo, estratificar pacientes con fines pronósticos y evaluar desenlaces específicos en los ensayos clínicos controlados (71). Dentro de estos instrumentos destaca el cuestionario de evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés: Health Assesment Questionarie). Este instrumento es un cuestionario que se entrega por escrito al

paciente para que lo conteste. Fue creado en la Universidad de Stanford, sus cualidades como instrumento de medición (propósito, comprensión, reproducibilidad, precisión, sensibilidad al cambio, sentido biológico) están probadas (72) y ha sido validado en población con AR del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, recientemente (63). El cuestionario [APÉNDICE IV] interroga en las últimas 2 semanas del paciente las siguientes esferas:

1. Capacidad para vestirse
2. Capacidad para levantarse
3. Capacidad para comer
4. Capacidad para caminar
5. Capacidad para efectuar higiene personal
6. Capacidad de alcance
7. Prensión
8. Actividad física y manual
9. Vida sexual.

4.5.3. VALORACIÓN DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD. Disease Activity Score (DAS). Este índice es un instrumento cuyos elementos fueron seleccionados a través de procedimientos estadísticos. En un estudio prospectivo de 3 años de duración se investigaron en 113 pacientes con AR recién diagnosticada las variables clínicas y de laboratorio que mejor permitían juzgar la actividad clínica de la enfermedad. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de "alta" y "baja" actividad, basándose en las decisiones de los especialistas sobre el tratamiento con DMARD

(73). Para reducir el gran número de variables analizadas se efectuó un análisis factorial que demostró la existencia de 4 factores principales: 1) variables hematológicas de inflamación (VSG, plaquetas, hemoglobina, proteína C reactiva y Factor reumatoide); 2) Variables de examen articular (índice de Ritchie, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones hinchadas); 3) síntomas (dolor, estado general de salud, rigidez matutina) y 4) fuerza de prensión. Mediante análisis discriminativo se valoró la contribución de cada una de estas variables en la actividad de la enfermedad de acuerdo a la valoración por el reumatólogo tratante. Finalmente, con base en éstos hallazgos propusieron el nomograma del APÉNDICE VII cuya ventaja es la de ser sencillo de aplicar pues evalúa el índice articular de Ritchie, el número de articulaciones hinchadas, la velocidad de sedimentación globular y el estado de salud (74). La calificación del DAS va de 0.4 para la ausencia de actividad hasta 11 para la actividad máxima. Este instrumento ha probado ser consistente y discriminativo en pacientes europeos (75).

4.5.4 MEDICIÓN DE TOXICIDAD: El índice de toxicidad de fármacos empleados en ensayos clínicos controlados es un instrumento que consta de 52 preguntas que interrogan a cerca de la presencia de reacciones adversas en diversos niveles (piel, síntomas generales, órganos de los sentidos, musculoesquelético, psicológico, etc.). Las respuestas a cada pregunta se dan en una escala de 0 (ausencia del síntoma) a 3 (síntoma intolerable), que al final puede dar una calificación de 0 a 156 puntos, tiene la

ventaja de poder establecer la magnitud de la reacción adversa con el fin de comparar la reacción en enfermos sometidos al empleo crónico de medicamentos, como sujetos con AR (65) [APÉNDICE VIII]. El instrumento para medir toxicidad de la Organización Mundial de la Salud, se emplea mundialmente para identificar toxicidad grave en ensayos clínicos controlados. Explora signos y síntomas hematológicos, gastrointestinales, renales-vesicales, pulmonares, cutáneo, cardiovascular, neurológico y reacciones de hipersensibilidad, fiebre e infecciones. Un puntaje de 3 o más indica toxicidad grave que amerita suspensión del tratamiento [APÉNDICE IX].

4.5.5 ANALISIS DE COSTOS. La atención médica incluyó: a) consultas de reumatología, b) radiografías, y c) exámenes de sangre y orina. Los datos detallados de estos estudios se encuentran en el apartado 4.5. Para cada paciente y de cada uno de los servicios prestados por el hospital, se calculó el costo en nivel 6 de la clasificación hospitalaria vigente al 06 de junio de 1998. Esto debido a que la clasificación 6 es la que se apegó con mayor certeza al costo promedio de la atención médica en el medio extra hospitalario, ya que constituye el costo real \pm 20%.

El costo por medicamentos incluyó los siguientes rubros: A) analgésicos: acetaminofen, dipirona, clonixinato de lisina y dextropropoxifeno. B) AINEs: indometacina, diclofenaco, naproxeno, ácido acetilsalicílico, sulindaco, ibuprofen, ketorolaco y tolmentin. C) Agentes de segunda línea: metotrexate, azulfidina, d-penicilamina, cloroquina, ciclofosfamida,

minociclina y azatioprina. D) Esteroides: prednisona o algún otro tipo de esteroide. Para calcular el costo generado por los fármacos, se obtuvo la cantidad consumida por el paciente de cada medicamento. Posteriormente se calculó el costo por miligramo promediando el precio a la venta de cada fármaco en 3 establecimientos comerciales localizados en diferentes zonas de la Ciudad de México. Se multiplicó la cantidad (mg durante el año) por costo en mg y se sumaron los costos para obtener un total de costo por medicamentos. Todo esto se hizo para cada enfermo, finalmente se sumó lo gastado por todos los pacientes para tener un costo total final.

Otros costos directos. Se construyó un listado con la respuesta a la pregunta abierta sobre los rubros de costos directos no considerados, en los que invirtió más un paciente al venir al laboratorio y a la consulta. Estas preguntas se hicieron a 3 médicos y a 10 de los enfermos con AR incluidos en el estudio. Con base en dicho listado, se construyó un cuestionario [APÉNDICE X], que incluyó todos los gastos indirectos de los enfermos, mencionados en la primera fase y sus respectivos costos. Este instrumento se aplicó a 30 de los 90 enfermos, que fueron seleccionados al azar. De igual modo que para los rubros anteriores, se calculó el costo individual (por paciente), que se multiplicó por el número de veces que el enfermo asistió al hospital durante el seguimiento, tanto al laboratorio como a la consulta. Cabe comentar que en el Instituto se acostumbra citar a cada enfermo un día al laboratorio y a la semana siguiente a la consulta, de tal modo que tiene que acudir dos veces. Así se

generó el costo individual durante el año de seguimiento. Posteriormente se sumaron los costos tomando en consideración los valores mínimo, mediano y el máximo de los 30 enfermos. Se calculó el costo individual (dividiendo estos valores entre 30) y se multiplicó por 90, para obtener el costo total aproximado mínimo, mediano y máximo de los 90 enfermos.

No se hizo análisis de costos indirectos ni de costos intangibles, debido a la dificultad para estimarlos en nuestra población.

Análisis de costo-utilidad. Una vez obtenido los costos directos, se hizo el cálculo por unidad de calidad de vida ajustado por tiempo, tomando las utilidades en salud, y la suma de los costos aproximados totales menor, promedio y mayor, como se detalla en los puntos 7 y 8.

4.5.6 MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA. Esta se hizo con el índice de utilidades en salud, mediante la técnica del termómetro. Consiste en poner un termómetro o escala visual análoga vertical que va del 0 en donde se anota el mejor estado de salud imaginable, al 100, donde está el peor estado de salud imaginable. Se le dieron a cada paciente 4 tarjetas con los nombres y la descripción de pacientes con AR que se encuentran bien, regular, mal y muy mal. El paciente acomodó las tarjetas en el termómetro y finalmente se le pidió que se situara en un punto. Esta calificación fue la medida de Utilidad en Salud [APÉNDICE X] (50, 51, 66).

4.6. SEGUIMIENTO.

La duración del ensayo fue de 52 semanas. Los pacientes se evaluaron cada 5 semanas las primeras 3 visitas y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 52; de tal modo que acudieron a 8 consultas subsecuentes. El médico tratante estuvo disponible siempre en caso de que los pacientes requirieran atención extra. Cada paciente fue evaluado una vez más a las 4 semanas de haber suspendido el tratamiento (semana 56).

En cada evaluación se midieron las variables mencionados en el apartado 4.4.3 de la manera consignada [APÉNDICE XIV].

Durante el seguimiento, los DMARDS, tanto tipo y dosis fueron modificados de acuerdo con el juicio del médico tratante. La dosis de esteroide nunca fue mayor al equivalente de 15 mg de prednisona al día.

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este protocolo fue puesto a consideración, revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Humanos del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (clave 455).

De acuerdo a ello, a cada paciente se le explicó de manera detallada en que consistió la investigación, los riesgos y beneficios de la misma y se obtuvo su consentimiento informado por escrito [APÉNDICE IV].

Se hizo hincapié en que cada paciente tenía total libertad para participar, sin que su negativa o retiro afectara su atención habitual.

Los resultados de la investigación fueron y serán usados en

4.6. SEGUIMIENTO.

La duración del ensayo fue de 52 semanas. Los pacientes se evaluaron cada 5 semanas las primeras 3 visitas y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 52; de tal modo que acudieron a 8 consultas subsecuentes. El médico tratante estuvo disponible siempre en caso de que los pacientes requirieran atención extra. Cada paciente fue evaluado una vez más a las 4 semanas de haber suspendido el tratamiento (semana 56).

En cada evaluación se midieron las variables mencionados en el apartado 4.4.3 de la manera consignada [APÉNDICE XIV].

Durante el seguimiento, los DMARDS, tanto tipo y dosis fueron modificados de acuerdo con el juicio del médico tratante. La dosis de esteroide nunca fue mayor al equivalente de 15 mg de prednisona al día.

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este protocolo fue puesto a consideración, revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Humanos del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (clave 455).

De acuerdo a ello, a cada paciente se le explicó de manera detallada en que consistió la investigación, los riesgos y beneficios de la misma y se obtuvo su consentimiento informado por escrito [APÉNDICE IV].

Se hizo hincapié en que cada paciente tenía total libertad para participar, sin que su negativa o retiro afectara su atención habitual.

Los resultados de la investigación fueron y serán usados en

forma confidencial y únicamente para fines del ensayo.

Los pacientes no recibieron ningún tipo de remuneración económica por su participación.

Una vez concluido el estudio, la Institución no aportó ninguno de los medicamentos.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Fue triple ciego, con intención de tratar.

Se realizó análisis de eficacia y de intento de tratamiento intra e intergrupo con Chi cuadrada para variables categóricas y con t pareada o independiente para variables continuas.

Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$, de dos colas. En los casos de comparaciones múltiples se hizo corrección con el método de Bonferroni.

Se llevó una descripción adecuada de todas las causas de abandono de tratamiento en ambos grupos. Se describieron los principales eventos adversos y la gravedad de ellos.

Se analizaron los factores que predicen una respuesta adecuada en ambos grupos, considerada éstas como porcentaje de cambio ≥ 20 en 5 o más variables del OMERACT.

El análisis de costos se hizo descriptivo.

forma confidencial y únicamente para fines del ensayo.

Los pacientes no recibieron ningún tipo de remuneración económica por su participación.

Una vez concluido el estudio, la Institución no aportó ninguno de los medicamentos.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Fue triple ciego, con intención de tratar.

Se realizó análisis de eficacia y de intento de tratamiento intra e intergrupo con Chi cuadrada para variables categóricas y con t pareada o independiente para variables continuas.

Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$, de dos colas. En los casos de comparaciones múltiples se hizo corrección con el método de Bonferroni.

Se llevó una descripción adecuada de todas las causas de abandono de tratamiento en ambos grupos. Se describieron los principales eventos adversos y la gravedad de ellos.

Se analizaron los factores que predicen una respuesta adecuada en ambos grupos, considerada éstas como porcentaje de cambio ≥ 20 en 5 o más variables del OMERACT.

El análisis de costos se hizo descriptivo.

VII. RESULTADOS

La captura de los pacientes se inició el 15 de enero de 1996 y se concluyó el 15 de agosto de 1996, con una frecuencia de ingreso de 3 pacientes a la semana.

Filtro de referencia. Se evaluaron 670 pacientes con artritis reumatoide, de ellos, la mayoría se encontraron sin actividad de la enfermedad (n = 488, 73%) y únicamente 182 (27%) tenían los criterios de elegibilidad. Noventa pacientes (13%) se ingresaron al protocolo. Se excluyeron 22 (3%) pacientes analfabetas; 20 (3%) pacientes que entraron a otro ensayo clínico; 18 (2.7%) que habían modificado el tratamiento en los 3 meses previos; 12 (1.7%) por falta de apego durante el seguimiento en el INNSZ; 10 (1.5%) por ser foráneos y sin posibilidades de asistir a las consultas de seguimiento; 6 (0.6%) por diversas causas médicas que los hacían candidatos no aptos (2 con fibrosis pulmonar avanzada, 2 con polineuropatía y un caso de cada uno con cáncer de mama y celulitis grave tributaria de tratamiento intravenoso) y 4 enfermos no quisieron participar en el ensayo clínico controlado (0.5%).

1. Características de los pacientes.

Las variables sociodemográficas se muestran en la tabla 1. Se incluyó una muestra de pacientes con AR en la 5ª década de la vida, predominantemente de sexo femenino, con primaria completa, casados y con un ingreso familiar mensual promedio de \$1,315.80. La determinación de factor reumatoide fue mayor de 30 U (cifra

considerada como positiva) en 95% de los pacientes. En promedio habían transcurrido 3 años desde la fecha en que se registró el primer síntoma de la AR hasta el momento en que los pacientes ingresaron al hospital. No obstante 12 pacientes acudieron durante los primeros 2 meses de evolución de la enfermedad. Ochenta y siete pacientes (96.6%) se encontraron en clase funcional II o III de Steinbroker. La enfermedad ácido péptica fue la comorbilidad registrada con mayor frecuencia, clasificada así por la presencia de síntomas característicos (tabla 2). La tabla 3 señala las variables clinimétricas principales medidas en la evaluación basal de los enfermos. Los datos muestran que tenían actividad de la artritis y es posible apreciar la distribución no Gaussiana de la mayoría de las mediciones efectuadas. Las variables de laboratorio se resumen en la tabla 4. Se notó una tendencia a la anemia, trombocitosis, incremento en la VSG e hipoalbuminemia. En más de la mitad de los pacientes estas variables se encontraron dentro de los valores considerados como normales.

Tratamiento. En las gráficas 1 a 4 se resume el tratamiento que recibían los pacientes al momento de ingresar al estudio. a) Analgésicos: 45 pacientes (50%) tomaban acetaminofen, dipirona, dextropropoxifeno o lisina (gráfica 1). b) AINEs: la mayoría de los pacientes tomaba uno de ellos ($n = 74$, 82.2%), La indometacina, el diclofenaco, el naproxeno, el sulindaco y el piroxicam se consumieron mayor número de veces (gráfica 2). Solo 10 pácientes (11.1%) tomaban dos AINEs. Las combinaciones fueron indometacina más ácido acetilsalicílico (3), naproxeno (2) o

diclofenaco (2) y un caso de cada uno para diclofenaco más ácido acetilsalicílico, diclofenaco más naproxeno, e indometacina más fenilbutazona. c) DMARD: 44 pacientes (48.8%) recibían uno o más antirreumáticos de segunda línea. El que se consumió más frecuentemente fue metotrexate, seguido por cloroquina (gráfica 3). De estos 44 casos, 23 recibían dos fármacos. La combinación más común fue la de metotrexate más cloroquina ($n = 18$, 78.2%) y un caso de cada uno para metotrexate más D-penicilamina, azatioprina, azulfidina, ciclofosfamida o minociclina. Tres pacientes tomaban tres DMARD: metotrexate, cloroquina y D-penicilamina. d) Esteroides: En 25 pacientes se registró la ingesta de algún tipo de esteroide. La dosis equivalente de prednisona fue de 5 mg en la mayoría de los casos (gráfica 4).

Seguimiento. Se notó mejoría en las principales variables clinimétricas de desenlace. En todas ellas se notó mejoría significativa al comparar la evaluación basal vs la 7ª visita de seguimiento; para la EVA de salud general del paciente (gráfica 5), la EVA de salud general del médico (gráfica 6), EVA de dolor articular (gráfica 7), la cuenta de articulaciones inflamadas (gráfica 8), la cuenta de articulaciones dolorosas (gráfica 9), el índice articular de Ritchie, la medición de capacidad funcional -HAQ- (gráfica 10), la medición de calidad de vida -Utilidades en salud- (gráfica 11) y la actividad de la enfermedad -DAS- (gráfica 12), el valor de p fue <0.0001 (prueba de rangos asignados de Wilcoxon, corregida por Bonferroni). Como se ilustra en las gráficas 5 a 12, la mejoría fue significativa sobre todo durante los primeros tres meses de seguimiento, y posteriormente

se mantuvo, sin significancia estadística. En la gráfica 13 se nota que la velocidad de sedimentación globular tuvo una tendencia a disminuir que no fue estadísticamente significativa. Se consiguió un descenso en el número de enfermos sin analgésicos al comparar la visita basal (en la que n=45, 50% de los enfermos recibían algún analgésico) contra la 1ª visita de seguimiento en la que solo n=38, 43% los consumió, ($p < 0.0001$ χ^2 de Pearson con corrección de Bonferroni), gráfica 14. En cuanto al empleo de AINES, los resultados se muestran en la gráfica 15. Se apreció un incremento en la ingesta de AINES que fue significativa al comparar la 1ª (88%) vs la 7ª visita (94%), 0.006 χ^2 de Pearson con corrección de Bonferroni. También hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el empleo de al menos un DMARD, entre la visita basal y la 1ª y la visita basal y la 7ª, $p < 0.0001$, gráfica 16. En los esteroides, el único cambio fue el empleo de prednisona y deflazacort en lugar de otros esteroides sintéticos, pero no se registró una disminución significativa en el empleo de los mismos, gráfica 17.

Desenlace. Al definir como éxito $\geq 20\%$ de mejoría en al menos 5 de las variables clinimétricas del OMERACT, se encontraron 58 éxitos (66%).

Apego al seguimiento. Dos (2.2%) pacientes acudieron únicamente a la evaluación basal, se efectuó una visita domiciliaria y no se consiguió localizarlas, por tanto fueron excluidas del estudio. Cuatro (4.4%) enfermas fueron eliminadas en la primera visita de seguimiento, otra en la segunda, tres (3.3%) en la quinta visita, y 4 (4.4%) en la sexta, y uno en la

séptima, para un total de 15 (16.6%) pacientes perdidos de seguimiento. Las causas de pérdida de seguimiento fueron embarazo (1), politrauma (1), vasculitis leucocitoclástica (1), muerte por neumonía más síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (1), el resto (n=11, 11.25%) por falta de apego. Las causas de falta de apego fueron astenia (1), estreñimiento con flatulencia (2), síndrome disúrico (1), urticaria (1), pirosis (1), náusea con vómito (1), diarrea (1) y dispepsia no ulcerosa y no precisadas (2).

Reacciones adversas. El porcentaje de reacciones adversas fue de 32%, 30%, 18%, 12%, 11%, 16% y 11% para la 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª y 7ª visitas subsecuentes, respectivamente. Se observó una tendencia a presentar menor número de reacciones adversas en las últimas visitas de seguimiento, $p=0.0003$. Las principales reacciones adversas registradas fueron: 12.5% con (diarrea autolimitada); 7% con (náusea), 5% con (pirosis), 3% con (urticaria), 2% con (vómito) y un caso con (diarrea, náusea y vómito).

2. Características de los pacientes tratados con AG30 y del grupo con placebo.

Excepto por la edad y el género, el grupo con AG30 y el grupo placebo fueron similares en características demográficas y de la AR (tabla 5), mediciones clinimétricas (tabla 6) y en las variables de laboratorio (tabla 7). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de tratamiento inicial

y subsecuente con analgésicos (gráfica 18), AINEs (gráfica 19), DMARD (gráfica 20) ni esteroides (gráfica 21). No hubo ninguna diferencia en las mediciones de EVA de salud general del paciente, EVA de salud general del médico, EVA de dolor, cuenta de articulaciones inflamadas, cuenta de articulaciones dolorosas, índice articular de Ritchie, el HAQ, el DAS, la medición de utilidades en salud ni la velocidad de sedimentación globular entre el grupo tratado con AG30 y el grupo con placebo, durante las 7 evaluaciones en el año de seguimiento (Gráficas 22 a 30).

No hubo diferencias entre empleo y dosis promedio de ninguno de los fármacos usados, es decir, analgésicos, AINE, DMARD, ni esteroides, entre los grupos.

Desenlace. El porcentaje de éxitos fue similar en ambos grupos, tomando en cuenta una mejoría $>20\%$ en 5 o más variables del OMERACT, se encontraron 28 (63%) éxitos en casos vs 30 (68%) en los controles, $p=0.7$.

Apego a las consultas. Del grupo con AG30 37 (82%) enfermos completaron las 8 visitas, mientras que del grupo placebo lo hicieron 38 (84%), $p=0.4$. Las pérdidas de los pacientes del grupo con AG30 ocurrieron en las visitas 1 ($n=1$, 2.2%), 2 ($n=1$, 2.2%), 3 ($n=1$, 2.2%), y 8 ($n=5$, 17.7%), mientras que para el grupo placebo fueron en las visitas 1 ($n=1$, 2.2%), 2 ($n=2$, 4.4%), 3 ($n=1$, 2.2%), 6 ($n=2$, 4.4%) y 7 ($n=1$, 2.2%). El apego a los AG30 fue en promedio de 90% y al placebo de 95%, $p=0.1$, medido por la cuenta de cápsulas consumidas. Existió una tendencia a que el promedio del porcentaje de apego disminuyera en ambos grupos por igual en proporción directa con el número de visitas, sin

significancia estadística.

No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia y tipo de reacciones adversas a los AG30 vs el placebo, el porcentaje de reacciones adversas fue de 25 vs 39, $p=0.5$; 30 vs 29%, $p=0.9$; 21 vs 15%, $p=0.07$; 17 vs 7, $p=0.08$; 10 vs 12, $p=0.8$; 19 vs 13, $p=0.3$, para la 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª y 7ª visitas subsecuentes (p = prueba exacta de Fisher).

De los hallazgos interesantes encontrados en la cohorte, merecen el comentario las fracturas y las infecciones. Se encontraron 9 (10%) fracturas, cinco de las cuales fueron secundarias a traumatismos mínimos, en un tiempo poblacional de 29001 días. De tal modo que la incidencia acumulada fue de 12 fracturas por 100 años/paciente. Este evento ocurrió en 2 pacientes del grupo con AG30 y en 7 del grupo con placebo ($p=0.07$). Se registraron 9 infecciones graves, que requirieron hospitalización. Dos neumonías, una de las cuales fue causa de defunción de la enferma; una sepsis abdominal, una bacteremia primaria, una celulitis y una osteomielitis. Estas infecciones se distribuyeron por igual en el grupo tratado y en el de placebo $p=0.08$.

3. Reproducibilidad.

Las principales mediciones clinimétricas tuvieron una reproducibilidad de buena a moderada, tomando en cuenta diversos índices clinimétricos que miden acuerdo. La reproducibilidad varió de 0.83 para el índice de actividad de Ritchie hasta 0.45

para la evaluación del dolor, gráfica 31.

4. Análisis de subgrupos.

Se efectuó un análisis intentando conocer los factores que predijeron éxito. Se encontró que las variables de inicio asociadas con éxito fueron: la cuenta de articulaciones inflamadas (en los éxitos mediana = 20, límites 6-42; en los fracasos 16, 9-34, respectivamente) $p=0.01$; y el HAQ (en los éxitos 1.24, 0.4-2.6 y en los fracasos 1.15, 0.1-3, respectivamente) $p = 0.03$. No hubo diferencias estadísticamente significativas para la edad, el género, la escolaridad o el apego, ni alguna otra variable de tratamiento (empleo de cualquier fármaco ni dosis de fármacos).

5. Análisis de costos.

Durante el año de seguimiento de los 90 enfermos, el costo total fue de \$918,121.73 MN. Los costos directos representaron el 80% del total gastado, siendo la mayoría producto de exámenes de laboratorio (66%). Los otros costos constituyeron el 22% del total gastado (tabla 8).

Los costos directos generados por los 90 pacientes durante el año de seguimiento fueron de \$ 712,843.70. Sesenta y cuatro por ciento correspondieron al costo de la atención médica (\$460,060.00) y 35.5% al costo de los medicamentos (\$252,783.70).

A. Costo por atención médica (tabla 9): El rubro que generó más costo por atención médica fue el de los exámenes de laboratorio (66%). De todos los estudios de sangre y orina, los pacientes gastaron más en las pruebas de función hepática. En cuanto a consultas, en donde se generó el 17% del costo por atención, 90 pacientes acudieron a 7.4 consultas en promedio (mediana 8 consultas, límite mínimo 1 consulta, máximo 8). La consulta de especialidad cuesta \$ 121.00, de tal modo que cada paciente pagó de \$121.00 a \$968.00 por las consultas (mediana \$968.00), al sumar el costo por paciente, el monto de costo por todas las consultas de reumatología fue de \$80,560.00. Finalmente, las radiografías representaron el 16% del costo de la atención médica, solo un punto porcentual abajo del costo de las consultas.

B. Costo por medicamentos (tabla 10): Los medicamentos en los que los enfermos gastaron más fueron los AINEs, por los que pagaron la mitad del costo correspondiente a fármacos. El monto más alto fue para el consumo de diclofenaco y sulindaco y los más bajos para el piroxicam y el ácido acetil-salicílico. El 25% del costo por medicamentos fue para los DMARD. De ellos el costo mayor fue para azatioprina y minociclina y el menor para cloroquina y metotrexate. Los AG3-O/placebo representaron el 13% del costo por medicamentos; y para los esteroides y los analgésicos el porcentaje fue 5% y 4%, respectivamente.

C. Otros costos directos: Costos directos individuales por consulta: Se encontró que todos los pacientes acudieron a sus citas en transporte público. El costo del transporte para cada

sujeto varió de \$4.00 a \$462.00, con una mediana de \$17.00, promedio de \$67.86 y desviación estándar de \$117.09. Dieciséis (58%) pacientes consumieron algún tipo de alimento al salir del laboratorio o mientras esperaban la consulta de reumatología. El costo por alimentos fue de \$5.00 a \$30.00, con una mediana de \$12.50, promedio de \$13.62 y desviación estándar de \$6.29. Ocho (27%) pacientes dejaron de trabajar por venir a la consulta, las horas de trabajo perdidas por paciente fueron de 5 a 8, con una mediana de 8, promedio de 7.2 y desviación estándar de 1.3 horas; el costo por horas de trabajo perdidas fue de \$0.00 a \$100.00, con una mediana de \$15.00, promedio de \$28.75 y desviación estándar de \$36.4. Únicamente 14 (47%) pacientes necesitaron de algún acompañante para acudir a la consulta, el costo extra por cada acompañante fue de \$0.00 a \$378.00, con una mediana de \$33.00, promedio de \$94.85 y desviación estándar de \$123.78. Solo una paciente pagó por el cuidado de sus hijos mientras estaba en consulta, el costo fue de \$15.00. Los costos directos individuales por paciente fueron de \$38.5 (mediana) con límites de \$ 4.00 a \$ 1056.00. Cabe hacer mención que en el hospital se cita a los pacientes un día al laboratorio y a la semana siguiente a la consulta. Dos enfermos pagaron hospedaje ya que permanecieron en la ciudad en el lapso entre el laboratorio y consulta, el costo fue de \$270.00 y \$400.00, respectivamente. De los 30 enfermos seleccionados al azar a quienes se les hizo el análisis de otros costos directos, cada uno acudió al hospital, ya sea al laboratorio y a la consulta un total de 18 veces (mediana) durante el año de seguimiento, con límites inferior de

4 y superior de 18 (tabla 11).

Otros costos directos individuales por el total de consultas asistidas: Este surgió de multiplicar los costos indirectos generados cada vez que el enfermo acudió al hospital por el número de veces que vino (tabla 11). El total de costos indirectos así considerados varió de \$ 72.00 a \$ 19,008.00, con una mediana de \$ 681.00.

Para calcular el costo total aproximado, se empleó el valor mínimo, mediano y máximo de la suma de costos indirectos y se multiplicó por los 90 pacientes, de este modo se generó un estimado de costos indirectos totales para los 90 pacientes (tabla 12). Es interesante señalar que los apartados que generaron más costos indirectos fueron los de transporte y pago por compañía. Mientras que los costos generados por horas de trabajo perdidas, alimentos y hospedaje fueron menores al 10%.

Análisis de costo utilidad.

Dado que el porcentaje de éxitos fue igual para los dos tratamientos, no se construyeron árboles de decisiones para el cálculo de costo-utilidad. Durante el seguimiento, los pacientes mejoraron 15 unidades en la escala de calidad de vida. La medición basal de utilidades fue: mediana 65, promedio 58.7, DE = 17.3, y límites de 0 a 90; y la medición final fue de 80, 76.7, 12.6, y 40-100, respectivamente. De tal modo que a cada paciente en promedio le costó \$10,201.35 mejorar 15 unidades de calidad de vida/año.

VIII. DISCUSIÓN:

Este ensayo clínico controlado contempla más de 3 años de trabajo del grupo de investigadores.

No se encontraron diferencias clínicas ni estadísticas entre el grupo de enfermos con AG30 y el grupo con placebo, considerando los criterios de éxito establecidos a priori. Esto ya se ha señalado en diversas publicaciones sobre el tema. Los ensayos clínicos que evalúan el efecto de los AG30 en enfermos con AR y que tienen un diseño experimental sólido, son los de Kjeldsen-Kragh y colaboradores (76), Nielsen y colaboradores (77), Kremer y colaboradores (40, 46, 78), Cleland y colaboradores (79) y aun un meta-análisis efectuado por Fortin y col (41). En ellos se comparó la eficacia o eficiencia de los AG30 contra placebo o AINEs en pacientes con tratamiento antirreumático convencional y ninguno encontró diferencias clínicas ni estadísticamente significativas medidas como mejoría de al menos 20% en cinco o más de las variables contempladas en el OMERACT. Sin embargo, en todos se encontraron diferencias en alguna de las variables de desenlace evaluadas, predominantemente la cuenta de articulaciones dolorosas o hinchadas. Estas diferencias pueden señalarse como diferencias inferiores al mínimo esperado de mejoría, de acuerdo con las variables de desenlace empleadas en ensayos clínicos controlados en enfermos con AR. Mas aun, estas diferencias marginales, podrían ser producto de comparaciones múltiples y en la mayoría de los estudios no se señala si se efectuó una corrección del error alfa para este tipo de comparaciones. Por otro lado, el poder en

estudios parece ser insuficiente para descartar un error beta.

En este ensayo, se corrigió para comparaciones múltiples, y la ausencia de diferencias podría explicarse por falta de poder estadístico. Al término del ensayo, los grupos consistieron de 37 y 38 pacientes. Las pérdidas de seguimiento en cada grupo fueron menores a lo esperado en la estimación inicial (30% de pérdidas estimadas vs 18% y 16% de pérdidas reales para el grupo tratado y placebo, respectivamente). Si se emplea la variable seleccionada para el cálculo del tamaño de la muestra, es decir, la evaluación global de salud por el paciente, el número final de pacientes (n=75), y despejamos la fórmula empleada para el cálculo del tamaño de la muestra, buscando en la tabla de distribución de probabilidad de la distribución normal (80), el poder para encontrar una diferencia de al menos 20% en esta variable fue de 86%. Para las variables incluidas en la definición de éxito: cuenta de articulaciones inflamadas, cuenta de articulaciones dolorosas, evaluación global de salud por el paciente, escala visual análoga de dolor, función medida mediante el HAQ y VSG, el poder fue de 96%, 97%, 90%, 91%, 50% y 95%, respectivamente. Con excepción del HAQ, el poder estadístico para detectar una diferencia cuando realmente existe, fue mayor al 80%. Por ello, más que falta de poder, la hipótesis nula fue aceptada debido a falta de diferencias reales atribuibles a los ácidos grasos.

Otros autores postulan que los AG30 pueden permitir una disminución en el consumo de AINE a largo plazo. Nosotros no encontramos diferencias clínica ni estadísticamente significativas en el consumo de ninguno de los medicamentos (analgésicos, AINEs,

DMARD o esteroides) entre los grupos ni al inicio ni en las evaluaciones subsecuentes durante el año de seguimiento.

La falta de diferencias pudiera explicarse por un efecto farmacológico del placebo. En la revisión efectuada de la literatura mundial, se considera al aceite de semilla de girasol como una sustancia inerte, esta fue la razón por la que se escogió al aceite de semilla de girasol como placebo, y por la que se descarta esta posibilidad.

Resulta interesante que en las poblaciones donde se ha encontrado un efecto anti-inflamatorio de los AG30 es en poblaciones nórdicas, en las que el consumo diario del aceite es elevado, en promedio 20% del consumo diario de grasas. En los pacientes se encontró que el consumo diario es menor al 3%. De tal modo, que la ausencia de diferencias en favor de los AG30, podrían deberse a que no se alcanzó la dosis adecuada.

La muestra fue muy heterogénea y que al inicio, los grupos fueron diferentes en términos de edad y sexo. Siendo en promedio 10 años más viejos y con mayor cantidad de varones el grupo tratado con placebo, $p=0.001$ y 0.04 , sin diferencias en el resto de las variables evaluadas. No es posible encontrar una explicación para estas diferencias. Probablemente se deba a que la ley de probabilidad se cumple conforme se incrementa el tamaño de la muestra, nuestro estudio incluyó un número relativamente bajo de enfermos reclutados y la selección de los mismos dependió de un muestreo no probabilístico (selección de enfermos no consecutivos), con selección aleatoria posterior en bloques de cuatro. De cualquier modo, la diferencia en la edad se dirige en

contra de la hipótesis nula, ya que el pronóstico en AR es peor en edades extremas (1-5). Mientras que para el género, la diferencia va en favor de la hipótesis nula, ya que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico en la enfermedad (1-5). Ambas variables se ajustaron en el análisis estadístico, mediante análisis de subgrupos y análisis de factores que predicen éxito y no se encontró que la edad ni el género se asociaran con diferencias clínicas ni estadísticamente significativas.

Los factores que predijeron éxito fueron la cuenta de articulaciones inflamadas y el estado funcional de la enfermedad medido con el HAQ. Los pacientes que tuvieron éxito se encontraron con mayor número de articulaciones inflamadas y en peor estado funcional al ingreso al estudio, de tal modo que en estas variables se pudo inducir mayor cambio con el inicio del tratamiento y del seguimiento adecuados y con apego a ambos. Esto se ha descrito en otros ensayos clínicos controlados en enfermos con AR.

Las mediciones clinimétricas fueron reproducibles en este estudio, estos datos ya fueron publicados (81).

En un país como el nuestro, en crisis económica desde hace 30 años, es relevante este tipo de análisis a fin de que los médicos, particularmente los reumatólogos normen su conducta terapéutica y reduzcan los costos de los enfermos. Esto se traducirá en un mejor apego al tratamiento y probablemente un mejor desenlace.

Se notó que un paciente tiene que gastar aproximadamente

\$10,000.00 al año en la atención del padecimiento, para lograr una mejoría de 15 unidades en calidad de vida. Esta cifra representa \$833.33 pesos mensuales en costos directos, que esta cantidad es el 80% del ingreso familiar mensual (el promedio y la mediana de ingreso familiar mensual en nuestros enfermos fue de \$1000.00 pesos). Estos datos son alarmantes, si consideramos que en este ensayo clínico controlado, los costos reales fueron subestimados por diversas razones, destacan: solo se calcularon los costos directos, dada la dificultad para hacer las estimaciones. Algunos otros costos directos como prótesis, férulas, tratamientos con fisioterapia, y más aun, los costos indirectos, que pueden representar del 13% al 56% en enfermos con AR (82), no fueron calculados. Los costos indirectos son lo que el paciente paga o pierde por productividad o actividades que dejan de efectuarse, debido a la incapacidad (53, 83).

Al diseccionar los costos, es importante señalar que en lo que más gastaron los enfermos fue en estudios de laboratorio y gabinete; seguidos del costo por fármacos, pago por consultas, y finalmente otros costos directos. Si uno elimina los estudios de laboratorio que podrían no ser rutinarios, es decir, el perfil de lípidos y las pruebas de función hepática completas, lo que colocaría los costos en un contexto más cercano al real, el costo promedio por paciente se reduce un 21%, y el costo anual por paciente queda en \$8059.05 pesos (intervalo de confianza al 95% de 6886.93 a 10,394.93), es decir, casi \$700.00 pesos mensuales en promedio, por paciente. Con estos datos, excluyendo los costos por pruebas de función hepática y perfil de lípidos, los costos

directos calculados en dólares americanos de 1998 fueron de \$ 793.99 por paciente. Con el fin de comparar los resultados con otras poblaciones, se efectuó la transformación de pesos a US DLS, en el equivalente de junio de 1998. El total de dinero gastado por todos los enfermos y su respectivo porcentaje fue de US DLS \$24,904.79 (35%) en medicamentos, US DLS \$ 20,224.43 (28%) en otros costos directos, US DLS \$18,417.14 (26%) en estudios de laboratorio y gabinete y US DLS \$ 7,939.50 (11%) en consultas, para un total de US DLS \$71,485.88. No obstante que las comparaciones entre costos son difíciles por la escasa información, las diferencias metodológicas y las fluctuaciones de la moneda, Un estudio de costos en 50 enfermos con AR, en clase funcional III, en EU mostró que dichos rubros representan en costo individual promedio: estudios de laboratorio y gabinete \$195.00 US DLS de 1977 (29.8%), consultas \$189.00 US DLS de 1977 (29%), fármacos \$169.00 (25.9%), aparatos ortopédicos \$68.00 (10.4%), y consultas a otras subespecialidades \$31.00 (4.8%) (84). Yelin y colaboradores analizaron los costos de 97 enfermos con AR, atendidos durante un año en EU, y encontraron que los costos se dividieron en: hospitalizaciones \$207.00 US DLS de 1984 (36%), consultas de reumatología \$207.00 (30%), medicamentos \$147.24 (21%), y otros que incluyó aparatos ortopédicos, cuidados especiales de enfermería, etc. \$84.00 (13%), con un total por paciente de \$683.00 US DLS de 1984 (85). Lo relevante de estos estudios es que en poblaciones de enfermos con AR de países desarrollados, los fármacos, las consultas al reumatólogo y los exámenes de laboratorio, representan cifras porcentuales

similares; y los costos se incrementan debido a gastos en aparatos ortopédicos y cuidados especiales de enfermería, que llegan a representar hasta el 30%; otro punto es que en dichas poblaciones, los costos por hospitalización, no evaluados en este análisis, son casi el triple del total de los costos directos en pacientes ambulatorios, sobre todo cuando el motivo de hospitalización es cirugía ortopédica, concretamente la colocación de prótesis. Cabe señalar que en todos los estudios, los costos tuvieron un incremento directamente proporcional con la clase funcional y la duración de la enfermedad, es decir, a peor estado funcional y mayor tiempo de evolución, mayor costo (86-88). En pacientes mexicanos con AR, se publicó un estudio en donde se construyeron diferentes modelos de costos en enfermos con AR leve, moderada y grave, y se calcularon solo algunos costos directos, el costo anual varió de \$228.00 a \$ 2475.80 US DLS de 1997 (89). En él los gastos por medicamentos fueron del 99%. Las diferencias entre estas observaciones y las de este trabajo radican básicamente en que las condiciones de nuestro estudio fueron reales, si bien con los inconvenientes de un ensayo clínico ya mencionados y los sesgos a los que se hizo referencia.

Al comparar nuestros datos con otras poblaciones de enfermos con AR, los costos fluctuaron como se muestra en la tabla 13 (90). El hecho de que nuestros pacientes pagaran menos por un año de atención, obedeció probablemente a que en nuestro estudio los costos directos fueron subestimados, ningún enfermo fue manejado con aparatos ortopédicos y a que se excluyeron cirugías y

hospitalizaciones.

Los análisis de costo utilidad resultan interesantes, ya que permiten el cálculo de costos, considerando un desenlace, en este caso, la calidad de vida. En nuestros enfermos con AR, la mejoría de 15 unidades en las utilidades en salud durante 1 año, resultó clínica y estadísticamente significativa. La comparación de nuestros datos con QUALYs, de enfermos con padecimientos crónico degenerativos resulta interesante. Las QUALYs el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, con o sin diálisis y con o sin insulina, el costo fluctuó de US DLS de 1995 de \$ 3,177,146.00 a \$102,422.00 (91); en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Lyme el costo fue de US DLS de 1997 de \$880,000 a 914,000.00 (92); en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades psiquiátricas \$ 356,000.00 US DLS de 1975 (93); en el tratamiento empírico de infecciones de vías urinarias en mujeres jóvenes \$ 71.52 US DLS de 1995 (94); el costo por cardioversión transesofágica de enfermos con fibrilación auricular crónica \$2,274.00 - 3,070.00 US DLS de 1996 (95); la colocación de implante coclear para el manejo de sordera costó \$12,000 a \$30,000 US DLS de 1995 (96); el tratamiento de leucemia granulocítica crónica con hidroxiurea o alfa interferón costó \$ 25,620.00 a \$123,200.00 (97); el tratamiento con captopril en el post infarto del miocardio inmediato representó de \$3,600 a 60,800.00 US DLS de 1995 (98). En enfermedades reumáticas las QUALYs en el manejo de osteoartritis con cirugía de cadera resultan en \$4,600.00 a 9,100.00 US DLS de 1996 (99), en fibromialgia \$980.00 a \$1,623.00 US DLS de 1195 (100),

resultando un costo similar o aun menor el del tratamiento de la AR, para una mejoría substancial en la calidad de vida.

CONCLUSION.

Los AG30 no son mejores que el placebo para controlar las manifestaciones clínicas de artritis, el estado de salud general, la capacidad funcional ni la calidad de vida cuando se emplean como tratamiento complementario en pacientes con AR activa, durante 1 año de seguimiento.

Tampoco son más tóxicos que el placebo. El costo directo anual de la enfermedad por paciente fue de aproximadamente \$10,000.00 pesos mexicanos, para conseguir una mejoría de 15 unidades en la calidad de vida.

IX. FIGURAS

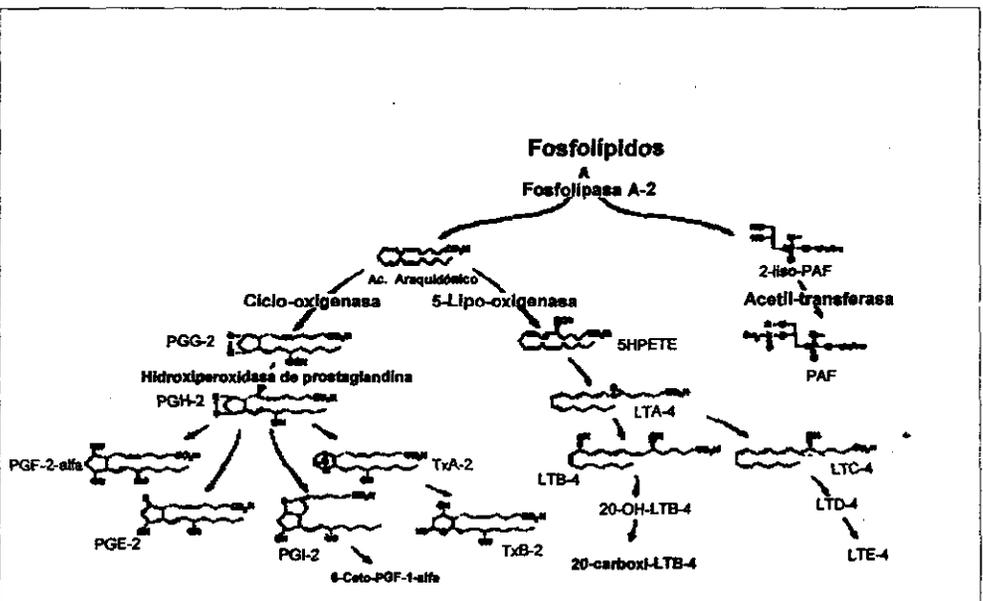


Figura 1. Vía de la síntesis de mediadores de la inflamación.
 5 HPETE = Acido 5-s-hidroxi-peroxyicosatetraenoico, LT=Leucotrieno, PAF = factor activador de plaquetas,
 PG = prostaglandina, Tx = Tromboxano.

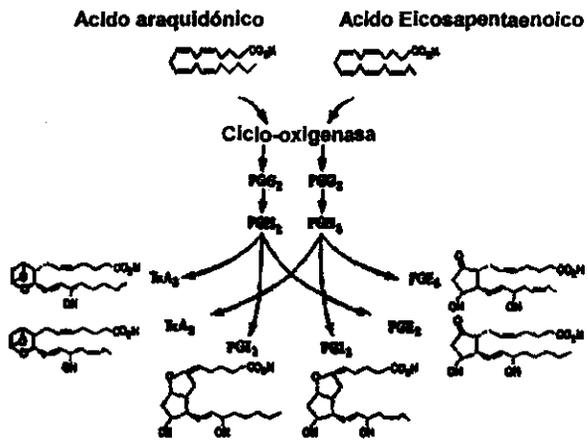


Figura 2. Metabolismo del ácido araquidónico (AA, 20:4, w-6) y del ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5, w-3). Via de la ciclo-oxigenasa.
 PG = Prostaglandina, Tx = tromboxano.

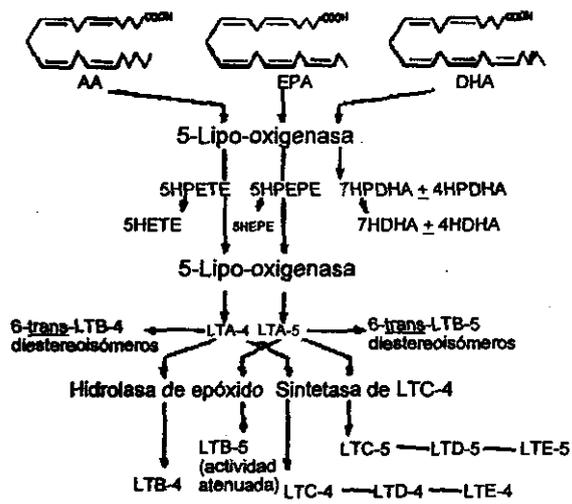


Figura 3. Metabolismo oxidativo de los ácidos grasos poli-insaturados . Via de la 5-lipo-oxigenasa. AA, 20:4, w-6 = ácido araquidónico, EPA, 20:5, w-3 = ácido eicosapentaenoico, DHA 22:6, w-3 = ácido docosahexaenoico, SHPETE = 5-s-ácido hidroperoxiicoesatetraenoico, SHPEPE = ácido 5-s-hidroxiicoesatetraenoico, 5HPETE = ácido 5-s-hidroxiicoesapentaenoico, 7HPDHA = ácido 7-s-hidroperoxidocosahexaenoico, 4HPDHA = ácido 4-s-hidroperoxidocosahexaenoico, 7HDHA = ácido 7-s-hidroxiidocosahexaenoico, 4HDHA = ácido 4-s-hidroxiidocosahexaenoico, LF = leucotrieno.

IX. TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes

Variable	n / %	μ / Mo/ Md/ σ	Limites min - max
Edad (años)	90 / 100	43.2/ 47/ 45/ 14.2	19 - 76
Sexo Femenino	83 / 92.2		
Escolaridad	90 / 100	8/ 6/ 8/ 4.5 (años)	0 - 20
Edo. Civil			
Casado	39 / 43.8		
Soltero	35 / 38.8		
Otros	16 / 17.4		
Total	90 / 100		
Ingreso mensual*	90 / 100	1,315.8/ 1,000 /1000 /1450	200 - 10,000

n = número de pacientes. % = porcentaje. μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ = desviación estándar. Otros = divorciado, unión libre, separado. *Ingreso familiar mensual en pesos. Min = mínimo, max=máximo.

Tabla 2. Características de la enfermedad reumática.

Variable		n / %
	μ / Mo/ Md/ σ	
Duración AR (meses)	40.4/2/5/55.6	90 / 100
FR +		86 / 95.5
Clase funcional		
I		3 / 3.3
II		52 / 57.7
III		35 / 39
Comorbilidad		
Enfermedad ácido péptica		38 / 42.7
DMNID		5 / 5.5
Obesidad		4 / 4.4
Enf. Tiroidea		2 / 2.2
Hipertensión arterial + obesidad		2 / 2.2
Hipertensión arterial		1 / 1.1
Nefritis intersticial		1 / 1.1
Ninguna		37 / 40.8

n = número de pacientes. % = porcentaje. μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ
 = desviación estándar. FR + = títulos positivos de factor reumatoide (por nefelometría) TA = Tensión arterial.

Tabla 3. Variables clinimétricas.

Variable	n / %	μ / Mo/ Md/ σ	Limites min - max
RM (minutos)	90/100	90/60/60/97.5	0 - 540
Eva salud general, paciente	90/100	5.5/5/5/1.8	1 - 9
Eva salud general, médico	90/100	5.3/5/5/1.4	2 - 9
Eva dolor	90/100	5.8/5/6/2.0	1 - 10
Art. Inflamadas	90/100	18.9/12,21/19/7.7	6 - 42
Art. Dolorosas	90/100	23.3/17/21.5/11.0	6 - 50
Haq	90/100	1.2/1.2/1.2/0.6	0.1 - 3
Ritchie	90/100	18.7/17,21/19/8.2	5 - 62
Das	90/100	5.0/4.8,5/5/0.96	3 - 7.4
Toxicidad, POSI	90/100	40.1/38/38/16.0	12 - 78
Toxicidad, WHO	90/100	1.5/2/2/0.6	0 - 3
Utilidades	90/100	5.8/7/6/1.7	0 - 9

n = número de pacientes. % = porcentaje. μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ = desviación estándar. Min = mínimo, max = máximo. RM = rigidez matutina. EVA = escala visual análoga. Art. inflamadas = cuenta de articulaciones inflamadas. ART. DOLOROSAS = cuenta de articulaciones dolorosas. HAQ = Health assesment questionnaire. Ritchie = índice articular de Ritchie. DAS = Disease activity index score. POSI = índice de toxicidad orientado por problemas. WHO = índice de toxicidad en ensayos clínicos controlados de la Organización Mundial de la Salud

Tabla 4. Resultados de variables de laboratorio.

Variable	n / %	μ / Mo/ Md/ σ	Límites min - max
Hemoglobina, g/dl	85/94	11.8/12.2/12.2/3	9.4 - 16.3
Hematocrito, %	84/93	36.5/38.9/37.3/6.2	22.3 - 46.1
VSG, mm/hr	89/98	33.3/35/35/9.7	6 - 58
Leucocitos totales, x mm ³	83/92	7,967/7,900/8,200/2127	3,700 - 14,000
Plaquetas	80/88	337,350/245000/334000/105,540	166,000 - 777,000
Albumina sérica	79/87	3.5/3.3, 3.4/3.5/0.4	1.9 - 4.6

n = número de pacientes. % = por ciento. μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ = desviación estándar. Min = mínimo. Max = máximo. VSG = velocidad de sedimentación globular.

Tabla 5. Características de los enfermos tratados con AG30 y del grupo con placebo.

Variable	AG30 n=45 μ/σ	Placebo n=45 μ/σ	P
Edad (años)	38.5/13.3	48.1/13	0.001*
Sexo femenino n/%	44/98	39/87	0.05**
Escolaridad (años)	8.2/4.1	7.8/4.9	0.6*
Ingreso Mensual (\$)	1079.1/897.5	1536.6/1818.3	0.1*
Clase funcional	N	%	
I	1	1	0.2**
II	30	22	
III	14	22	
Duración de la AR (meses)	49.6/58.8	34.9/56.9	0.2*

n = número de pacientes. % = por ciento. μ = promedio. σ = desviación estándar. *Prueba de suma de rangos de Wilcoxon, ** = Prueba exacta de Fisher.

Tabla 6. Características de los enfermos tratados con AG30 y del grupo con placebo.

Variable	AG30 n=45	Placebo n=45	p*
	μ / Mo/ Md/ σ	μ / Mo/ Md/ σ	
RM (minutos)	79.8/60/60/87.9	103/120/60/105.8	0.1
Eva salud general, paciente	5.7/5/5/1.9	5.4/5/5/1.7	0.5
Eva salud general, médico	5.4/5/5/1.5	5.3/5/5/1.3	0.6
Eva dolor	5.7/5/5/2	6/5/6/1.9	0.6
Art. Inflamadas	19.1/15,16/17/8.2	19.2/21/20/7.5	0.6
Art. Dolorosas	23.5/17/21/10.8	23.5/39/23/11.5	0.9
HAQ	1.1/1.2/1.2/0.5	1.2/0.8/1.1/0.6	0.4
Ritchie	19.3/17/17/9.6	18.1/18,24/18/6.5	1
DAS	5/5/4.9/0.9	5.0/4.9/5/0.9	0.8
Toxicidad, POSI	40/22/40/15.8	39.5/25/36/16.3	0.7
Toxicidad, WHO	1.5/2/2/0.6	1.4/2/1/0.5	0.3
Utilidades	5.9/7/7/1.7	5.8/7/6/1.7	0.6
Factor reumatoide	866/1280/649/1034	2448/1280/433/7027	0.8

n = número de pacientes. μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ = desviación estándar. * = Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Tabla 7. Resultados de las variables de laboratorio de los enfermos tratados con AG30 y del grupo con placebo.

Variable	AG30	Placebo	p*
	μ / Mo/ Md/ σ	μ / Mo/ Md/ σ	
Hemoglobina, mg/dl	12.2/11.8/12.2/1.9	12.3/14.9/12.6/2.4	0.3
Hematocrito, %	35.6/38.9/35.6/5.5	37.5/34.6/38.2/6.8	0.1
VSG, mm/hr	32.8/35/35/10.4	33.8/35/35/19.1	0.5
Leucocitos totales, x mm ³	8163/7900/7900/1818	7740/7500/8200/3700	0.2
Plaquetas, x mm ³	342225/298000/315000/88358	332580/330000/329000/120106	0.3
Albúmina, g/dl	3.5/3.3/3.6/0.4	3.5/3.4/3.5/0.5	0.6

μ = promedio. Mo = moda. Md = mediana. σ = desviación estándar. VSG = Velocidad de sedimentación globular. * = prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Tabla 8. Disección de costos.

Concepto	Cantidad	%
Costos Directos		
Atención médica	460,060.00	50.10
Medicamentos	252,783.70	27.53
Total costos directos	712,843.7	77.63
Total x paciente	7920.48	
Otros costos directos	205,278.03	22.37
Total x paciente	2,280.86	
Total costos	918,121.73	

Tabla 9. Costos por atención médica.

Concepto	Número por paciente Md(limites*)	Costo por paciente \$ Md (limites*)	Número total	Costo total \$	%
Consultas de reumatología	8 (1-8)	968.00 (121-968)	666	80,586.00	17
Laboratorio					
BH	7 (1-8)	378.00 (54-432)	590	31,860.00	7
VSG	8 (1-8)	240.00 (30-240)	665	19,950.00	4
QS ₃	7 (1-8)	595.00 (85-680)	580	49,300.00	11
PFH	7 (1-8)	1904.00 (272-2176)	571	155,312.00	35
DHL	3 (0-7)	102.00 (0-238)	259	8,806.00	2
EGO	2 (0-6)	96.00 (0-288)	227	10,896.00	2
Perfil de lípidos	2 (1-3)	338.00 (169-507)	168	28,392.00	6
Subtotal				304,516.00	66
Gabinete					
Rx de manos y pies	4 (2-4)	892.00 (446-892)	168	74,928.00	16
Total				460,030.00	100

Md = mediana. *Limites mínimo - máximo. BH = Biometría hemática completa. VSG = velocidad de sedimentación globular. QS₄ = química sanguínea: incluye glucosa, urea y creatinina en sangre. PFH = pruebas de funcionamiento hepático, incluye aspartato y alaninaminotransferasas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubinas total y directa en sangre. EGO = exámen general de orina. Perfil de lípidos incluye colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

Tabla 10. Costos por medicamentos.

MEDICAMENTOS	Numero de pacientes (%)	Dosis/Paciente Mg	Dosis total mg	Costo/Paciente \$	Costo total	%
Analgésicos						
Acetaminofen	44 (51)	103,379.5	4,548,700	196.94	8665.27	
Clonixinato de lisina	9 (10)	1,294.4	11,650	57.89	520.98	
Dipirona	4 (5)	38,925	155,700	101.67	406.69	
Destropropoxifen	1 (1)	13,860	13,860	231.87	231.87	
Subtotal					9824.82	4
Aines						
Diclofenaco	25 (28)	25,634	640,850	2,012.27	50,306.73	
Nabumetona	4 (4)	141,500	566,000	1,246.43	4,985.89	
Indometacina	49 (56)	19,640	962,364	778.39	38,141.37	
Sulindac	8 (9)	85,587.5	684,700	2,111.44	16,891.50	
Naproxen	26 (30)	63,420.2	1,648,925	482.95	12,556.56	
Piroxicam	11 (12)	2888.2	31,770	488.36	5,372.30	
Acido acetilsalicilico	18 (20)	65,169.4	1,173,050	48.69	876.38	
Otros*	6 (7)	35,836.7	215020	156.96	941.76	
Subtotal					130,072.60	50
Agentes de segunda linea						
Metotrexate	72 (82)	387.1	27,870	314.78	22,663.88	
Cloroquina	45 (52)	34694.4	1,561,250	175.76	7,909.29	
Azulfidina	4 (5)	208,843.8	835,375	459.45	1837.82	
D-penicilamina	5 (6)	88,110	440,550	1743.70	8,718.48	
Azatioprina	8 (9)	16,578.1	132,625	3964.16	31,713.29	
Ciclofosfamida	2 (2)	26700	53,400	1948.29	3,896.59	
Minociclina	1 (1)	29,450	29,450	2533.67	2533.67	
Subtotal					70554.56	28
Esteroides						
Prednisona	59 (67)	540.4	31,882	171.46	10,116.24	
Deflazacort	1 (1)	2,598	2,598	1,587.66	1,587.66	
Subtotal	60 (68)				11,703.90	5
Acidos grasos 3- omega/placebo	88 (100)	3,294	289880*	348.04	30,627.85	13
					252,783.73	
Total						

Tabla 11. Otros costos directos en 30 pacientes.

Concepto	n (%)	Costo por paciente, cada visita	Costo por paciente, todas las visitas
	30 (100)	\$ Md (límites)	\$ Md (límites)
Transporte	30 (100)	17.00 (4.00-462.00)	297.00 (48.00 - 8,316.00)
Alimentos	16 (58)	12.50 (5.00-30.00)	216.00 (90.00 - 450.00)
Horas de trabajo perdidas	8 (27)	15.00 (0.00-100.00)	210.00 (0.00 - 1,800.00)
Acompañante	14 (47)	33.00 (0.00-378.00)	488.00 (0.00 - 6,804.00)
Cuidadora	1 (3)	15	180.00
Hospedaje	2 (6)	(270.00 - 400.00)	2,430.00 - 3,600.00
Total		38.50 (4.00-1,056.00)	681.00 (72.00 - 19,808.00)

Tabla 12. Otros costos directos aproximados en los 90 pacientes.

Concepto	Costo total, 30 pacientes			Costo total, 90 pacientes			%
	mínimo	mediana	máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
Transporte	240.00	21,148.00	33,854.00	720.00	63,444.00	101,562.00	49.48
Alimentos	112.00	1,924.00	3,470.00	336.00	5772.00	10,410.00	5.07
Horas de trabajo perdidas	0	1,920.00	3,720.00	0	5760.00	11,160.00	5.43
Acompañante	0	15,554.00	21,172.00	0	46,662.00	63,516.00	30.94
Cuidadora	0	180.00	180.00	0	540.00	540.00	0.27
Hospedaje	2,430.00	4,230.00	6,030.00	7,290.00	12,690.00	18,090.00	8.81
Total	352.00	46,576.00	68,426.00	1,056.00	139,728.00	205,278.00	

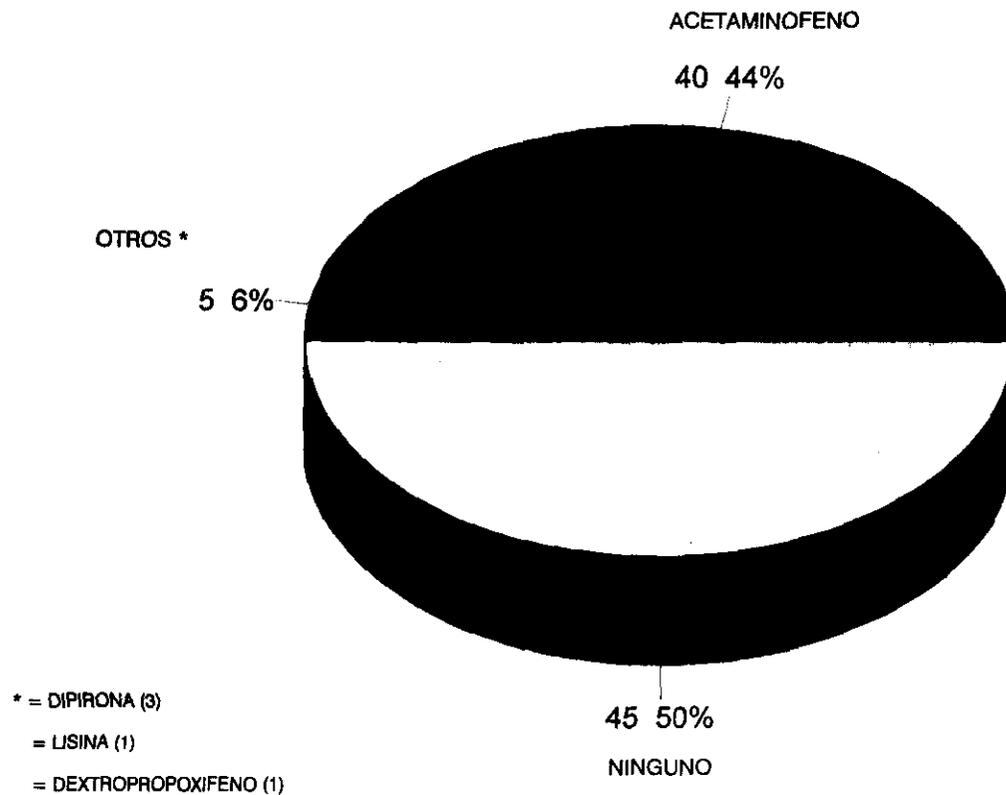
Tabla 13. Costo anual per capita de los enfermos con artritis reumatoide en dólares de 1990.

Autor	Año	Costo directo	Costo indirecto	Total
Meenan y cols	1978	5,767	16,936	22,703
Liang y cols	1984	1,776	10,230	12,006
Stone	1984	10,938	50,764	61,702
Lubec y cols	1986	5,064	No hay datos	No hay datos
Jacobs y cols	1988	1,958	No hay datos	No hay datos
Hernández y cols*	1997	1,005.05	No hay datos	No hay datos

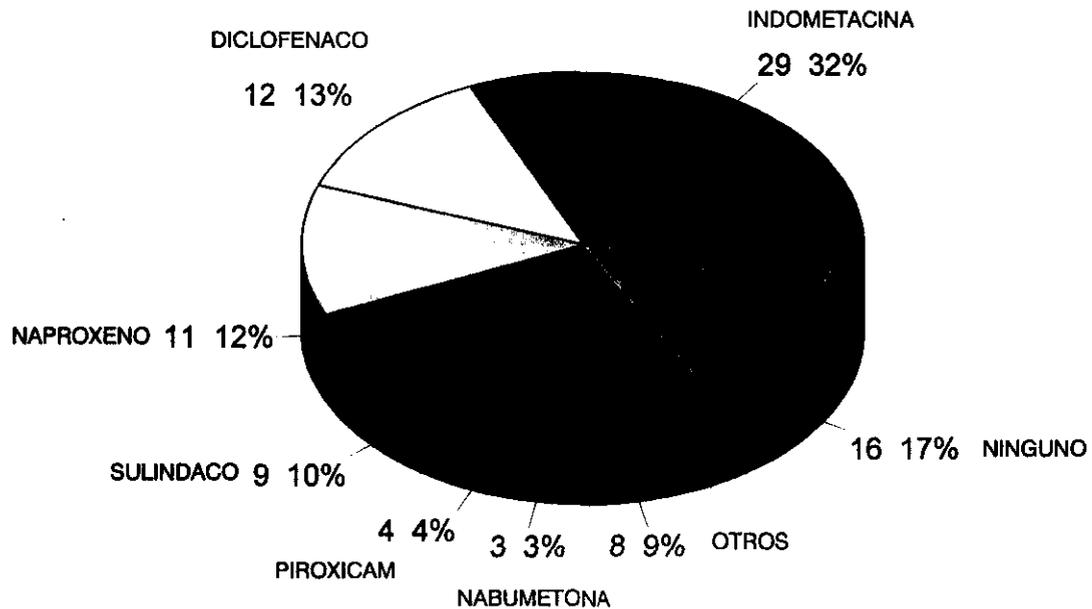
* US DLS de 1998

IX. GRÁFICAS

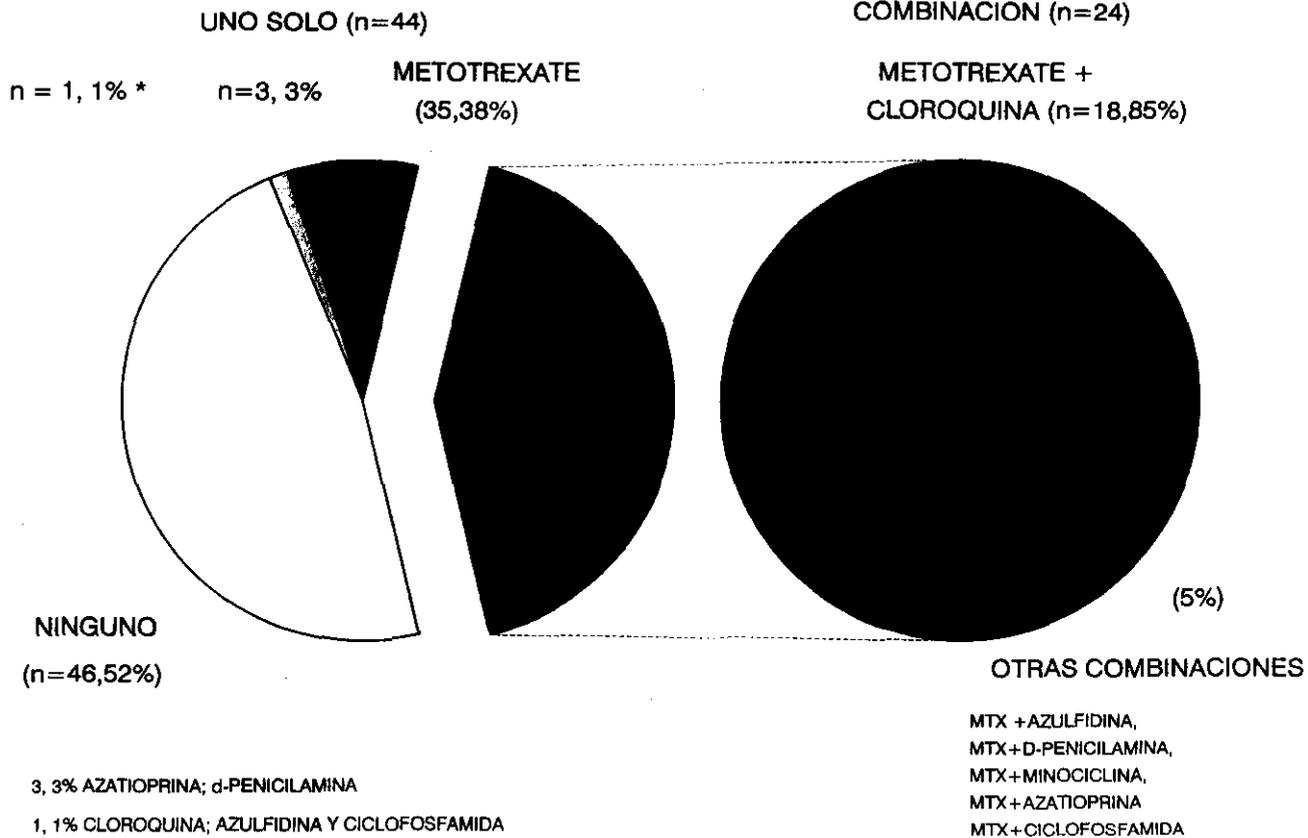
Grafica 1. Consumo basal de analgesicos



Grafica 2. Consumo basal de AINE

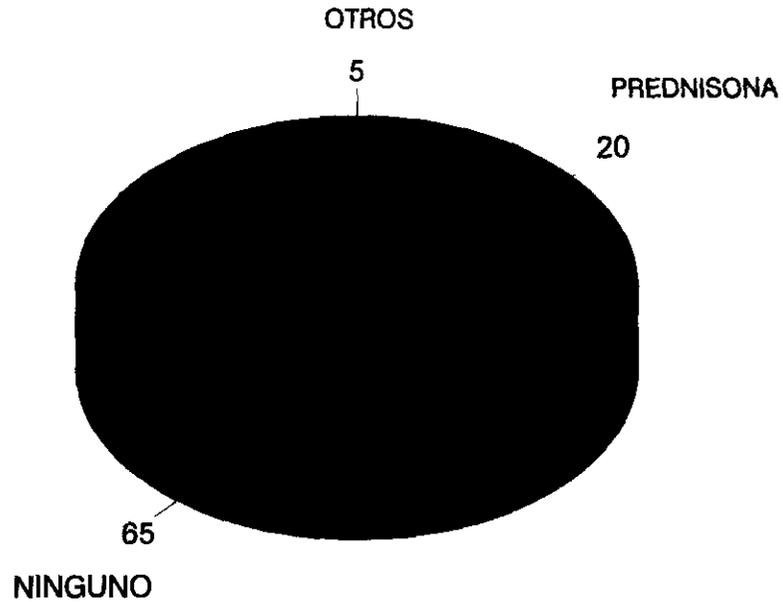


Grafica 3. Consumo basal de DMARD



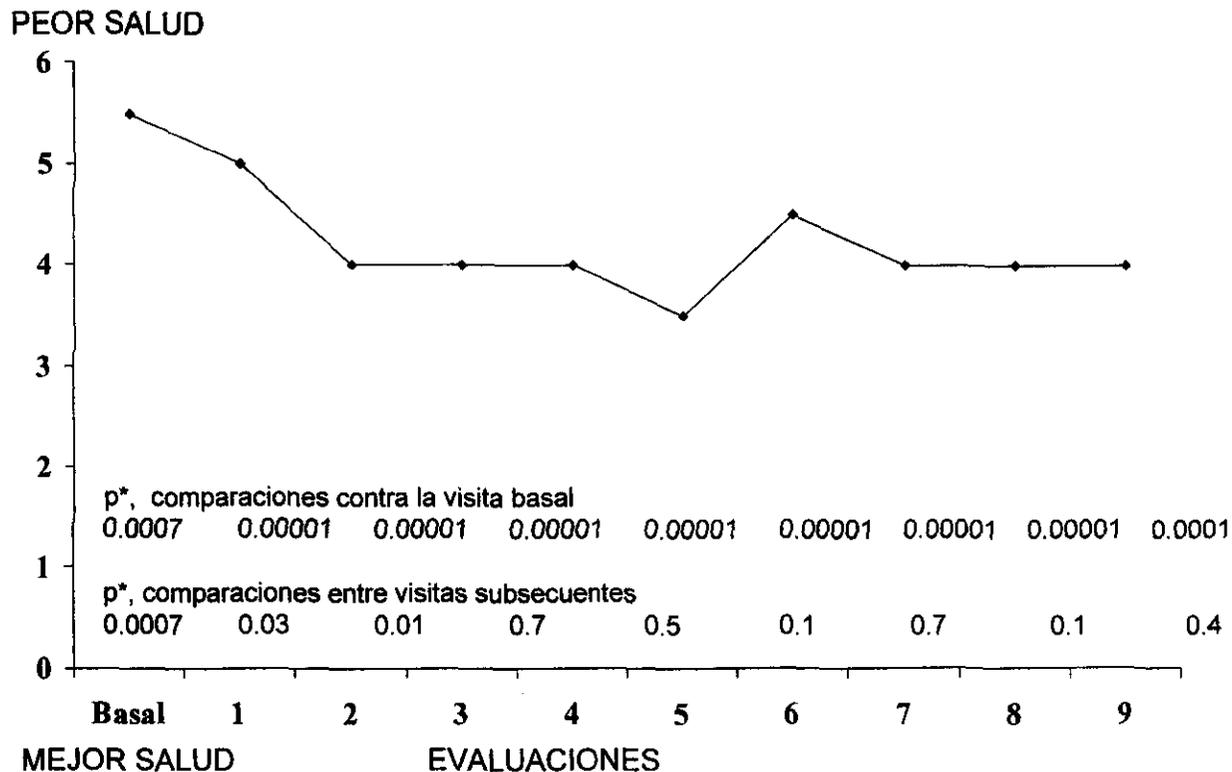
Grafica 4. Consumo basal de esteroides

Dosis promedio 5.8 mg
Moda 5 mg
Mediana 5 mg
DE 2.4 mg
Límites 2.5 - 12.5 mg



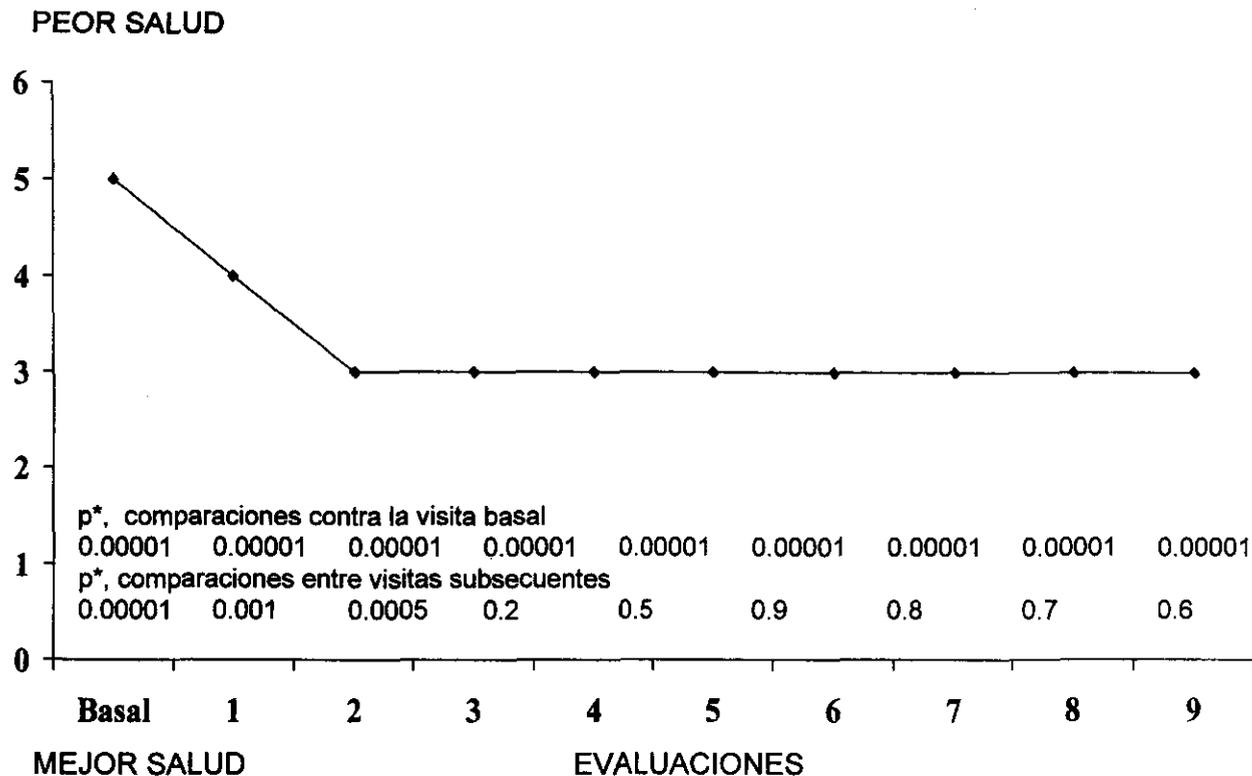
Otros = parametasona (2)
betametasona (2)
deflazacort (1)

Gráfica 5. Escala visual análoga de salud por el paciente



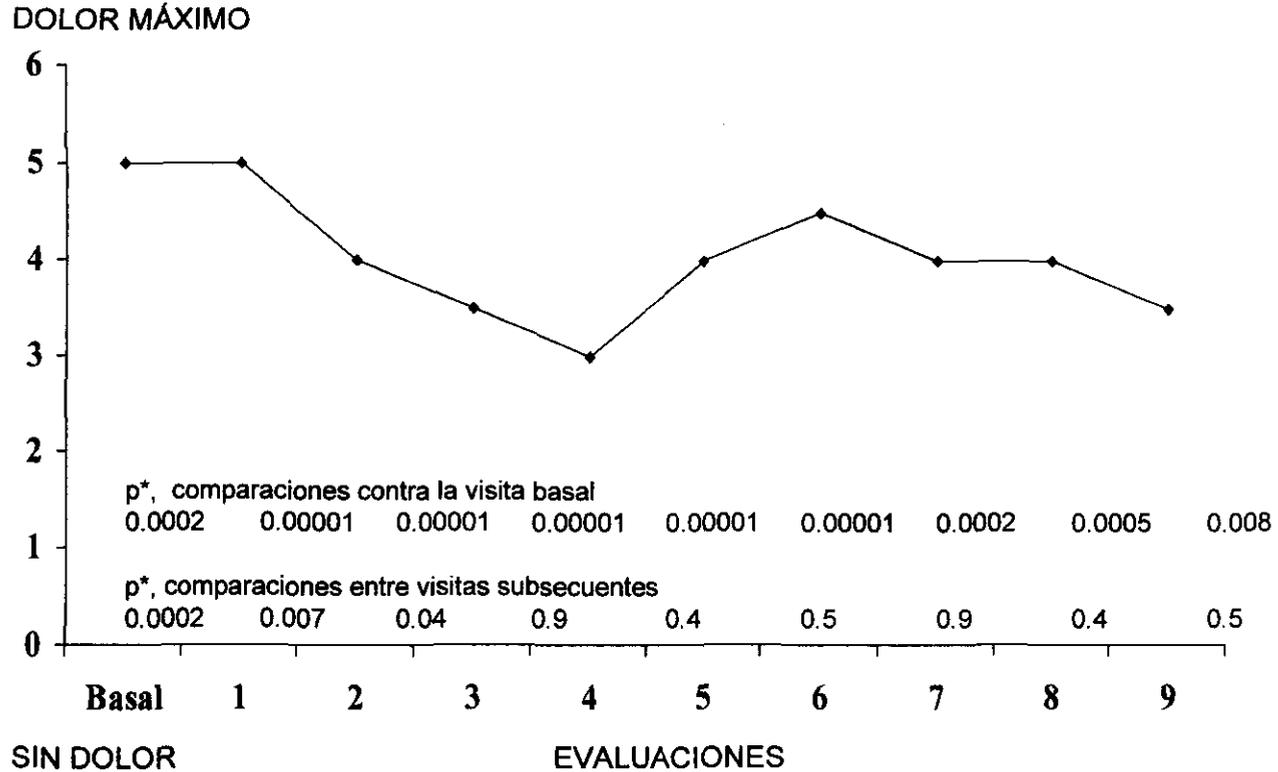
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 6. Escala visual análoga de salud por el médico



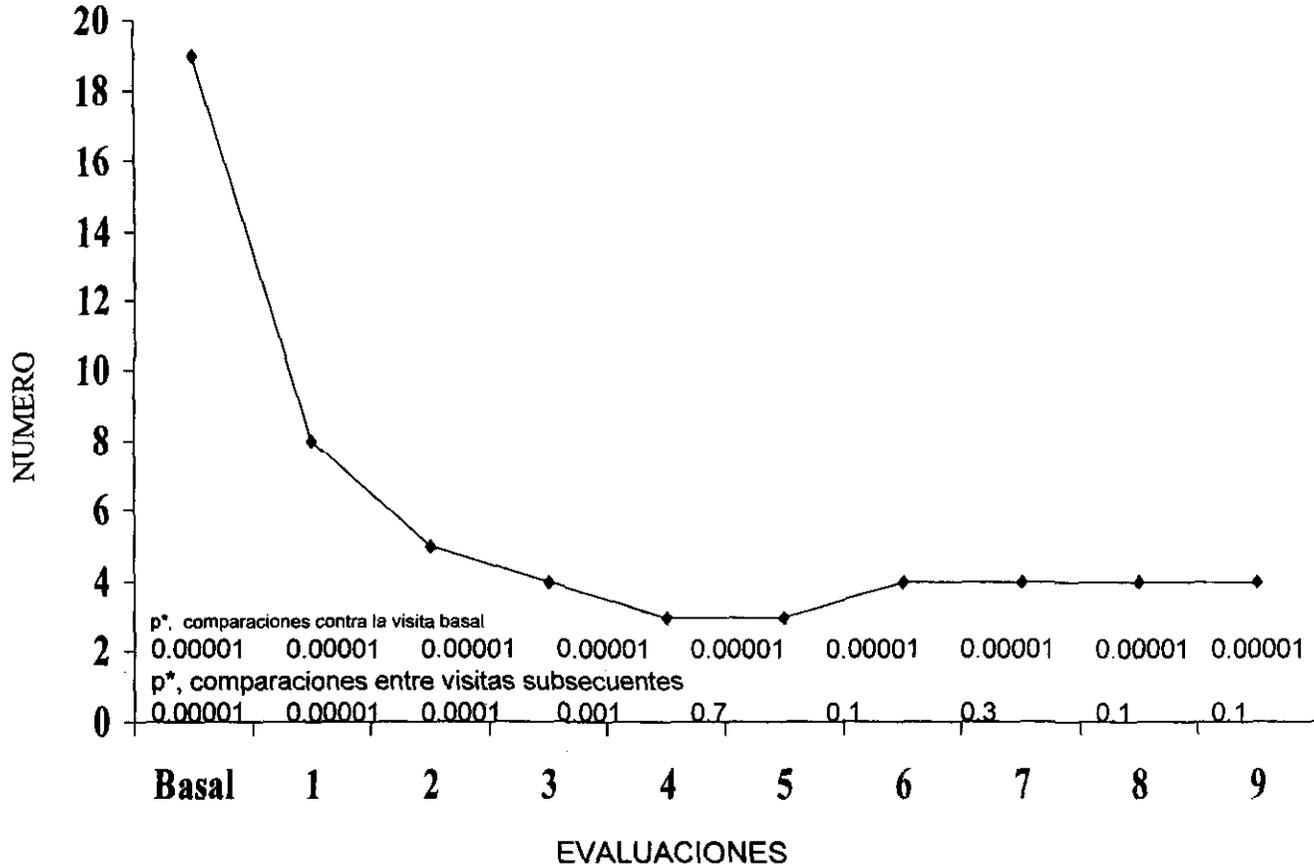
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 7. Escala visual análoga de dolor



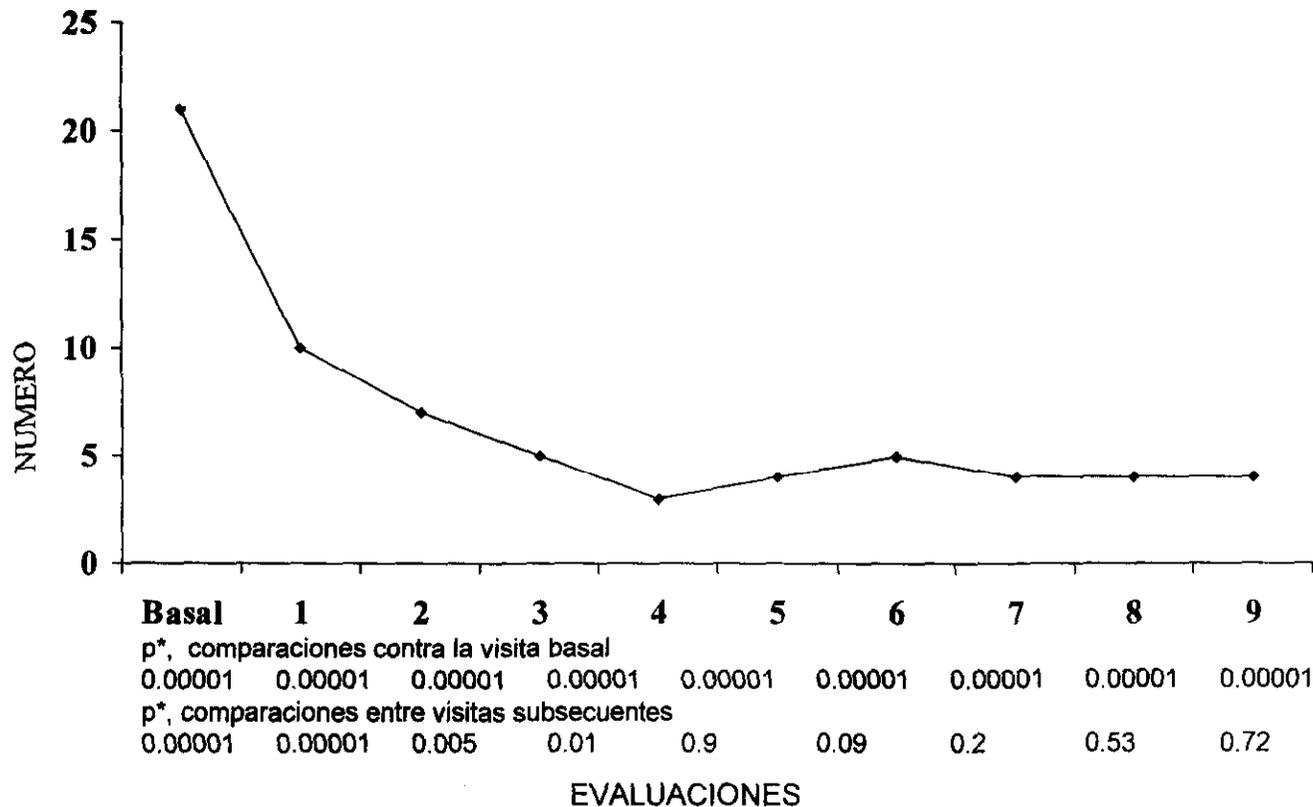
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 8. Cuenta de articulaciones inflamadas



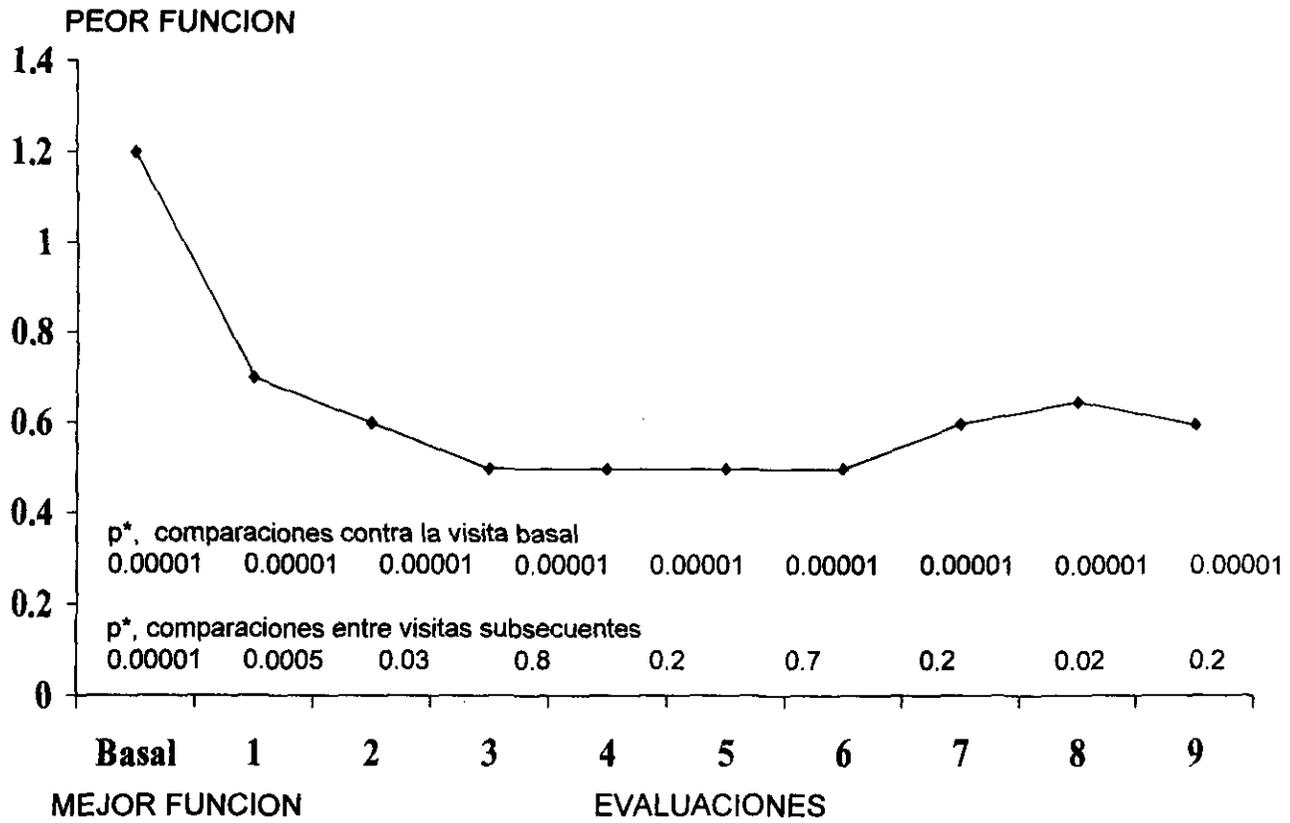
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 9. Cuenta de articulaciones dolorosas



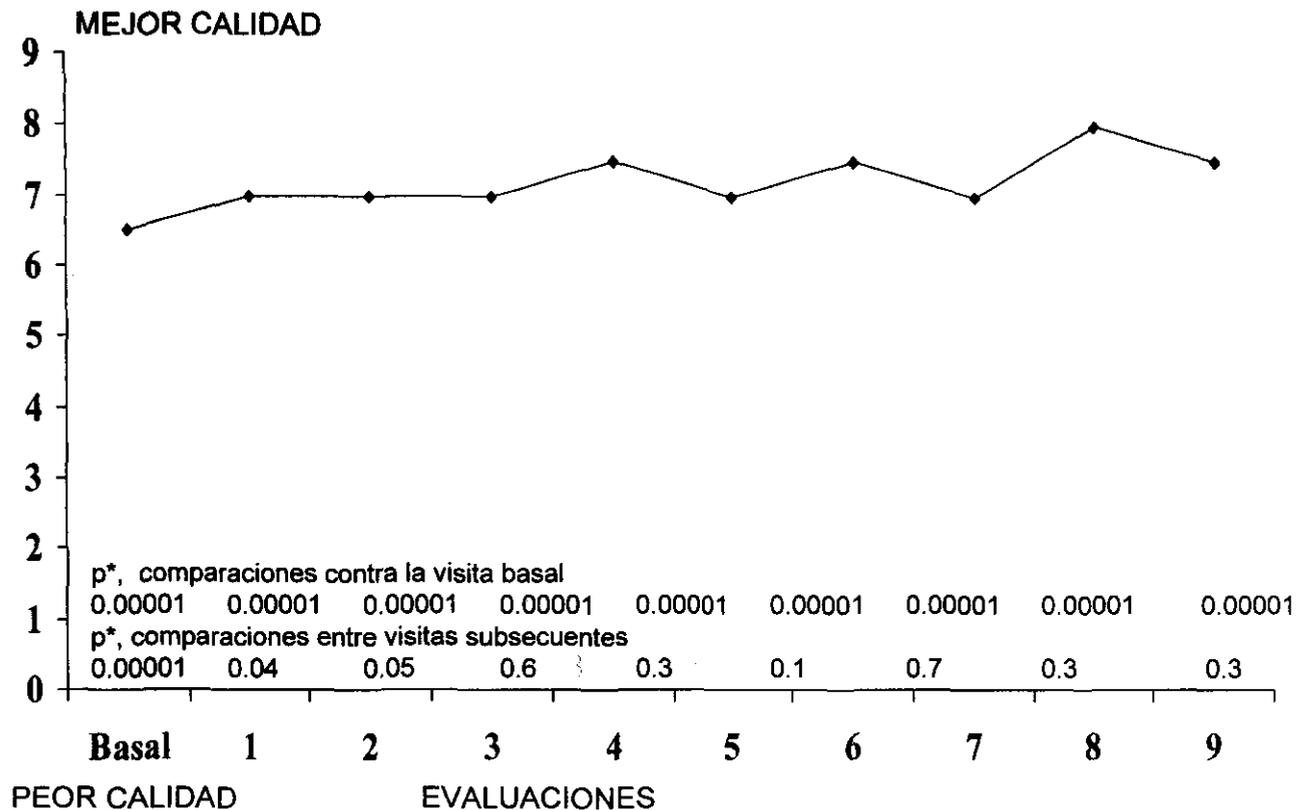
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 10. Evaluación de la función (HAQ)



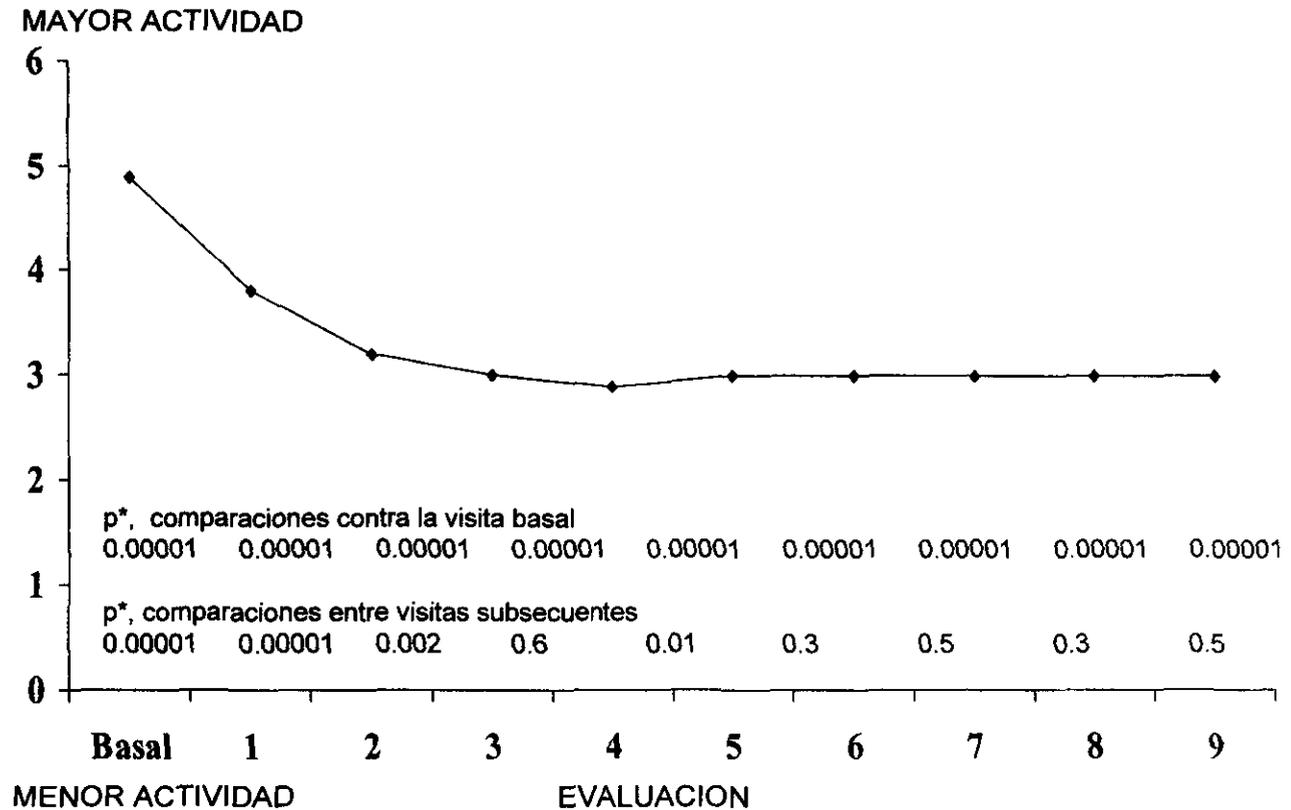
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 11. Evaluación de la calidad de vida (Utilidades)



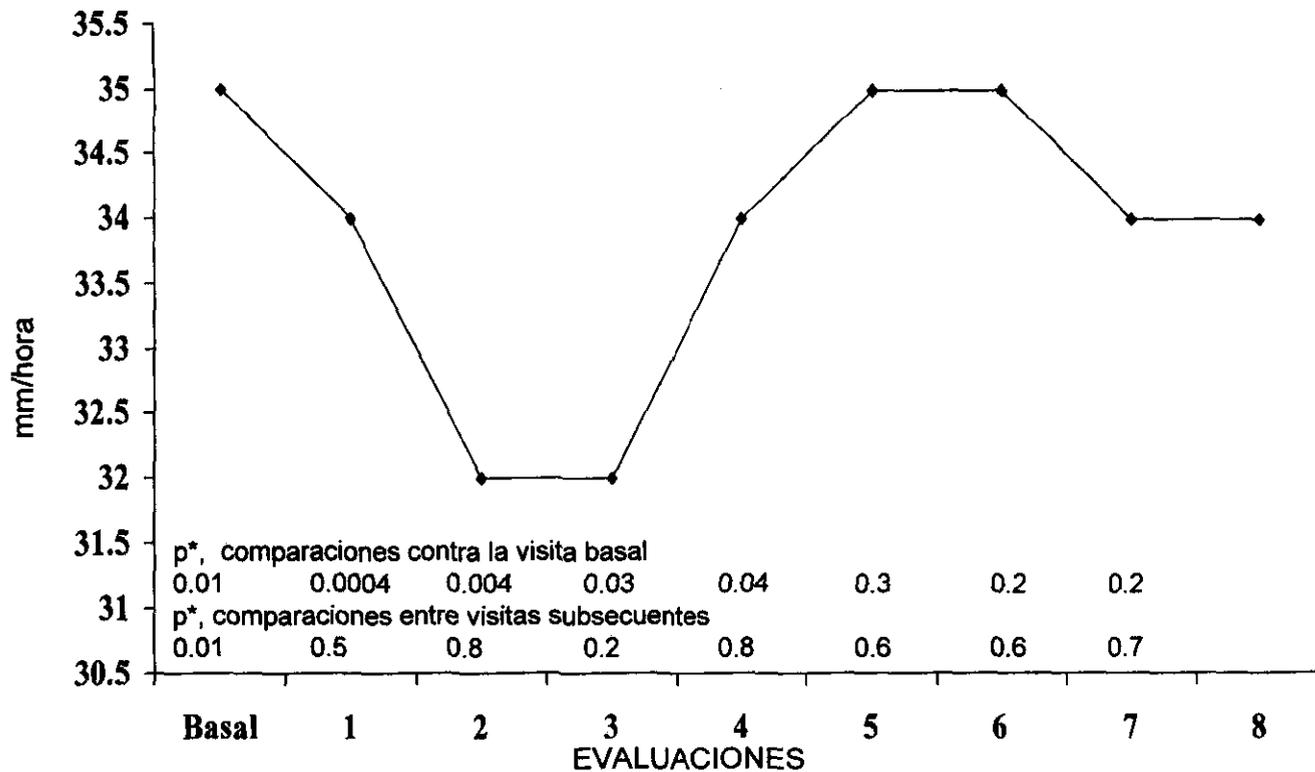
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 12. Evaluación de la actividad (DAS)



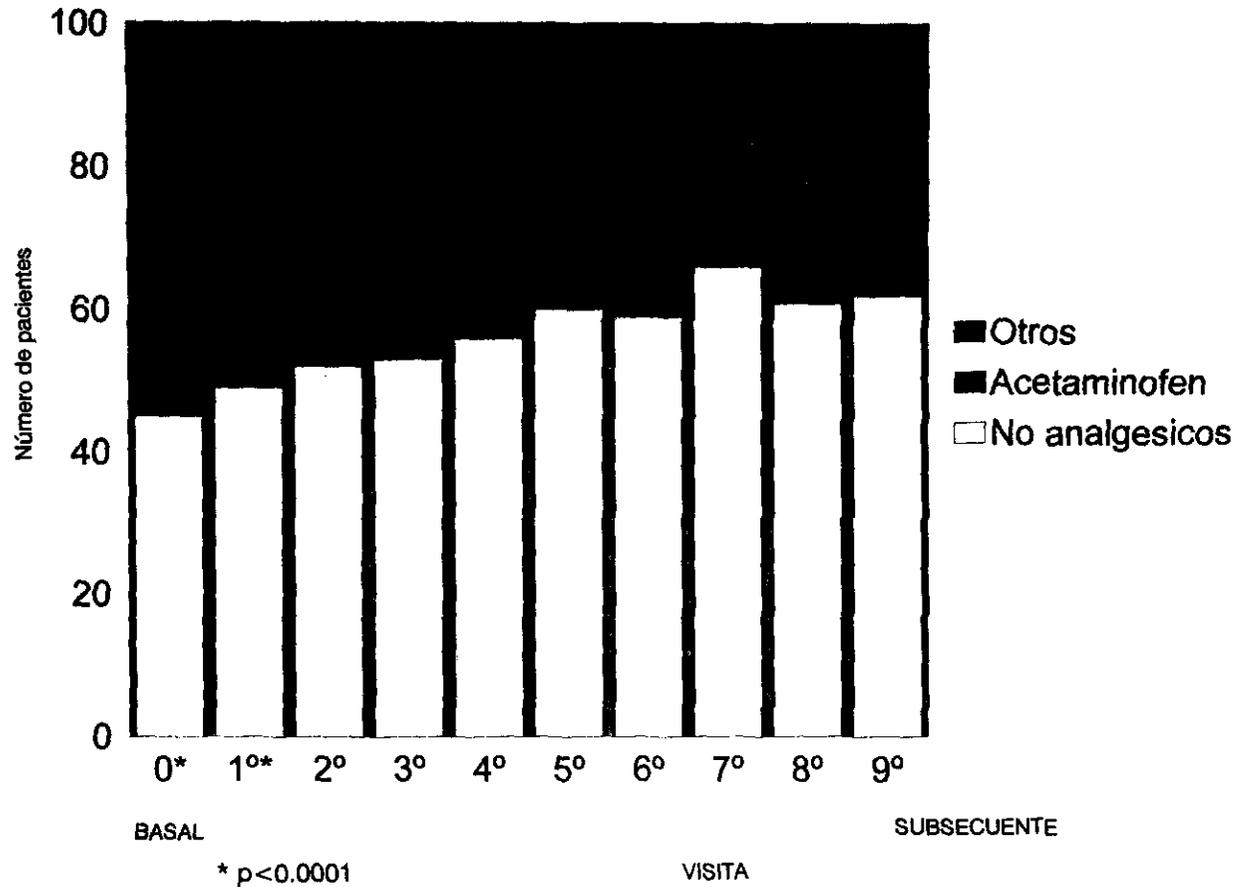
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 13. Evaluación de la velocidad de sedimentación globular

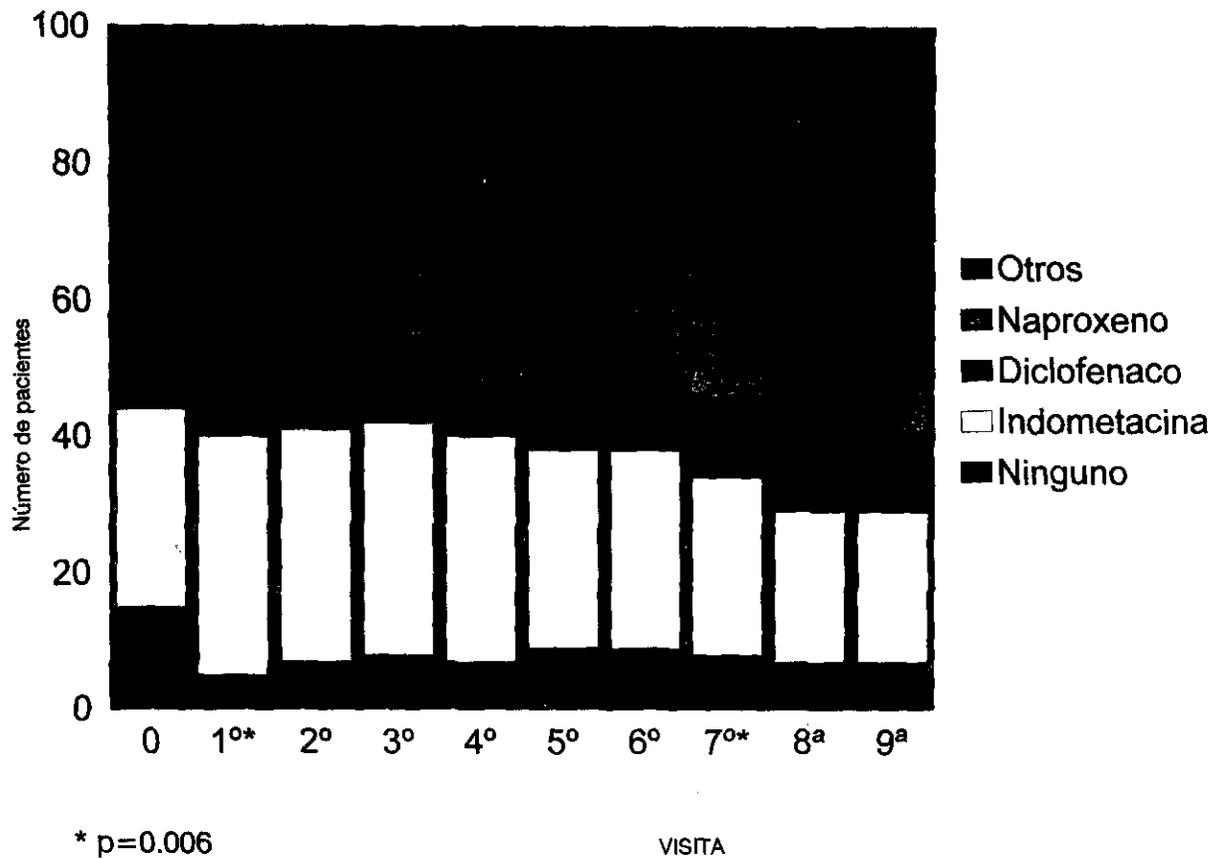


Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

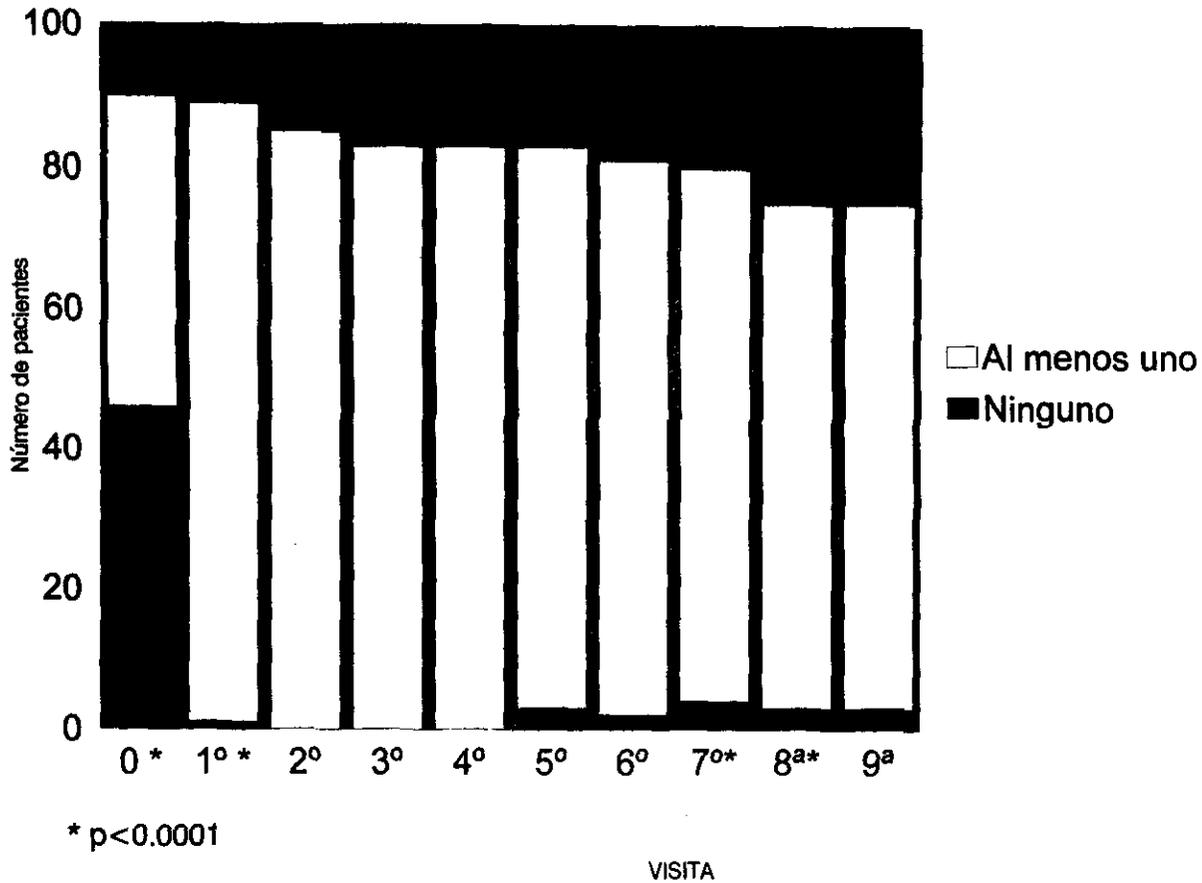
Grafica 14. Consumo basal y subsecuente de analgésicos



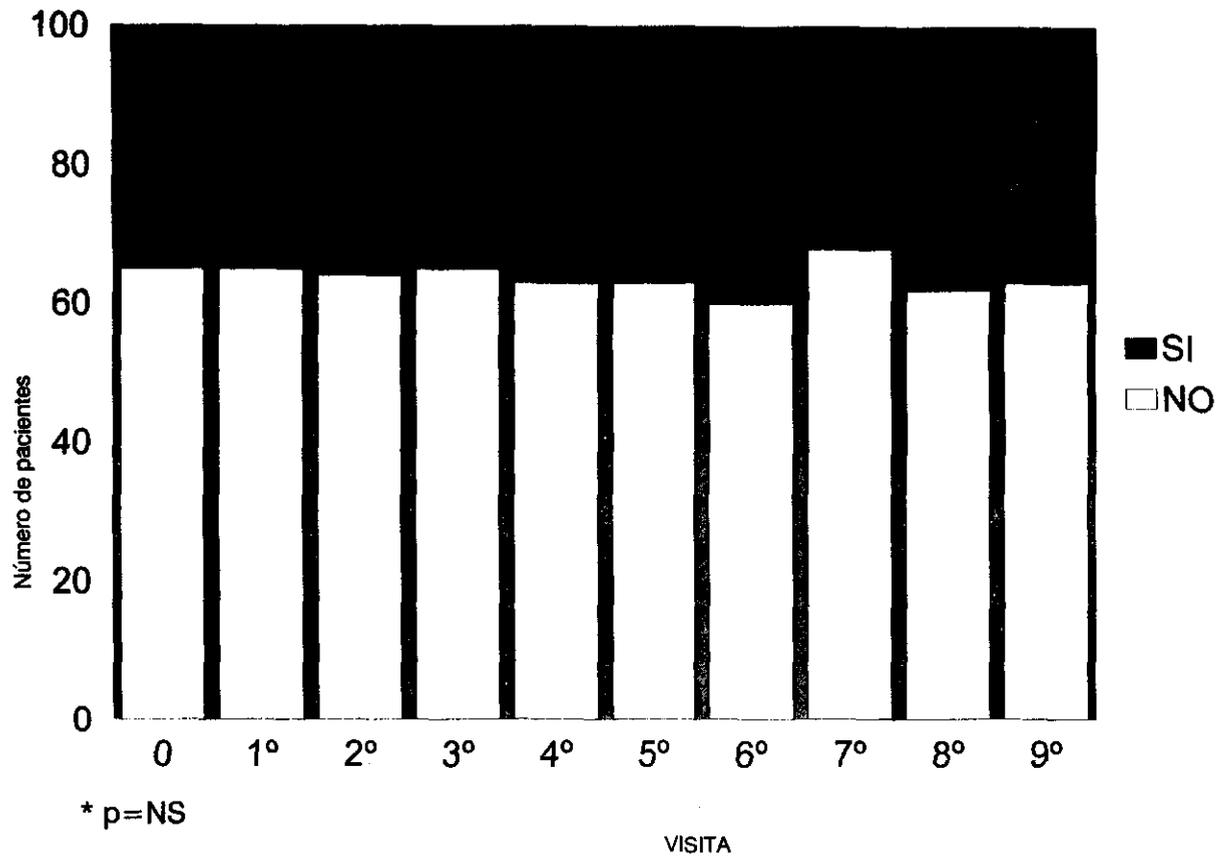
Grafica 15. Consumo basal y subsecuente de AINE



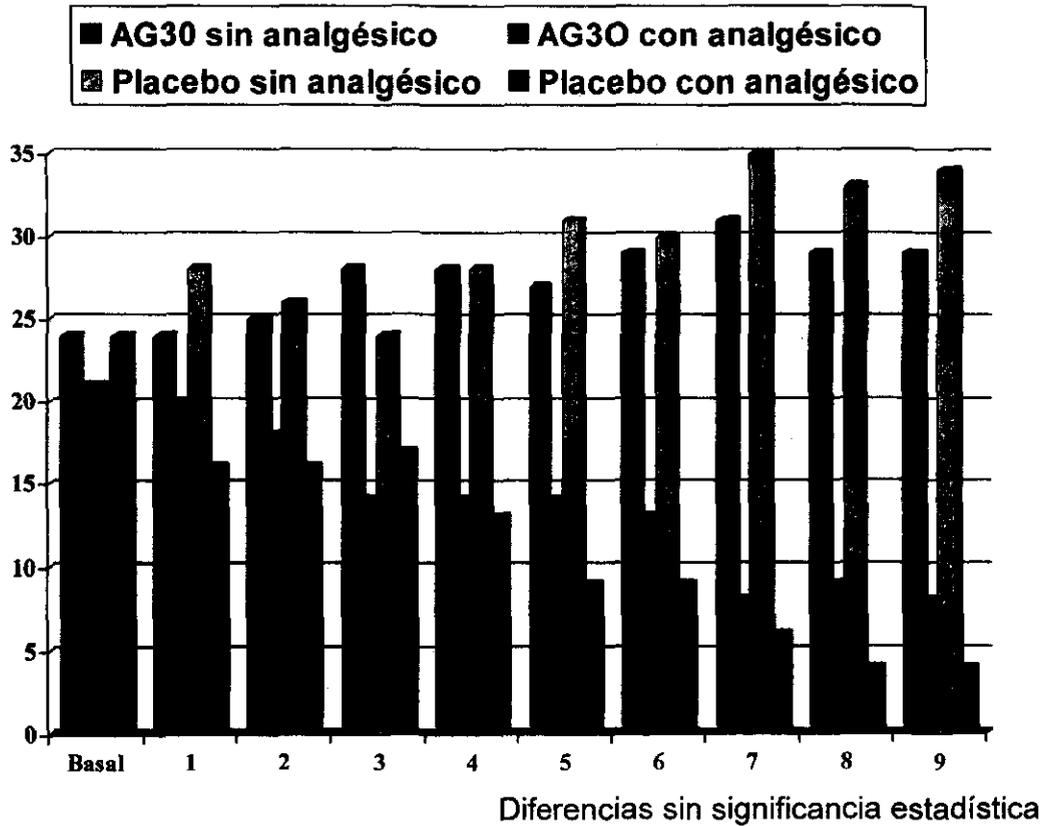
Grafica 16. Consumo basal y subsecuente de DMARD



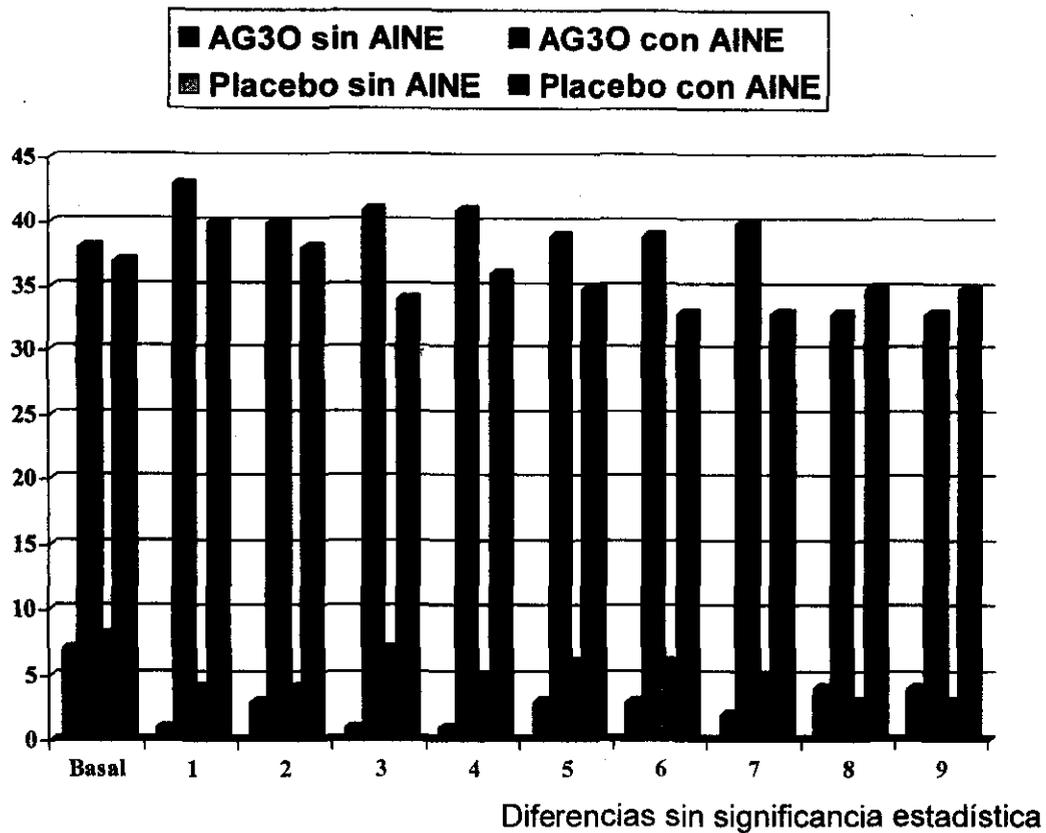
Grafica 17. Consumo basal y subsecuente de esteroides



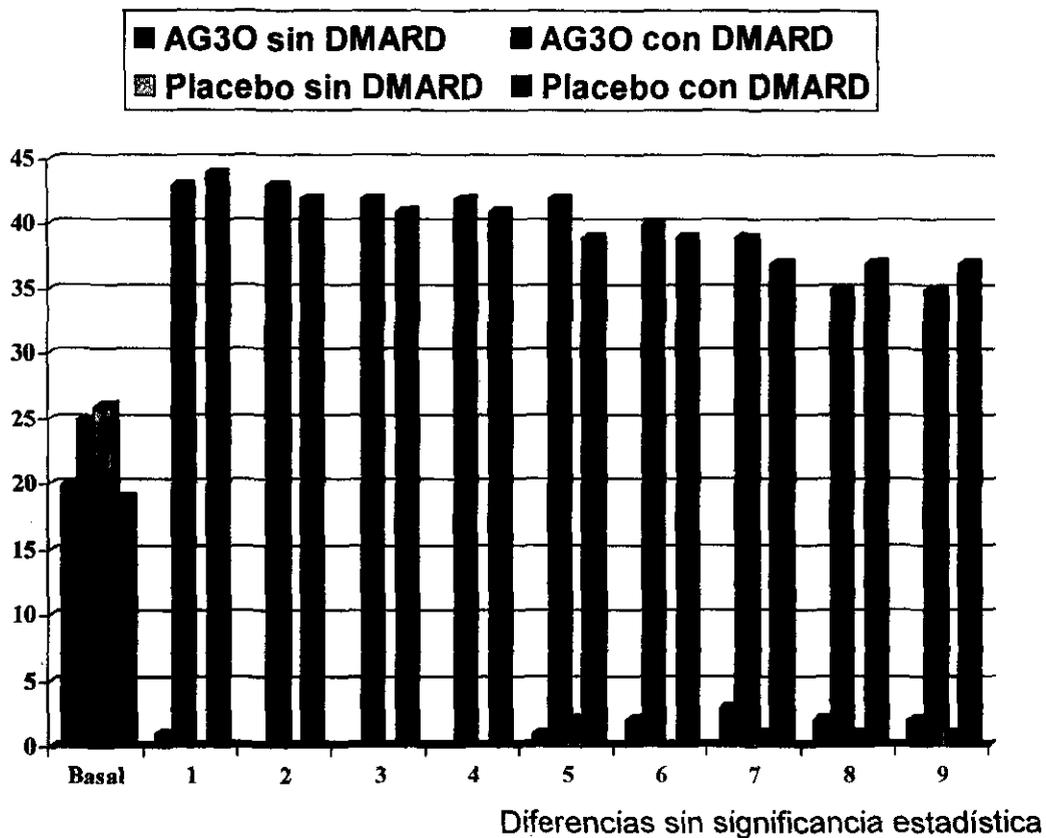
Gráfica 18. Consumo de analgésicos en los grupos con AG30 y placebo



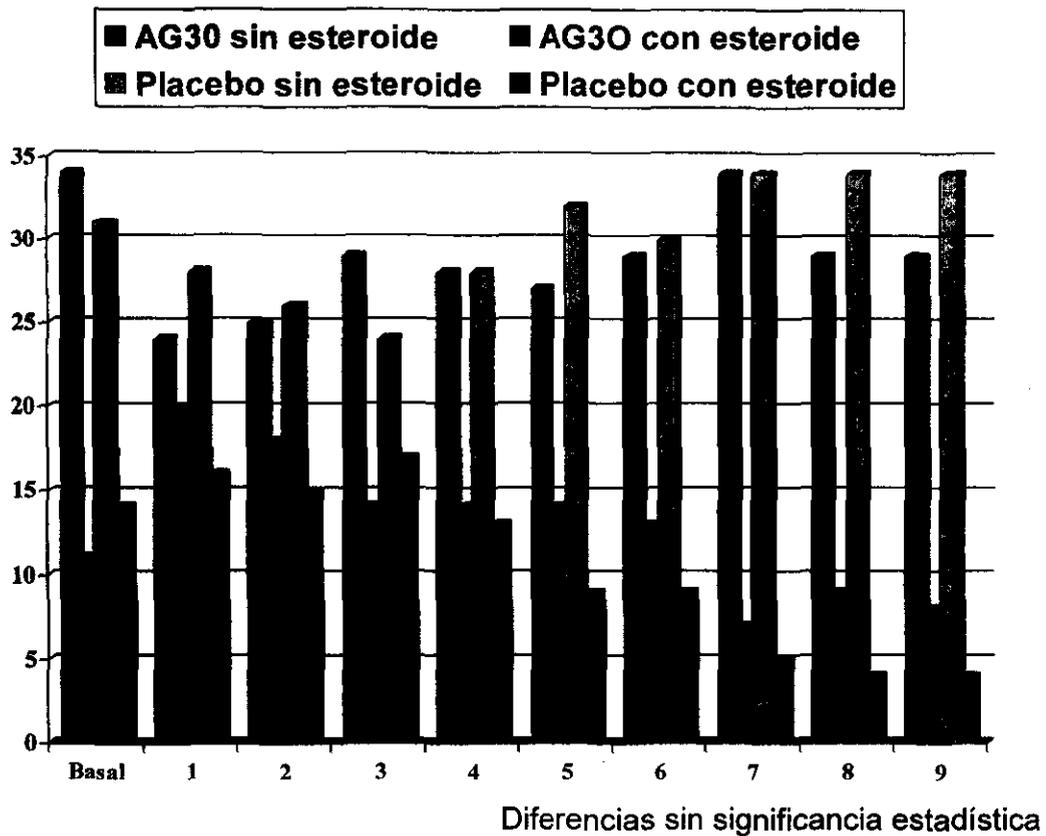
Gráfica 19. Consumo de AINE en los grupos con AG30 y placebo



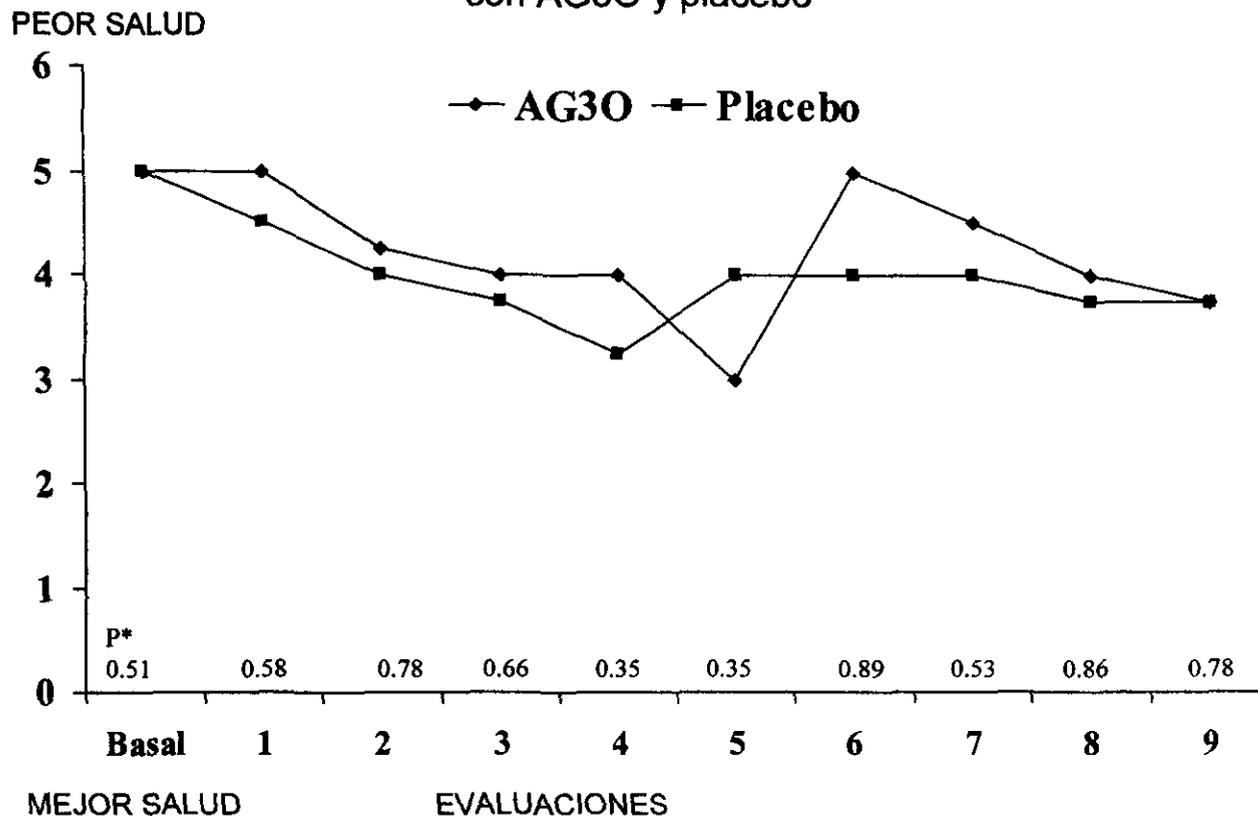
Gráfica 20. Consumo de DMARD en los grupos con AG30 y placebo



Gráfica 21. Consumo de esteroides en los grupos con AG30 y placebo

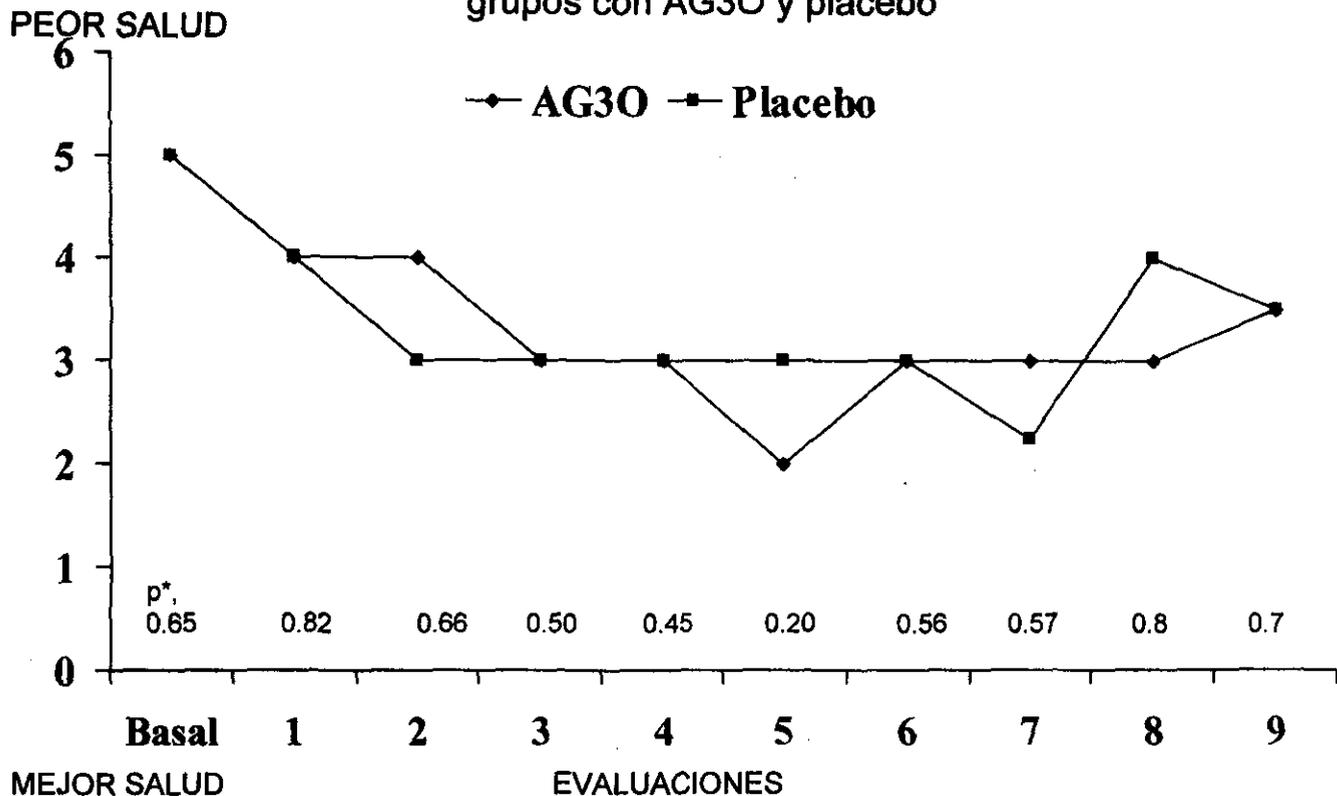


Gráfica 22. Escala visual análoga de salud por el paciente, en los grupos con AG30 y placebo



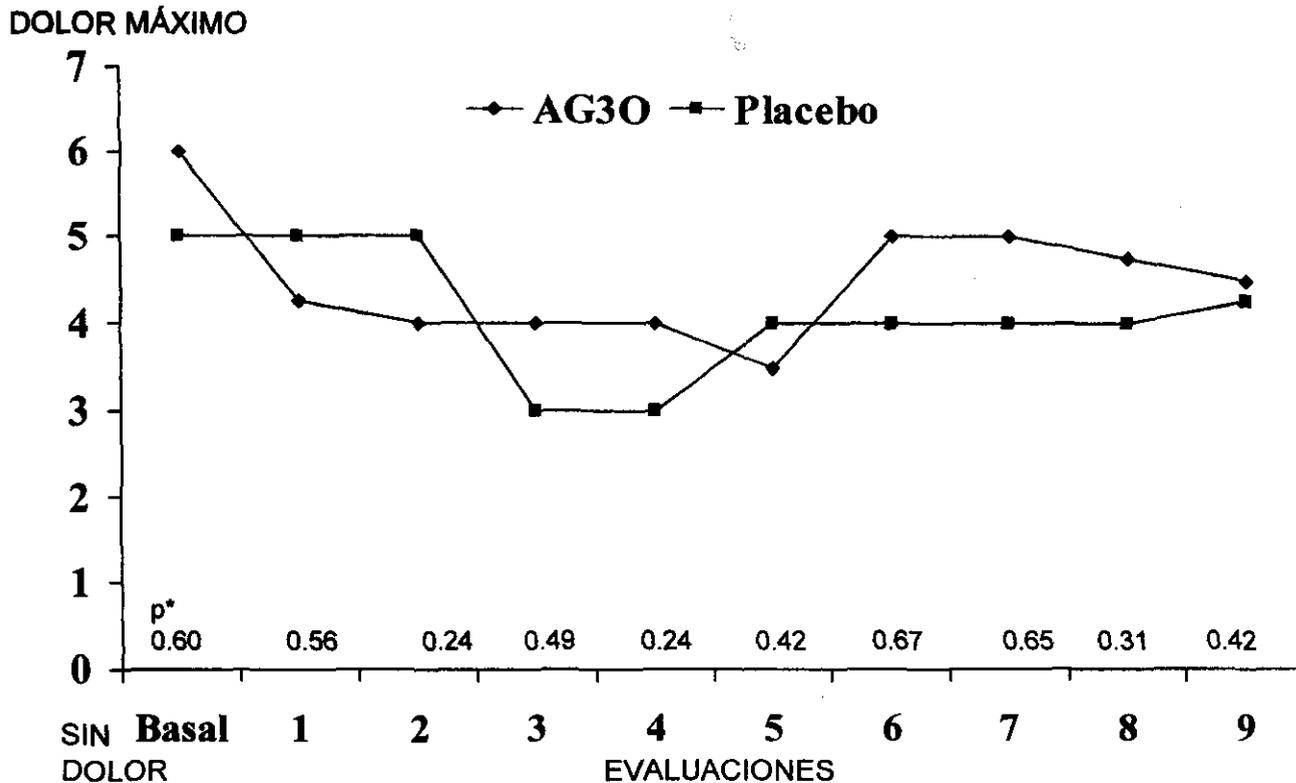
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 23. Escala visual análoga de salud por el médico, en los grupos con AG30 y placebo



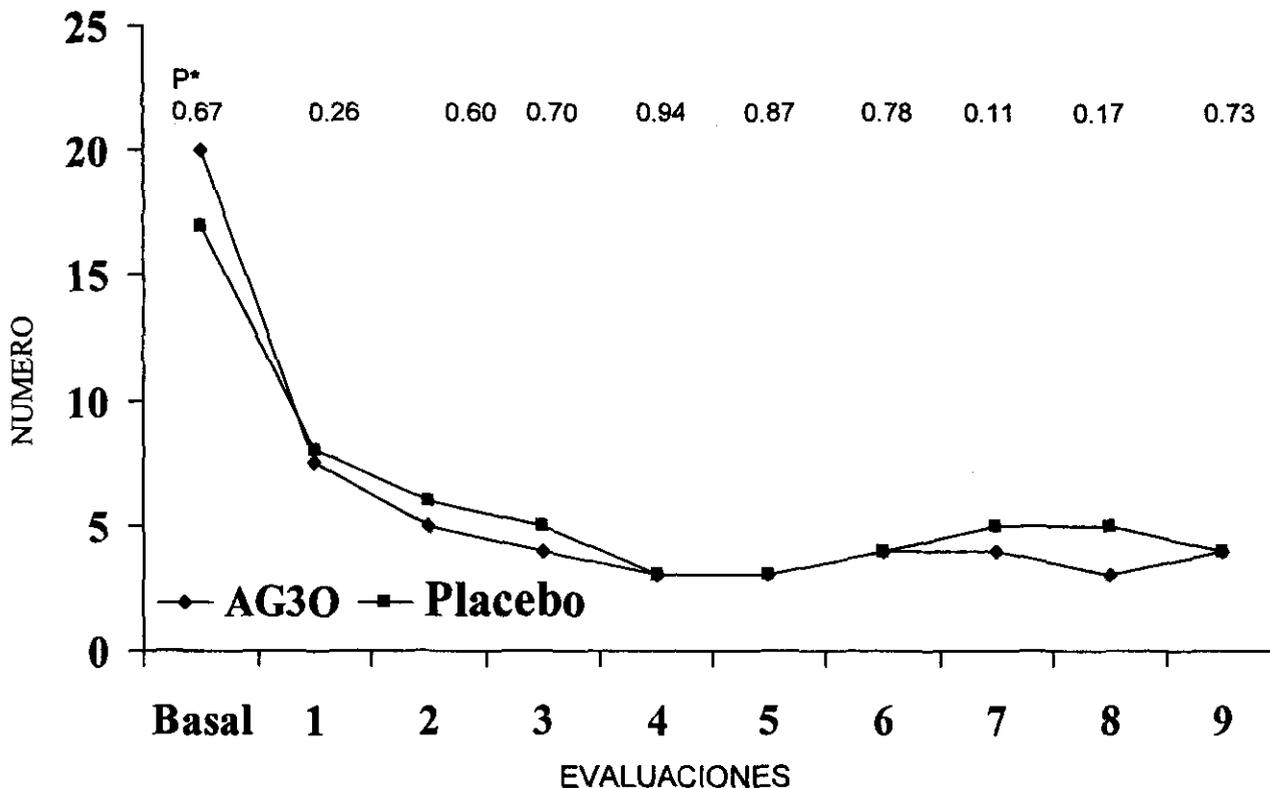
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 24. Escala visual análoga de dolor, en los grupos con AG30 y placebo



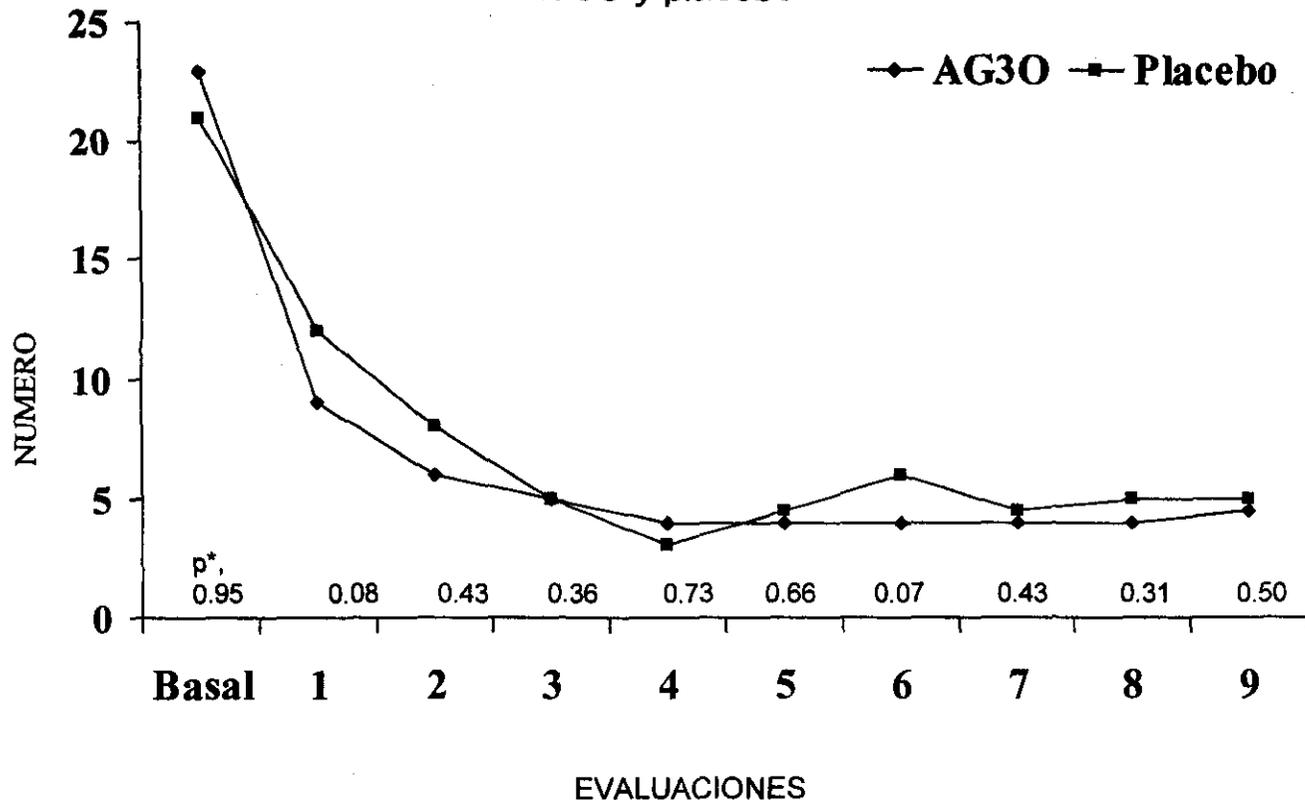
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 25. Cuenta de articulaciones inflamadas, en los grupos con AG30 y placebo



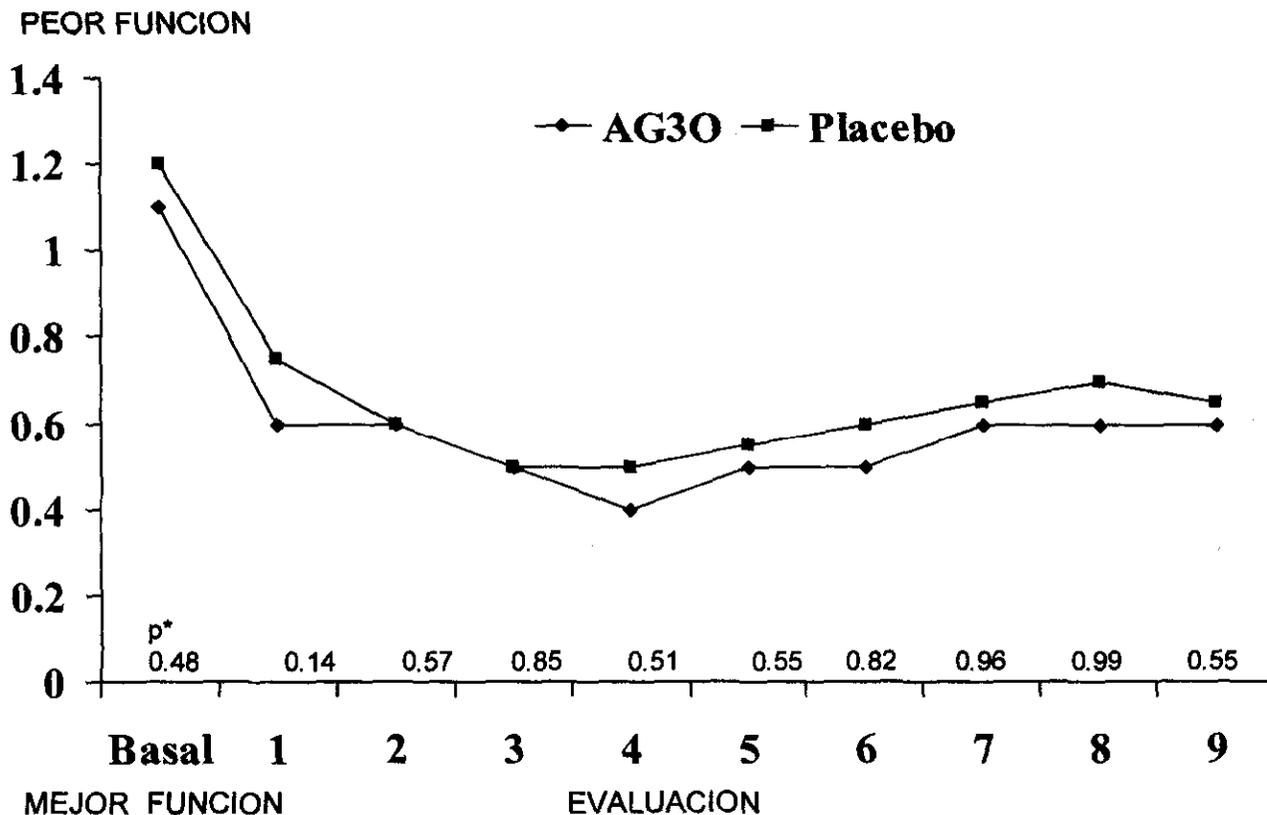
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 26. Cuenta de articulaciones dolorosas, en los grupos con AG30 y placebo



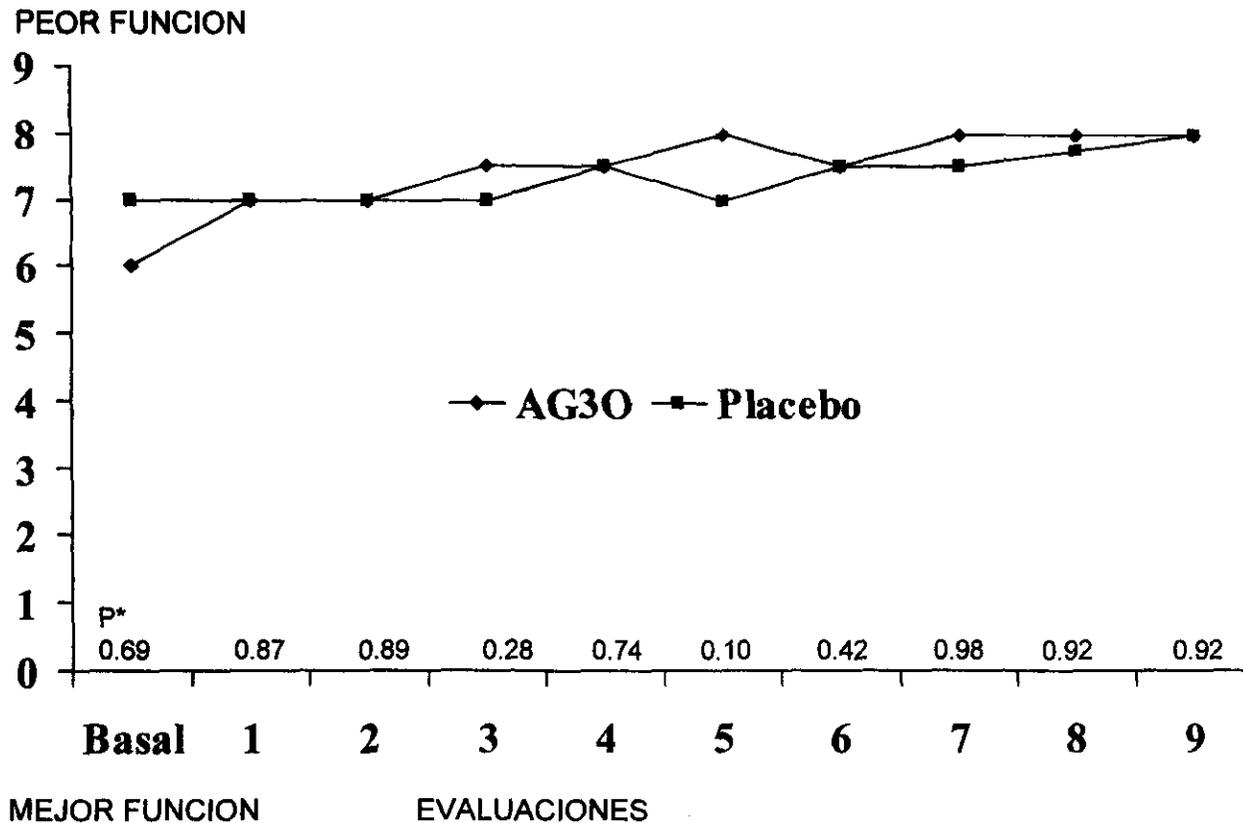
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 27. Evaluación de la función (HAQ), en los grupos con AG30 y placebo



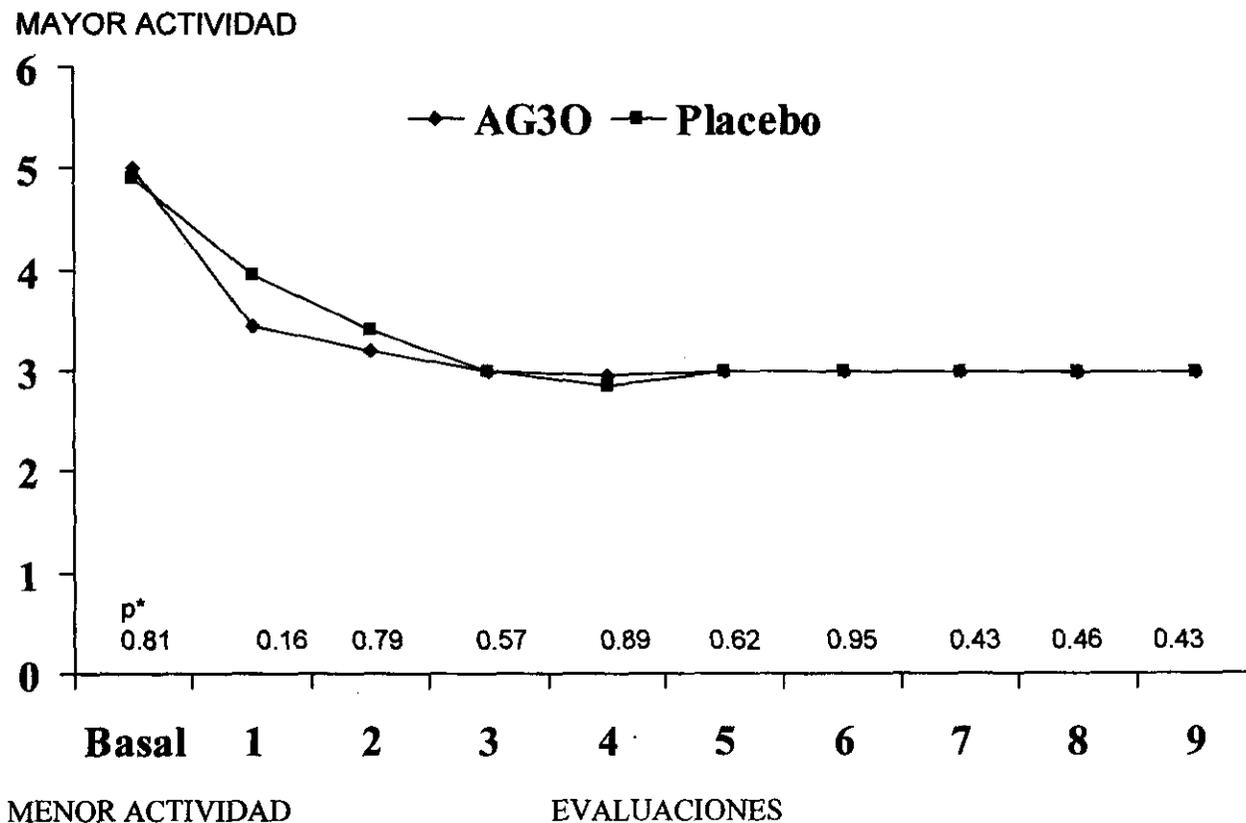
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 28. Evaluación de la calidad de vida (Utilidades), en los grupos con AG30 y placebo



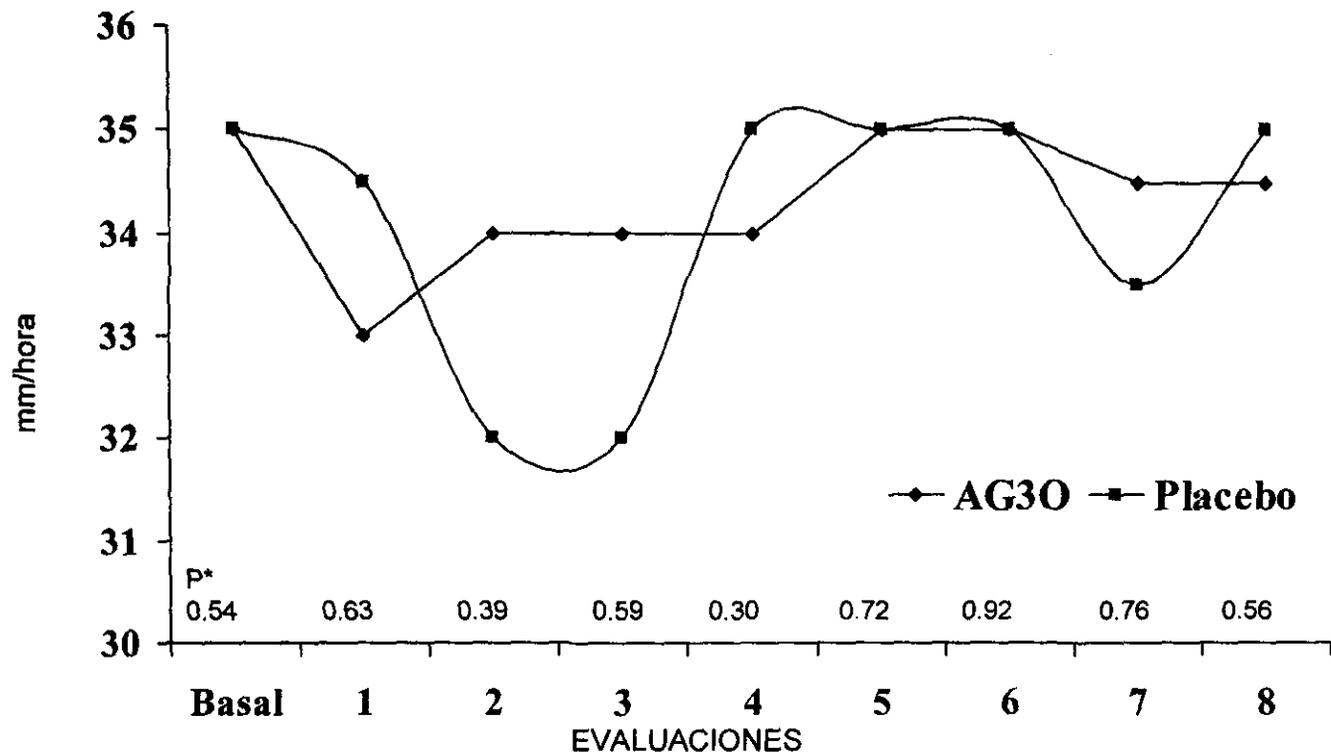
Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 29. Evaluación de la actividad (DAS), en los grupos con AG30 y placebo



Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

Gráfica 30. Evaluación de la velocidad de sedimentación globular, en los grupos con AG30 y placebo



Se muestran medianas. * Prueba de rangos asignados de Wilcoxon.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Spector T: Epidemiology of Rheumatic Diseases. Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1990 16;3:513-535.
2. Leigh P, Fries J, Parikh N: Severity of disability and duration of disease in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1906-11.
3. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M: Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early Rheumatoid Disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717-723.
4. Scott D L, Symmons D P, Coulton J: Long-term outcome in Rheumatoid Arthritis. Twenty years. *Lancet* 1987;I:1108-11.
5. Reilly P A, Cosh J A, Maddison P J, Rasker J J, Silman A J: Mortality and survival in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-369.
6. Decker J, Malone D G, Haraqui B, Wahl S, Schrieber L, Kipple J, Steinberg A D, Wilder R L: NIH Conference: Rheumatoid Arthritis: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Ann Int Med* 1984;101:810-824.
7. Klickstein L B, Shapleigh C S, Goetzl E J: Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in

- rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *J Clin Invest* 1980;66:1166-1170.
8. Davidson E M, RAE S A, Smith M J H: Leukotriene B₄, a mediator of inflammation present in synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1983;42:677-679.
9. Dawes P, Symmons D: Short-term of antirheumatic drugs. *Balliere's Clin Rheum* 1992 6:1;117-140.
10. Wilske K, Healey L: The need for aggressive therapy of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1993;19:153-161.
11. Huskisson E: Antiinflammatory drugs. *Sem Arthritis Rheum* 1977;1:1-20.
12. Wijnands W, van Riel P, van't Hof M, Gribnau F, van de Putte L: Longterm treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in Rheumatoid Arthritis: a prospective drug survival study. *J Rheumatol* 1991;18:184-187.
13. Simons L S, Mills J A: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl Jour Med* 1980;302:1179-1185.
14. O Day R, Graham G G, Williams K M, Brooks P M: Variability in response to NSAIDs Fact or Fiction? *Drugs* 1988;36:643-651.
15. Brooks P, Day R O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities. *New Eng Jour Med* 1991;24:24;1716-1725.

16. Henry D A: Side-effects of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Balliere's Clin Rheumatol* 1988;2:425-454.
17. Coles S, Fries J, Kraines R, Roth S: From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983;74:820-828.
18. Murray M D, Brater D C: Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;2:435-65.
19. Fries J, Williams C, Ramey D, Bloch D. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis and Rheum* 1993;36:297-306.
20. Buchanan WW: Implications of NSAID therapy in elderly patients. *J Rheumatol* 1990;17(Suppl20):29-32.
21. Hurwitz N: Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med Journal* 1969;i:536-539.
22. Morgan J, Furst D E: Implications of drug therapy in the elderly. *Reum Dis Clin N A* 1986;12:227-244.
23. Schlegel S I, Paulus HE: Non-steroidal and analgesic therapy in the elderly. *Reum Dis Clin N A* 1986;12:245-274.
24. Kromann N, Green A: Epidemiologic studies in the Upernavik district, Greenland. *Acta Med Scand* 1980;208:401-406.

25. Robinson D R: Alleviation of autoimmune disease by dietary lipids containing Omega-3 fatty acids. *Rheum Dis Clin N A* 1991;17:213-222.
26. Voet D, Voet J: Arachidonate metabolism. In *Biochemistry* 1th Ed 1990, Ed John Wiley & Sons New York 1990 pp. 660-665.
27. Darlington L G, Ramsey N W: Review of dietary therapy for Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:507-514.
28. Buchanan H M, Preston S J, Brooks P M, Buchanan W W: Is diet important in Rheumatoid Arthritis. *Br Rheum Dis* 1991;30:125-134.
29. Leslie C A, Gonnerman W A, Ullman M F, Hayes K C, Franzblau C, Cathcart E S: Dietary fish oil modulate macrophage fatty acids and decrease arthritis susceptibility in mice. *J Exp Med* 1985;163:1336-1349.
30. Leslie C A, Hayes C, Cathart E: A fish oil diet reduces the severity of collagena induced arthritis after onset of the disease. *Clin Exp Immunol* 1988;73:328-332.
31. Cathcart E S, Gonnerman W A: Fish oil fatty acids and experimental arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1991;17:235-242.
32. Pricket J D, Trentham D E, Robinson D R: Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZBxNZW/F₁ mice. *Arthritis Rheum* 1983;26:133-139.

33. Robinson R D, Prickett J D, Makoul G T: Dietary fish oil reduces progression of established renal disease in (NZBxNZW)_{F1} mice and delays renal disease in BXSB and MRL/lpr strains. *Arthritis Rheum* 1986;29:539-546.
34. Lee T H, Hoover R L, Williams J D, Sperling R I, Ravalese J, Spur B W, Robinson D R, Corey E J, Lewis R A, Austein F A: Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *New Engl Jour Med* 1985;312:1217-24.
35. Sperling R I: Dietary omega-3 fatty acids: effects on lipid mediators of inflammation and Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1991;17:373-389.
36. Lee T, Mencia-Huerta J M, Shih C, Corey E J, Lewis R and Austen F. Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest* 1984;74:1922-1933.
37. Endres S, Ghorbani R, Kelley V E: The effect of dietary supplementation with n-3-polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New England J Med* 1989;320:265-271.
38. Sperling R I Eicosanoid in rheumatoid arthritis *Reum Dis Clin N A* 1995;21:741-747.

39. De Luca P, Rothman D, Zurier R. Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1995;21:759-777.
40. Kremer J M, Jubiz W, Michalek A, Rynes R, Bartholomew L, Bigaouette J, Timchalk M, Beeler D, Lininger L: Fish oil fatty acid supplementation in active Rheumatoid Arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Int Med* 1987;106:497-503.
41. Fortin P, Lew R, Liang M, Wright E, Beckett L, Chalmers T and Sperling R. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis *J Clin Epidemiol* 1995;48:1379-1389.
42. Lau C S, Morley K D, Belch J J E: Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild Rheumatoid Arthritis - A double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993;32:982-989.
43. Belch J J E, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock R D: Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with Rheumatoid Arthritis: a double blind, placebo controlled study. *Ann Rheumatic Dis* 1988;47:96-104.

44. Jantti J, Nikkari T, Solakivi T, Vapaatalo H, Isomäki H: Evening primrose oil in rheumatoid arthritis: changes in serum lipids and fatty acids. *Ann Rheum Dis* 1989;48:124-127.
45. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y, Dequeker J: Long term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active Rheumatoid Arthritis. A 12-month, double blind, controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37:824-829.
46. Kremer J M, Michaler A V, Lininger L, Huyck C, Bigauoettr J, Timchalk M A, Rynes R I, Zieminski J, Bartholomew L E: Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1985;i:184-187.
47. Kremer J M: Clinical studies of Omega-3 fatty acid supplementation in patients who have Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1991;17:391-402.
48. Gill T, Feinstein A. A critical appraisal of the Quality-of-life measurements. *JAMA* 1993;272:619-26.
49. Testa M, Simonson D. Assesment of quality-of-life outcomes. *New Engl Jour Med* 1996;334:835-840
50. Bakker C. In Patient Oriented Outcome Assesment in rheumatic disease. University of Maastricht Universitarie Pers Maastricht-III 1995 pp 10-42.

51. Bakker C. Health related utility measurement in rheumatology. an introduction. Patient education and Counseling 1993;20:145-42.
52. Robinson R. Economic evaluation and health care. BMJ 1993;307:670-673.
53. Maetzel A. Costs of illness and the burden of disease. Journal of Rheumatol 1997;24:3-5.
54. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University Health Science Center How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part A). Can Med Assoc J. 1984;130:1428-34.
55. Reynell PC, Reynell MC. The cost benefit analysis of a coronary care unit Br Heart J 1972;34:897-900.
56. Russell IT, Devlin HB, Fell M, Glass NJ, Newell DJ. Day-case surgery for hernias and haemorrhoids, a clinical, social, and economic evaluation. Lancet 1997;1:844-847.
57. Eisenberg JM. Clinical Economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. JAMA 1989;262:2879-86.
58. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University Health Science Center How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part B). Can Med Assoc J. 1984;130:1442-49.

59. Interactive conference voting. The OMERACT II Committee. Health economics. Journal Rheumatol 1995;22:1420-30.
60. Arnett F C, Edworthy S, Block D A: The 1987 revised ARA criteria for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:517-524.
61. Hochberg M C, Chang R W, D'Wosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1992;35:498-502.
62. OMERACT Conference on Outcome Measures in RA Clinical Trials. Maastrich, The Netherlands. J Rheumatol 1993;20:527-591.
63. Cardiel M H, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in Rheumatoid Arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-D1). Clin Exp Rheumatol 1993;11:117-121.
64. van der Heijde D M F M, van't Hof M A, vanRiel P L C M, van de Putte L B A: Disease activity score. Ann Rheum Dis 1992;51:140-146.

65. Fries J F, Spitz P W, Williams C A, Bloch D A, Singh G, Hubert H: A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheumatism* 1990;33:121-130.
66. Health Utilities Index. Generic Instruments. Outcome Measures in Rheumatology II. Quality of life instruments. *J Rheumatol* 1993;20:7-13.
67. Weinstein MC, Fineberg HV. Probabilities and clinical decisions. In *Clinical Decision Analysis*. Weinstein MC, Fineberg HV. Eds. W. B. Saunders Co. U.S.A. 1980 pp 1-72.
68. Kaye J. Radiographic assesment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N A*. 1995;21:395-405.
69. Paulus H, Bulpitt K. Outcome measures in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N A* 1995;21:605-618.
70. Scott D L, Huskisson E C: The course of Rheumatoid Arthritis *Balliere's Clinical Rheumatol* 1992;6:1;1-22.
71. Bell M J, Bombardier C, Tugwell P: Measurement of functional status, quality of life, and utility in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:591-599.
72. Wolfe F, Kleinheksel S M, Cathey M A, Hawley D, Spitz P, Fries J: The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1480-1487.

73. van der Heijde D M F M, van't Hof M A, van Riel P L C M, Theunisse L A M, Lubberts E W, van Leeuwen M A, van Rijswijk M H, van de Putte L B A: Judging disease activity in clinical practice in Rheumatoid Arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990;49:916-920.

74. Reneses C S. Tesis Doctoral. Validación de un nuevo instrumento de medición simultánea de actividad y gravedad de la artritis reumatoide: el índice de actividad y gravedad de la Artritis Reumatoide (IAGAR). Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla, España. 1992 pp. 41-43.

75. van Gestel A M, Prevoo M L, van Hoff M A, van Rijswijk M H, van de Putte L B and van Riel P L Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum 1996;39:34-40.

76. Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T et al. Comparison of the effect of dietary fish ω -3 fatty acid supplementation with naproxen treatments in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992;19:1531-36.

77. Nielsen GL, Faarvang KL, Thompsen BS, et al Faarvang KL, Thompsen BS et al. The effects of dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acid in

- patients with rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest 1992;22:687-91.
78. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Effects of manipulation of dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990;33:810-820.
79. Cleland L.G. French JK, Betts WH, Murphy GA, Elliot MJ. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. J rheumatol 1988;15:1471-75.
80. Armitage P, G Berry. The size of an investigation. In Statistical methods in medical research. 3rd ed. Blackwell Scientific Publications London 1994. P 198-199.
81. Hernández-Criz B, Cardiel MH. Intra-observer reliability of commonly used outcome measures in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1998;16:459-62.
82. Felts W, Yelin E. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. J Rheumatol 1989;16:867-84.
83. Gabriel S, Crowson C, Campion M, O'Fallan M. Indirect and non-medical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with non-arthritic controls. J Rheumatol 1997;24:43-8.

84. Meenan R, Yelin E, Henke C, Curtis D, Epstein W. The costs of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1978;21:827-29.
85. Liang M, Larson M, Eaton H, McNamara E, Katz R, Taylor J. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1984;27:527-29.
86. Stone CH. The lifetime economic costs of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:819-27.
87. Prashker M, Meenan R. The total costs of drug therapy for rheumatoid arthritis. A model based on costs of drugs monitoring and toxicity. *Arthritis Rheumatism* 1995;38:318-25.
88. Lubek D, Spitz P, Fries J, Wolfe F, Mitchell D, Roth S. A multicenter study of annual health service utilization and costs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:488-93.
89. Ariza-Ariza R, Mestanza Peralta M, Cardiel MH. Direct costs of medical attention to Mexican patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care center. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:75-8.
90. Lubek D. The economic impact of arthritis. *Arthritis care and research*. 1995;8:304-9.
91. Douzjian V, Ferrara D, Silvestri G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetes with ESRD: a cost-

- effectiveness decision analysis model. *Am J Kidney Dis.* 1998;31;794-802.
92. Nichol G, Dennis DT, Steere AC, Lighthfoot R, Wells G, Shea B, Tugwell P. Test-treatment strategies for patients suspected of having Lyme disease: a cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 1998;128;37-48.
93. Fattore G, Percudani M, Pugnoli C, Contini A. Costs of psychiatric services: a study performed at a public mental center in the Lombardy Region. *Epidemiol Psichiatr Soc* 1997;6;139-47.
94. Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women. A cost-utility analysis of office based strategies. *J Fam Pract* 1997;44;49-60.
95. Seto TB, Taira DA, Tsevat J, Manning WJ. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiographic guided cardioversion: a decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29;122-30.
96. Wyatt JR, Niparko JK, Rothman M, Elissovoy G. Cost utility of the multichannel cochlear implants in 258 profoundly deaf individuals. *Laryngoscope* 1996;106;816-21.
97. Kattan MW, Inoue Y, Giles FJ, Taipaz M, Ozer H, Guilhot F, Zuffa E, Huber SL, Beck JR. Cost-effectiveness of

- interferon-alpha and conventional chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1996;125:541-8.
98. Tsevat J, Duke D, Goldman L, Pfeffer MA, Lamas GA, Soukup JR, Kuntz KM, lee TH. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:914-9.
99. Chang RW, Pellisier JM, Hazen GB. A Cost-effectiveness analysis of total hip arthroplasty for osteoarthritis of the hio. *JAMA* 1996;275(ii);858-65.
100. Goossens ME, Rutten van Molken MP, Leidl RM, Bos SG, Vlaeyen JW, Teeken Gruben NJ. Cognitive educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. II. Economic evaluation. *J Rheumatol* 1996;23:1246-54.

XI. APENDICES:

APENDICE I

Criterios revisados para el diagnóstico de AR del CAR 1987

1.- Rigidez matutina. En y alrededor de las articulaciones que dura mas de una hora antes de la máxima mejoría.

2.- Artritis de 3 o más áreas articulares. Al menos 3 áreas articulares con aumento de volumen de tejidos blandos y/o aumento de líquido intra-articular observadas por un médico. Las 14 posibles áreas articulares afectadas deberán ser Interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas derechas o izquierdas.

3.- Artritis de manos. Al menos una de las áreas articulares de las manos - muñecas, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales- con las características de artritis descritas en el apartado previo.

4.- Artritis simétrica. Afección simultanea de las mismas áreas articulares, en los dos lados del cuerpo. (Se acepta la afección bilateral de IFP, MCF, y MFJ sin simetría absoluta)

5.- Nódulos reumatoides. Nódulos subcutáneos presentes sobre prominencias óseas, superficies extensoras o en regiones yuxta-articulares observados por un médico.

6.- Factor reumatoide. Demostración de cantidades elevadas de factor reumatoide sérico por cualquier método con el que menos del 5% de la población normal haya resultado positiva.

7.- Cambios radiográficos. Cambios radiográficos característicos en Rx PA de manos que incluyan erosiones.

Para el diagnóstico de AR 4 de estos criterios deben estar presentes al menos durante 6 semanas.

APENDICE II

Clase funcional de Steinbroker modificada en 1991.

Clase I: Capacidad funcional completa con capacidad de realizar todas las actividades de la vida diaria sin limitación (cuidado personal, actividades vocacionales y avocacionales).

Clase II: Capacidad funcional adecuada para el cuidado personal y efectuar las actividades vocacionales, pero con limitación para realizar las actividades avocacionales.

Clase III: Capacidad funcional adecuada para el cuidado personal, pero limitación para efectuar actividades vocacionales y avocacionales.

Clase IV: Paciente incapacitado para el cuidado personal, las actividades vocacionales y avocacionales.

APENDICE III

Criterios de actividad.

- Rigidez matutina igual o mayor de 60 minutos.
- Nueve o más articulaciones dolorosas.
- Seis o más articulaciones hinchadas.
- Velocidad de sedimentación globular por el método de Westergreen de 60 minutos igual o mayor de 30 mm/h.

Se considerará actividad con tres o más de los criterios mencionados.

APENDICE IV

ARTICULO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACION DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO.

México, D . F. a _____ de _____ de 1995.

Por medio de la presente, hago constar que he sido informado adecuadamente de modo detallado del estudio que se llevará a cabo durante un año en paciente con Artritis Reumatoide en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, e l que se probarán dos medicamentos. Estoy conciente de que desconoceré el tipo d e medicamento que se me administra, sin embargo puede ser un anti-inflamatorio o u n ácido graso. Las reacciones que puedo notar son gastritis, diarrea, dolo abdominal, eructos, alteraciones en la presión arterial, la función del hígado e l riñón. Está claro que estas reacciones no pondrán en peligro mi vida.

De tal modo que ACEPTO participar en él de manera voluntaria, sin que se hay a ejercido presión para ello, sin que se me cobre y sin que esto interfiera con m i atención médica.

ATENTAMENTE

Nombre y firma del paciente.

ESTIGO

TESTIGO

En caso de aclaraciones, síntomas o preguntas, comunicarse con el Dr. Mari umberto Cardiel Ríos o la Dra. Blanca Hernández Cruz al Departamento d e Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Nutrición al teléfono 5-73 2-00 ext. 2601.

APENDICE V. OMERACT

EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL Y DEL DOLOR

En esta parte del cuestionario queremos evaluar su estado general y la percepción que usted tiene de su enfermedad. Conteste por favor las preguntas que hacemos a continuación; si tiene dudas, pregúntenos.

1.- Hoy se siente usted: (marque con una "X" la mejor opción)

MUY BIEN _____ MUY MAL
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2.- Evaluación global del médico:

MUY BIEN _____ MUY MAL
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3.- En relación al dolor, marque con una "X" el punto que mejor describa su situación actual:

SIN DOLOR _____ DOLOR MAXIMO
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4.- Número de articulaciones dolorosas _____

5.- Número de articulaciones hinchadas _____

6. HAQ _____

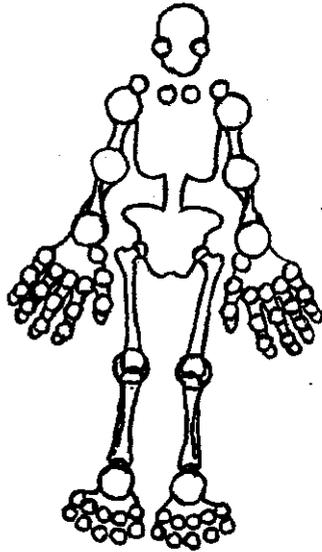
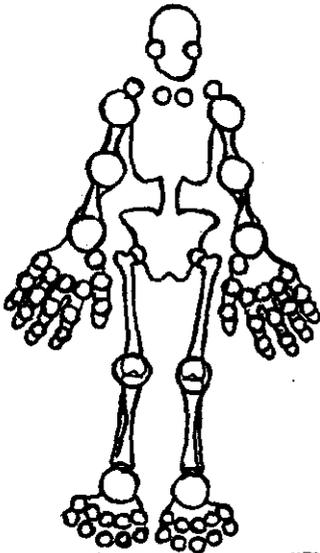
7.- VSG _____

NUMERO DE ARTICULACIONES HINCHADAS NUMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS

CUENTA ARTICULAR

NUMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS

NUMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS



ARTICULACION	RITCHIE		DOLOR Y GESTOS	DOLOR Y RETIRO	TOTAL
	SIN DOLOR	DOLOR			
TEMPOROMANDIBULAR	---	---	---	---	---
CERVICALES	---	---	---	---	---
ESTERNOCLAVICULAR	---	---	---	---	---
ACROMIOCLAVICULAR	---	---	---	---	---
HOMBROS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
CODOS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
MUÑECAS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
MCF	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
IFP	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
CADERAS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
RODILLAS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
TOBILLOS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
TALOCAL	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
MEDIOTARSIANA	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---
METATARSIANAS	---	---	---	---	---
DER	---	---	---	---	---
IZQ	---	---	---	---	---

No _____

APENDICE V. HAQ

Marque con una "X" la respuesta que mejor describa el grado de dificultad que usted ha presentado para realizar sus actividades habituales durante la última semana.

EN LOS ULTIMOS 7 DIAS, ¿HA AFECTADO ESTE PROBLEMA (DOLOR, DOLOR A LA PRESION, INFLAMACION O RIGIDEZ) SU HABILIDAD PARA:

	SIN DIFICULTAD	CON ALGO DE DIFICULTAD	CON MUCHA DIFICULTAD	NO PUEDO HACERLO
A) Vestirse solo(a), inclusive abotonarse y amarrar agujetas?	_____	_____	_____	_____
B) Acostarse y levantarse de la cama?	_____	_____	_____	_____
C) Llevarse a la boca un vaso con líquido?	_____	_____	_____	_____
D) Caminar en terreno plano?	_____	_____	_____	_____
E) Lavar y secar todo su cuerpo?	_____	_____	_____	_____
F) Inclinarsse para levantar ropa del piso?	_____	_____	_____	_____
G) Abrir y cerrar las llaves del agua?	_____	_____	_____	_____
H) Entrar y salir de un coche?	_____	_____	_____	_____
I) Ponerse en cuclillas al ir al baño o al hacer tareas hogareñas?	_____	_____	_____	_____
J) Arrodillarse en la iglesia o en la casa?	_____	_____	_____	_____

CALIFICACION FINAL _____

APENDICE IX OMS

TIPO	GRADO 0	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
HEMATOLOGICA					
Hb g/100ml	IV > 11.0	9.6 - 10.9	8.0 - 9.4	6.6 - 7.9	< 6.6
Leucos 1000/mm ³	IV > 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulocitos	IV > 2.0	1.5 - 1.8	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Plaquetas	IV > 100.0	75 - 79	50 - 74	26 - 49	< 26
Hemorragia	ausente	petequias	periódica	pérdida abundante	pérdida debilitante
GASTROINTEST					
Bilirrubina	IV < 1.0	1 - 2	2.1 - 4	4.1 - 6	> 8
ALT	IV < 40.0	40 - 80	83 - 180	161 - 320	> 320
AST	IV < 46.0	46 - 90	91 - 180	181 - 360	> 360
FA	IV < 184.0				
Oral	ausente	irritación-eritema	eritema, úlceras come sólidos	úlceras (líquidos)	alimentación imposible
Náusea/vómito	ausente	náusea	vómito pasajero	vómito (cede con tx) intolerable (tx)	vómito intratable
Diarrea	ausente	< 2 días	tolerable >2 días		hemorragia, deshidratación
RENAL-VESICAL					
Azoemia	IV < 49.0	49.1 - 97.6	97.6 - 196	196.1 - 390	> 390
Creatinina g/dL	IV < 1.87	1.88 - 3.76	3.76 - 7.6	7.6 - 15	> 15
Proteinuria	ausente	+ ; < 0.3g/100ml	++ - +++, 0.3 - 1	++++, >1.0	nefrótico
Hematuria	ausente	microscópica	macroscópica, coag		obstrucción
PULMONAR	ausente	síntomas leves	Disnea de esfuerzo	disnea (mínimo esfuerzo)	disnea en reposo
IEBRE (drogas)	ausente	≤ 38.0	38 - 40 °C	> 40 °C	fiebre+hipotensión
ALERGIA	ausente	Edema	Broncoespasmo (tx oral)	broncoespasmo (tx parenteral)	anafilaxia
CUTANEA	ausente	Eritema	Descamación seca, vesículas, prurito	descamación húmeda, úlceras	dermatitis exfoliá tiva, necrosis (IQ)
CABELLO	no pérdida	pérdida mínima	Alopecia moderada	total, reversible	total, irreversible
INFECCION sitio	ausente	Leve	Moderada	grave	grave, hipotensión
CARDIACA					
Ritmo	normal	taquicardia sinusal > 100 en reposo asintomático, signos cardíacos anormales	PVC unifocal,	PVC multifocal disfunción sintomática (TX)	TV disfunción sintomá tica (no resp TX)
Funcionamiento	normal		Arritmia atrial disfunción pasajera, no tx sintomático, no tx	tamponade (punción)	tamponade, IQ
Pericarditis	ausente	derrame asintomático			
NEUROTOXICIDAD					
Alt. conciencia	conciente	letargia pasajera	Somnolencia <50% Hrs vigilia	somnolencia >50% hrs vigilia	coma
Periférica	ausente	Parestesias y/o ↓ ROT leve	Parestesias graves y/o estenosis ligera Moderado	parestesias inoport y/o alt. motoras distensión abdominal	parálisis
Estréfirmiento	ausente				distensión y vómito
DOLORES	ausente	Leve	Moderado	grave	intratable

APENDICE X CUESTIONARIO DE COSTOS
OTROS COSTOS DIRECTOS

Numero

Nombre

Registro

I. Transporte casa-hospital / hospital-casa

¿Como se transporta? Público Privado Otro Cual

Cuanto le cuesta el transporte

(incluir gasolina, estacionamiento, cuidador, etc)

II. Alimentos

Toma algún alimento mientras esta en el hospital o al salir de él? SI NO

Desayuno

Comida

¿Cuanto le cuestan los alimentos?

III. ¿Deja de ir a trabajar por venir a la consulta o al laboratorio? SI NO

Si es así, ¿cuantas horas deja de trabajar?

¿Cuanto le cuesta dejar de ir a trabajar el día que viene a la consulta y al laboratorio?

IV. ¿Requiere que alguien la acompañe para venir a las consultas? SI NO

Si es así, anote los gastos de su acompañante

Sueldo

Transporte

Comidas

Horas de trabajo perdidas

V. ¿Requiere que alguien cuide de sus niños mientras usted esta aquí?

Si es así, anote los gastos que esto produce.

VI. Otros gastos

¿Tiene algún otro gasto por venir a la consulta? SI NO

¿De que tipo?

¿Cuanto le cuesta?

No _____

Mejor
estado de salud
imaginable



Peor
estado de salud
imaginable

APENDICE XII. CUESTIONARIO DE DIETAS

CUESTIONARIO DE INVESTIGACION DE DIETAS

SI EL DIA DE AYER USTED COMO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES ALIMENTOS, PONGA UNA MARCA EN LA LINEA CORRESPONDIENTE:

Aceite de olivo	___ ¿cuanto? _____
Aceite de cártamo	___ ¿cuanto? _____
Aceite vegetal mixto	___ ¿cuanto? _____
Aceite de hígado de bacalao	___ ¿cuanto? _____
Aceite de maíz	___ ¿cuanto? _____
Aceite de girasol	___ ¿cuanto? _____
Mantequilla	___ ¿cuanto? _____
Crema	___ ¿cuanto? _____
Queso	___ ¿cuanto? _____
Margarina	___ ¿cuanto? _____
Hígado	___ ¿cuanto? _____
Visceras	___ ¿cuanto? _____
Carmitas	___ ¿cuanto? _____
Chicharrón	___ ¿cuanto? _____
Aguacate	___ ¿cuanto? _____
Semillas de girasol	___ ¿cuanto? _____
Pepitas	___ ¿cuanto? _____
Semillas de calabaza	___ ¿cuanto? _____
Nueces	___ ¿cuanto? _____
Cacahuates	___ ¿cuanto? _____
Pescado	___ ¿cuanto? _____
Otro tipo de aceites	___ ¿cuanto? _____
Atún	___ ¿cuanto? _____
Sardina	___ ¿cuanto? _____
Manteca	___ ¿cuanto? _____

APENDICE XIII. DIARIO DE DIETAS

A CONTINUACION, USTED DEBERA ESCRIBIR TODO AQUELLO QUE COMIO EL DIA ANTERIOR A SU SIGUIENTE CONSULTA

DESAYUNO _____

COMIDA _____

CENA _____

ENTRE LAS COMIDAS _____

APENDICE XV. ORGANIZACION TEMPORAL

ENTRADA		A L E A T O R I Z A C I O N	S	E	G	U	I T	M O	I	E	N
I N S T R U C C I O N E S	L A V A D O . @ + O		
			@	@	@	@	@	@	@	@	.
1	SEM		5 SEM	10 SEM	15 SEM	23 SEM	31 SEM	38 SEM	44 SEM	52 SEM	56 SEM

* EVALUACION CLINICA: HAQ, OMERACT, Actividad, Toxicidad, Utilidades, Medicamentos.

@ LABORATORIO: BH, VSG, glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, DHL, FA, Albúmina, BRT, BRD, EGO.

+ OTROS: triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, determinación de ácidos 3-omega en sangre

O Radiografías de manos y de pies, factor reumatoide.