



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

TESIS QUE PRESENTA

**MARTHA ÁLVAREZ CERVANTES
Médico Cirujano y Partero**

Para obtener el grado de Especialista en Medicina Familiar

***“CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
TRATADOS CON ETANERCEPT, COMPARADA
CON LOS TRATADOS CON ADALIMUMAB”***

ASESOR

**Dra. Paula Chacón Valladares
Especialista en Medicina Familiar**

CO-ASESORES

**Dr. Rafael Villa Barajas
Especialista en Medicina Familiar
Maestro en Ciencias**

**Dr. Alain R. Rodríguez Orozco
Especialista en Alergia e Inmunología
Doctor en Ciencias**

ASESOR ESTADÍSTICO

**Mat. Carlos Gómez Alonso
Analista Coordinador “A”**

**MORELIA, MICHOACÁN; MÉXICO
MARZO, 2015**

COLABORADORES

Dr. Javier Ruiz García
Especialista en Medicina Familiar



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Dr. Daniel Zalapa Martínez
Jefe de la División de Estudios de posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. Alain Raimundo Rodríguez Orozco
Coordinador de la Especialidad en Medicina Familiar de la
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN

Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui
Coordinador de Planeación y Enlace de Educación e Investigación institucional

Dra. Wendy Lea Chacón Pizano
Coordinador Auxiliar de Educación en salud

Dr. Cleto Álvarez Aguilar
Coordinador Auxiliar de Investigación en salud

Dra. María del Rosario Calderón González
Director de la UMF No. 80

Dra. Mayra Vieyra López
Coordinador clínico de Educación e Investigación médica, UMF No. 80

Dra. Ana Itandehui Martínez Piñón
Profesor titular de la Residencia en Medicina Familiar, UMF No. 80

AGRADECIMIENTOS

Muchas gracias a los pacientes que aceptaron participar en este proyecto.

A mis asesores Dra. Paula Chacón Valladares, Dr. Rafael Villa Barajas, Dr. Alain R. Rodríguez Orozco y Mat. Carlos Gómez Alonso, gracias por todo su apoyo y dedicación para llevar a cabo esta investigación.

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre han estado ahí motivándome a seguir adelante. Con todo cariño esta tesis se las dedico a ustedes.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
I Resumen	1
II Abreviaturas y Glosario	3
III Relación de tablas y figuras	4
IV Introducción	5
V Antecedentes	7
VI Planteamiento del Problema	19
VII Justificación	21
VIII Hipótesis	23
IX Material y Métodos	24
X Resultados	31
XI Discusión	39
XII Conclusiones	44
XIII Recomendaciones	44
XIV Anexos	45
XV Bibliografía	53
Total de páginas	55

I. RESUMEN

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON ETANERCEPT, COMPARADA CON LOS TRATADOS CON ADALIMUMAB

Antecedentes

La Artritis reumatoide (AR), es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune. El auto-cuestionario Short Form 36 (SF36), permite valorar la calidad de vida del paciente y la respuesta al tratamiento médico. El tratamiento de la AR ha cambiado en los últimos años, los fármacos biológicos anti-TNF α , mejoran la función física y emocional del paciente. El Disease Activity Score 28 (DAS28), indica la actividad de la AR para valorar la respuesta del tratamiento. El objetivo de este estudio, fue comparar la calidad de vida en paciente con AR tratados con Etanercept, respecto a los tratados con Adalimumab.

Material y métodos

Se incluyeron a los pacientes con AR que aceptaron participar en el estudio, de la UMF 80, del IMSS en Morelia, que estaban siendo tratados con Etanercept o Adalimumab, sin tomar en cuenta tiempo de evolución de la enfermedad ni tiempo de tratamiento con el fármaco biológico, de sexo indistinto, que supieran leer y escribir, entre 18 a 65 años de edad, en un estudio observacional, transversal, comparativo y retrospectivo. Se formaron 2 grupos según el fármaco utilizado, se obtuvo calidad de vida con el SF36 y actividad de la enfermedad con el índice DAS28. Se evaluó la asociación entre el tratamiento biológico con la calidad de vida y la actividad de la AR.

Resultados: Se estudiaron 13 pacientes tratados con Etanercept y 18 tratados con Adalimumab. El 93.50% (29) de los pacientes utilizaba la terapia biológica por más de 19 meses. El FARMAC más utilizado fue el MTX, el 100% de los pacientes utilizaba algún AINE y paracetamol. No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida global cuando esta se comparó con el cuestionario SF36 entre ambos tratamientos. Solo se observó una superioridad en el dominio función social del SF36 en pacientes tratados más de 19 meses que en los que recibieron terapia biológica un tiempo menor ($F=83.19 \pm 3.98$, $p=.002$) y en el dominio salud mental del SF36 entre pacientes con actividad baja y moderada de la AR ($F=90.29 \pm 4.82$, $p=.034$).

Conclusiones: Etanercept y Adalimumab, tienen efecto terapéutico similar sobre la actividad de la AR y sobre calidad de vida, ambos mejoran el estado físico, y emocional en los pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide, terapia biológica, calidad de vida con SF36 y actividad de la enfermedad con DAS28.

ABSTRACT

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ETANERCEPT, COMPARED WITH TREATIES WITH ADALIMUMAB

Background

The Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease with. Self-Short Form 36 (SF36), allows to assess the quality of life of patients and response to medical treatment. The treatment of RA has changed in recent years, anti-TNF among others biological drugs improve the physical and emotional function of the patient living with RA. The Disease Activity Score 28 (DAS28), indicating the activity of the AR to assess treatment response. The aim of this study was to compare the quality of life in patients with RA treated with Etanercept, compared to those treated with Adalimumab.

Material and methods

It were included patients with RA who agreed to participate in the study, at the family medicine unit 80 from the Mexican Institute for Social Security, IMSS, in Morelia, who were being treated with Etanercept or Adalimumab, regardless of duration of disease or time of drug treatment biological, of both sexes, who could read and write, between 18-65 years old. It was an observational, cross-sectional, comparative and retrospective study. Two groups were formed according to the drug used: Etanercept and Adalimumab, quality of life was obtained with the SF36 and disease activity was estimated via DAS28 index.

Results: 13 patients were treated with Etanercept and Adalimumab were treated with Adalimumab. The 93.50% (29) of the patients used biological therapy for over 19 months. The most commonly used DMARD was MTX, 100% of the patients used a NSAID and paracetamol. No significant difference in the overall quality of life was observed when this was compared between both groups of treatments. Superiority was observed only in the social function domain of the SF36 in patients receiving treatment over 19 months than in those who received biologic therapy less time ($F = 83.19 \pm 3.98$, $p = .002$) and significative differences were found in mental health SF-36 dominium between patients with low and those with moderate RA activity ($F = 90.29 \pm 4.82$, $p = .034$).

Conclusions: Etanercept and Adalimumab, have similar therapeutic effect on RA activity and quality of life, both improve both physical, and emotional components of their quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological therapy, SF36 quality of life and disease activity by DAS28.

II. ABREVIATURAS

ACR: American college of reumathology
Acs anti-CCP: Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinianos
AIMS: Arthritis impact measurement scale
AINE: Anti-inflamatorio no esteroideo
AR: Artritis reumatoide
ARIMAC: Archivo de información médica (UMF 80 IMSS, Morelia)
CD20: Antígeno de linfocitos B, CD20
DAS28: Disease activity score 28
EGP: Evaluación global por parte del paciente
EULAR: European league against rheumatism
FARME: Fármacos modificadores de la enfermedad
FDA: Food and drugs administration
FR: Factor reumatoide
HAQ: Health assessment questionnaire
IgG: Inmunoglobulina G
IL: Interleucina
IMSS: Instituto mexicano del seguro social
MTX: Metotrexate
NAD: Numero de articulaciones dolorosas
NAT: Numero de articulaciones tumefactas
OMS: Organización mundial de la salud
PCR: Proteína C reactiva
RAQL: Rheumatoid arthritis quality of life
RTNF: Receptor del factor de necrosis tumoral
SER: Sociedad española de reumatología
SF36: Short form 36
TNF: Factor de necrosis tumoral
UMF: Unidad de medicina familiar
VSG: Velocidad de sedimentación globular

GLOSARIO

Calidad de Vida: Percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses.

Terapia Biológica: Fármacos modificadores de la enfermedad, inhibidores del $TNF\alpha$, bloqueadores del receptor de IL-1, IL-6, del antígeno de superficie CD20 de linfocitos B e inhibidores de linfocitos T.

III. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA I. Comparación de la calidad de vida valorada con SF-36, entre los grupos de tratamiento.

TABLA II. Comparación de la calidad de vida valorada con SF-36, por grupos de edades.

TABLA III. Comparación de la calidad de vida valorada con SF-36, por tiempo de tratamiento.

TABLA IV. Comparación de la calidad de vida valorada con SF-36, respecto a la actividad de la enfermedad.

FIGURA 1. Distribución de los pacientes por género y grupos de edades, en el grupo de Etanercept.

FIGURA 2. Distribución de los pacientes por género y grupos de edades, en el grupo de Adalimumab.

FIGURA 3. Distribución de los pacientes por tiempo de tratamiento, en los grupos de tratamiento.

Figura 4. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento y actividad de la enfermedad estimada con DAS28.

IV. INTRODUCCIÓN

La Artritis reumatoide (AR), constituye una de las principales demandas en el primer nivel de atención médica, por lo que condiciona un alto costo a los servicios de salud; en la Unidad de Medicina Familiar no. 80 IMSS Morelia, según los registros electrónicos del Área de informática médica y archivo clínico (ARIMAC), en el año 2010 se encontró dentro de las primeras 25 causas de demanda en la consulta externa, con una prevalencia del 1.24% y una incidencia anual del 0.06% en el año 2012, otorgándose incapacidades laborales al 1.33% de los pacientes con AR.

En México se tiene registrada una alta prevalencia de AR, en un 1.60%. Se calcula que un millón y medio de personas cursa con este padecimiento. Afecta al 2% de la población mundial, principalmente al grupo etario con mayor capacidad productiva dentro de la sociedad. La edad de inicio es de 40 ± 10 años, es más frecuente en las mujeres que en los hombres, con una relación 3:1.

Constituye un problema de salud pública debido a su prevalencia, las consecuencias funcionales que ocasiona, el impacto socioeconómico e incremento en los servicios de salud.

Esta patología está asociada con una elevada morbilidad, disminuye la esperanza de vida de 7 a 10 años en comparación con la población general. Los pacientes con AR ven limitado el desarrollo de actividades vitales, con repercusión en su calidad de vida.

Se calcula que más del 50% de los pacientes, tendrán una discapacidad moderada y un 10% tendrán una discapacidad grave a 10 años del inicio de la enfermedad. La mortalidad reportada es mayor que en la población general, con una tasa estandarizada de 2.26, lo que ocasiona una reducción en sus expectativas de vida.

Hasta hace 3 décadas la AR era considerada una enfermedad devastadora, el tratamiento sólo era capaz de mejorar los síntomas sin detener su evolución natural respecto a la progresión del daño estructural y deterioro funcional.

En los últimos 10 años esta situación ha cambiado, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) en combinación con fármacos biológicos, como son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF α) Etanercept y Adalimumab, han logrado cambiar el pronóstico al mejorar la calidad de vida y al disminuir la actividad de la enfermedad.

Una de las formas para estimar la calidad de vida, tanto física como emocional en pacientes con AR, es a través de cuestionarios estandarizados, uno de los más utilizados es el SF36, que permite evaluar el estado funcional del paciente, reflejando su salud física, mental y social. En la práctica clínica, también es importante cuantificar la actividad de la enfermedad, el índice DAS28 es una herramienta útil para tomar decisiones terapéuticas y valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con AR.

V. ANTECEDENTES

La AR es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por inflamación articular persistente del tejido sinovial, que ocasiona destrucción de hueso y cartílago con pérdida de la estructura articular; con afección sistémica que ocasiona daño patológicos en distintos órganos.

Están asociados con la patogénesis de la enfermedad, la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La producción de anticuerpos como son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP), indica mal pronóstico si se encuentran en títulos elevados y predicen una enfermedad con comportamiento agresivo.

En la membrana sinovial, los procesos inmunológicos más importantes se llevan a cabo por la interacción entre las células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD4+, que activan macrófagos y aumentan la secreción de citosinas pro-inflamatorias IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Éstas producen destrucción tisular a través de la activación de fibroblastos y condrocitos que liberan enzimas y radicales libres de oxígeno; además de formación de complejos inmunes y fijación del complemento.

El incremento de citosinas pro-inflamatorias a nivel sinovial y la activación de linfocitos T y B, juegan un papel predominante en la evolución de la enfermedad, por lo que se han convertido en los blancos terapéuticos principales.¹

MEDIDAS DE EVALUACION DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Las medidas de evaluación de la AR comprenden la actividad de la enfermedad, el daño estructural y la calidad de vida.

El American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), han propuesto medidas para evaluar la actividad de la enfermedad, que incluyen el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación de la intensidad del dolor y el estado general por el parte del paciente

y del médico, reactantes de fase aguda y cuestionarios para evaluar la calidad de vida.

Para medir la capacidad funcional, se utiliza el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y el Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS). El daño estructural se evalúa mediante índices radiológicos. La evaluación de la calidad de vida, determina el estado de salud del paciente y evalúa los beneficios del tratamiento. Para determinar el estado de salud físico, psicológico y social, se utilizan los auto-cuestionarios: Short Form 36 (SF36) y el Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQL).²

TERAPIA BIOLÓGICA

En el año 2008 el Colegio Americano de Reumatología (ACR), recomendó el uso de fármacos biológicos, constituidos por los inhibidores del TNF α (Infliximab, Etanercept y Adalimumab), el bloqueador del receptor de IL-1 (Anakinra), el bloqueador del antígeno de superficie CD20 de linfocitos B (Rituximab), el bloqueador del receptor de IL-6 (Tocilizumab) y el inhibidor de estimulación de linfocitos T (Abatacept). Estos medicamentos han demostrado disminuir la actividad de la enfermedad y del daño articular estructural, con un adecuado perfil de seguridad y eficacia en pacientes con AR activa, moderada a severa.¹⁻¹

Los inhibidores del TNF α , fueron los primeros agentes biológicos utilizados. En México se dispone actualmente de tres: Infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico de uso intravenoso; Etanercept, proteína de fusión de uso subcutáneo y Adalimumab, anticuerpo monoclonal humanizado de uso subcutáneo.³ Estos fármacos fueron aceptados por la Food and Drugs Administration (FDA) para utilizarlos en la AR refractaria a FARME no biológicos, como monoterapia o asociados con alguno de ellos en terapia combinada.⁴

Tomando en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos son considerados en pacientes con AR activa y progresiva, que presentaron falla a la combinación de al menos dos FARME utilizados durante 3 meses a dosis óptimas.⁵

En el registro nacional Biobadamex 1.0 del 2011, los fármacos biológicos más utilizados son los anti-TNF α (60%), con la siguiente distribución: Etanercept en un 25.61%, Infliximab con 19.80% y Adalimumab con 14.56%.

Este estudio multicéntrico, incluyó 2047 pacientes con enfermedades reumáticas y tuvo como objetivo estimar la eficacia y la seguridad de los bloqueantes del TNF α , sugiriendo que el Etanercept podría ser la alternativa más segura.²⁻³

Aaltonen, en un meta-análisis y revisión sistemática de ensayos clínicos realizados en el año 2011, que incluyeron inhibidores del TNF α en combinación con MTX, demostró que su eficacia era superior a la monoterapia. Además de que los fármacos inhibidores del TNF α , son relativamente seguros en comparación con MTX o placebo.⁶

El uso temprano e intensivo de la terapia combinada, se traduce en menor actividad persistente de la enfermedad avanzada grave y menor número de pacientes con discapacidad.⁷

Según la base de datos de la Asociación Australiana de Reumatología (ARAD) del 2011, 1801 de 2601 pacientes con AR que habían utilizado terapia anti-TNF α de primera línea por 60 meses: 1018 con Etanercept (56.5%), 643 con Adalimumab (35.7%) y 140 con Infliximab (7.8%), mostraron beneficios en la función física y calidad de vida con el SF36.⁸

Pérez Pampín, realizó una revisión de ensayos clínicos, demostrando que los riesgos de los antagonistas TNF α más frecuentes, son las reacciones asociadas a la infusión o en la zona de inyección, infecciones, tanto comunes como oportunistas, tumores y linfomas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades desmielinizantes y fenómenos autoinmunitarios.³⁻⁴

Ventura Ríos, realizó un estudio multicéntrico en el año 2007, que incluyó 2047 pacientes con enfermedades reumáticas, tratados con fármacos biológicos, reportó que la tasa de incidencia para cualquier evento adverso es de 178/1000 pacientes-año. Concluyendo, que la terapia biológica se asocia con mayor riesgo

de eventos adversos, especialmente infecciosos en comparación con pacientes que no la utilizan.

Según la nomenclatura MedDRA (Medical dictionary for drug regulatory activities), para clasificar los eventos adversos, las causas más frecuentes de discontinuación de la terapia biológica anti-TNF α , fueron la falta de eficacia en el 56% y efectos adversos en un 5%. Clasificándolos como eventos adversos no graves (91.16%), eventos adversos graves (7.84%) y los que ocasionaron la muerte (1.00%).⁴⁻³

Dziadzio en un estudio realizado en el año 2007, demostró que los pacientes con AR estaban dispuestos a arriesgarse a los efectos secundarios de los inhibidores de TNF α , relacionados con las infecciones, debido a que mejoran la sintomatología, especialmente al disminuir el dolor articular.⁹

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G (IgG), con especificidad para el TNF α , neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores de superficie celular p55 y p75 del TNF. El TNF, es una citosina natural implicada en la reacción inflamatoria y en las respuestas normales de inmunidad. En los pacientes con AR, los niveles de TNF se encuentran elevados en el líquido sinovial, esto juega un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción de la articulación, dos características relevantes de la enfermedad.

Después de iniciar el tratamiento, induce una disminución rápida de los reactantes de fase aguda de la inflamación: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y citosinas pro-inflamatorias.

Es un medicamento inmunosupresor, por lo tanto no debe administrarse en pacientes con infecciones activas y crónicas; la incidencia de reactivación de tuberculosis y de infecciones micóticas invasivas y oportunistas, están asociadas a su administración.

En pacientes adultos con AR temprana, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas vía subcutánea. Puede ser utilizado solo o en combinación con MTX, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y cualquier otro FARME. Los pacientes que no toleran el MTX de manera concomitante, pueden obtener beneficio adicional al incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana.¹⁰

Según Benito Ruiz, el Adalimumab es efectivo al disminuir la actividad de la enfermedad, con índices ACR y DAS28; mejora el dolor de forma significativa, la función física, fatiga, calidad de vida y percepción de la salud por parte del paciente, con los cuestionarios HAQ y SF36.¹¹

El ARMADA (Anti-TNF research study program of the monoclonal antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración, que inicio en el año 2000, se observó que el Adalimumab a diferentes dosis (20, 40 o 80 mg por vía subcutánea cada dos semanas) combinado con MTX es más eficaz que MTX más placebo. En 161 pacientes, la respuesta ACR20 fue similar entre la dosis de 40mg (67.2%) y 80mg (65.8%) y ligeramente inferior con la dosis de 20mg (47.8%) en comparación con el grupo placebo (14.5%).

Cada grupo de Adalimumab, se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo en cada uno de los componentes principales de la ACR, incluyendo el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. Los cambios observados en las puntuaciones del SF36, indican que la calidad de vida también mejoró con la adición de Adalimumab.¹²

En el estudio de extensión ARMADA que inicio en el año 2001, de 147 pacientes que completaron el tratamiento con Adalimumab y MTX durante 4 años, se observó respuesta ACR20 en 78% y remisión clínica (DAS28 <2.6) en 43% y 22% de los pacientes no mostraron alteraciones en la función física (HAQ = 0).¹³

El Adalimumab también se evaluó en pacientes con AR de comienzo reciente en el estudio PREMIER (Adalimumab plus MTX treatment of RA); estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que inició en el año 2003, donde se comparó la combinación de Adalimumab y MTX, con la monoterapia de Adalimumab o MTX. Después de 1 año de tratamiento, la remisión clínica DAS28 <2.6, se había alcanzado en el 45% de los pacientes que recibieron terapia combinada, en comparación con el 23% de los pacientes que recibieron monoterapia con Adalimumab y el 21% de los pacientes con MTX.¹⁴

ETANERCEPT

Es una proteína de fusión del receptor del TNF humano (RTNF) p75. Reduce signos y síntomas en pacientes con AR activa, moderada a severa, debido a que disminuye la progresión del daño estructural de la articulación. Puede ser utilizado solo o en combinación con MTX o con otros FARME, en pacientes que no tienen buena respuesta a la monoterapia.⁵⁻⁴

El Etanercept, es una forma soluble dimérica del receptor p75 TNF, inhibe la unión tanto de TNF α como de TNF β , volviendo así biológicamente inactivo al TNF y previniendo las respuestas celulares mediadas por este.

Existen de manera natural dos RTNF diferentes, proteínas de 55 (p55) y de 75 kilodaltones (p75) sobre las superficies celulares y en forma soluble. La actividad biológica de TNF depende de la unión a cualquiera de estos receptores en la superficie celular.

La dosis recomendada de Etanercept es de 25mg vía subcutánea dos veces por semana o una sola dosis de 50mg semanal.¹⁵

El estudio TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic patient outcomes) evaluó la respuesta clínica, los cambios radiográficos y la tolerabilidad de la combinación de Etanercept y MTX, frente a la monoterapia con Etanercept o MTX. En la semana 52, un 43 frente a 24 y 19% alcanzaron una respuesta ACR70 y puntuación DAS28 de <1.6 el 35, 16 y 13% respectivamente.

Este estudio concluyó, que el tratamiento combinado con Etanercept y MTX fue más eficaz que la monoterapia con Etanercept o MTX.¹⁶

Strand, en el ensayo COMETA (Combination of Methotrexate and Etanercept in early RA) realizado en el año 2010, después de 52 semanas de tratamiento observaron beneficios en los parámetros de valoración física del SF36 en paciente que recibieron terapia combinada con Etanercept y MTX, que en los que recibieron únicamente MTX ($p=0.0031$). Los beneficios en los parámetros de valoración mental, fueron similares con ambos tratamientos, demostrándose buena respuesta al tratamiento tanto en los parámetros de salud física y mental del SF36.¹⁷

CALIDAD DE VIDA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como: *“la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses”*.¹⁸

Se trata de un concepto muy amplio que está influido por la salud física personal, estado psicológico, nivel de independencia, sus relaciones sociales y con los elementos esenciales de su entorno.

La calidad de vida o estado de salud individual, es lo que hace la vida digna de un individuo. Está relacionada con el bienestar social, satisfacción de las necesidades humanas, derechos de libertad, modos de vida, trabajo y servicios sociales, elementos indispensables para el desarrollo humano y de la población.

El uso de medidas de calidad de vida relacionadas con la salud, nos permite destacar el estado funcional del paciente, reflejando su salud física, mental y social.

En el estudio realizado por Demange, que terminó en el año 2002, se evaluaron a 542 pacientes incluidos en la investigación europea sobre enfermedades incapacitantes y apoyo social durante 3 años, mostró que los pacientes que contaban con apoyo social, experimentaron menos limitación funcional y angustia

psicológica. El apoyo emocional, la convivencia social y el tamaño de la red de apoyo, se asocian con mejor estado funcional y psicológico.¹⁹

Hurkmans, en un estudio transversal que inicio en el 2008, promovió la actividad física en pacientes con AR; el equipo multidisciplinario de reumatólogos y profesionales de la salud consideraron como objetivo de salud, la actividad física de intensidad moderada durante 30 minutos, 5 días a la semana en pacientes con AR estable.²⁰

La AR afecta la calidad de vida, por tratarse de una enfermedad cuyo mayor impacto son los periodos de discapacidad más o menos prolongados a que se ven sometidos los pacientes, no permitiendo el desarrollo de sus actividades vitales. Existen varios instrumentos que nos permiten evaluar aspectos médicos relacionados con la atención y el cuidado de pacientes con enfermedades crónicas. Uno de los instrumentos más utilizados para medir la calidad de vida, es la versión española del cuestionario genérico de salud Short Form 36 (SF36), que permite establecer un perfil de salud individual, estado funcional y bienestar emocional del paciente.

El SF36, se trata de un cuestionario que consta de 36 parámetros, que abarcan 8 dimensiones, las cuales cubren dos áreas: el estado funcional y el bienestar emocional, que hacen referencia del estado de salud en las últimas 4 semanas.

CALIDAD DE VIDA SF-36

	DEFINICIÓN DE LAS DIMENSIONES
Dimensión	Significado
1) Función física	Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, transportar cargas y realizar esfuerzos moderados a intensos.
2) Rol físico	Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, limitando el tipo de actividades que se pueden realizar o la dificultad de las mismas.
3) Dolor corporal	Mide la intensidad del dolor padecido, su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.
4) Salud general	Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual, las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
5) Vitalidad	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo.
6) Función social	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud, interfieren en la vida social habitual.
7) Rol emocional	Grado en el que los problemas emocionales afectan el trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y esmero en el trabajo.
8) Salud mental	Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, auto-control y bienestar general.

	EL ESTADO FUNCIONAL INCLUYE LAS SIGUIENTES DIMENSIONES:
• Función física	10 parámetros
• Función social	12 parámetros
• Limitaciones del rol por problemas físicos	4 parámetros
• Limitaciones del rol por problemas emocionales	3 parámetros

	EL ÁREA DE BIENESTAR INCLUYE LAS SIGUIENTES DIMENSIONES:
• Vitalidad	5 parámetros
• Dolor	2 parámetros

Para cada dimensión, los parámetros son transformados en una escala que tiene un recorrido desde el 0 (el peor estado de salud) hasta el 100 (el mejor estado de salud para esa dimensión).

El SF36 es un instrumento para medir el estado de salud, puede utilizarse para evaluar cuantitativa y cualitativamente el beneficio de una intervención, como la que representa el tratamiento anti-TNF α de pacientes con AR.²¹

El tratamiento de la AR ha cambiado en los últimos años, como consecuencia de la introducción de los fármacos biológicos anti-TNF α , que reducen de forma significativa la actividad inflamatoria y mejoran la función física; en la actualidad menor número de pacientes ven limitada su actividad laboral, por lo tanto se ha observado mejoría en su calidad de vida.

Ábalos Medina, en un estudio piloto valoró la calidad de vida de 37 pacientes con AR en tratamiento con Infliximab o Etanercept. La comparación de las medias del SF36 antes y después del tratamiento, resultó estadísticamente significativa ($p < 0.001$) especialmente en los parámetros físicos.²²

EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

A inicio de los años noventa Van der Heijde y *co/s.*, formularon un índice que cuantificara la actividad de la AR, constituyendo una fórmula matemática para cuantificar la actividad clínica de la enfermedad, surgiendo el Disease Activity Score (DAS).

El DAS está compuesto por una medida de dolor articular que oscila entre 0 y 78, un índice de inflamación de 44 articulaciones que oscila entre 0 y 44, la determinación sérica de un reactante de fase aguda, velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR) y la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGP) en una escala analógica del 0 al 10. Existe un DAS modificado, el DAS28 basado en el recuento del número de 28 articulaciones dolorosas (NAD) y de 28 articulaciones tumefactas (NAT).

Este índice se emplea para evaluar la actividad de la AR, está constituido por la combinación de parámetros clínicos y bioquímicos, representa una evaluación válida de la actividad inflamatoria, esencial en la práctica clínica para tomar decisiones terapéuticas y valorar la respuesta al tratamiento.²³

INDICE DAS 28

Uno de los recuentos articulares más conocidos es el índice de Ritchie (1968), que evalúa sólo la presencia de dolor en 53 articulaciones. Actualmente el índice más utilizado y sencillo es el de Fuchs (1989), que consta de la valoración de NAD y NAT en 28 articulaciones, incluyendo la articulación de los hombros, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y rodillas.⁶⁻²

Fórmula matemática para calcular el DAS28:

$$DAS28 = 0.56 \times 0.28 (NAD) + 0.28 (NAT) + 0.70 (VSG \text{ o } PCR) + 0.014 (EGP)$$

Escala para la evaluación global de la enfermedad por el paciente (EGP):

Muy bien											Muy mal
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

INTERPRETACIÓN DEL DAS28:

DAS28	Actividad de la enfermedad
< 2.6	Remisión
< 3.2 >3.2 - ≤ 5.1	Actividad baja Actividad moderada
> 5.1	Actividad alta

El objetivo terapéutico en la AR, es alcanzar la remisión de la enfermedad. La presencia de articulaciones dolorosas e inflamadas y la elevación de reactantes de fase aguda, son los indicadores más directos del proceso inflamatorio y estas variables son suficientes a la hora de evaluar la actividad de la AR.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR), define como objetivo terapéutico la remisión de la actividad de la enfermedad, definido como un DAS28 <2.6 o un recuento máximo de 2 articulaciones inflamadas o dolorosas.²⁴

En una cohorte de 37 pacientes con AR, que recibieron Infliximab o Etanercept, se valoró la actividad de la enfermedad y la calidad de vida. Después de 16 semanas se observó reducción significativa de la actividad de la enfermedad, valorada con DAS28.⁷⁻²²

Barsky en un estudio comparativo realizado en el año 2010, incluyó 255 pacientes con AR y observó que los pacientes que experimentan relaciones interpersonales positivas reportan menos dolor y angustia psicológica.²⁵

La cohorte de pacientes, que conformó la monitorización holandesa de AR (DREAM) durante el año 2007, fueron tratados con Adalimumab, Etanercept o Infliximab por 12 meses, en ellos se observó disminución significativa de la actividad de la enfermedad, valorada con índice DAS28 y mejoría en la calidad de vida, principalmente en los componentes físicos del SF36, en los que recibieron Adalimumab y Etanercept, en comparación con Infliximab.

En cuanto a la evaluación del costo eficacia, se observó que el Adalimumab y el Etanercept son similares y favorables, en comparación con Infliximab en el primer año de tratamiento.²⁶

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AR es una enfermedad frecuente en nuestro medio, se estima una prevalencia 1.60%, siendo un problema de salud pública, forma parte de una de las principales demandas de consulta en primer nivel de atención y condicionan un alto costo a los servicios de salud, por las necesidades de incapacidad laboral en la población económicamente activa. En México se calcula que un millón y medio de personas cursa con este padecimiento. La morbilidad asociada con la enfermedad es considerable, se calcula que más de 50% de los pacientes con AR tendrán una discapacidad moderada y un 10% tendrán una discapacidad grave a 10 años de haber iniciado la enfermedad.

Hasta hace 3 décadas la AR era considerada una enfermedad devastadora en la que el tratamiento sólo era capaz de mejorar los síntomas sin detener su evolución natural respecto a la progresión del daño estructural, el deterioro funcional, la aparición de comorbilidades y la reducción de la esperanza de vida. En los últimos 10 años esta situación ha cambiado radicalmente, el diagnóstico oportuno y la utilización de un FAME en combinación con terapia biológica, consiguen con frecuencia una mejoría superior, aunque con un precio considerablemente mayor, sin embargo han conseguido cambiar el pronóstico al disminuir la actividad de la enfermedad.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, ha propiciado avances en el tratamiento de AR. Actualmente, existen los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, que inhiben la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con AR activa, de moderada a severa. Se sugiere utilizarlos de forma temprana, para detener la progresión del daño articular y la discapacidad funcional, además de mejorar la calidad de vida.

El grado de dolor e inflamación son diferentes en cada paciente, algunos presentan artritis en pocas articulaciones y pueden desarrollar sus actividades habituales. En otros casos, la artritis es más grave con tendencia a presentar deformidad y rigidez articular, por lo tanto mayor grado de discapacidad y

consecuentemente mayor deterioro de la calidad de vida, por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta:

Pregunta de Investigación.

¿Cómo es la calidad de vida de los pacientes con AR de la UMF 80, tratados con Etanercept en comparación con los tratados con Adalimumab?

VII. JUSTIFICACIÓN

La AR afecta al 2% de la población mundial, principalmente al grupo etario con mayor capacidad productiva dentro de la sociedad, con una edad de inicio entre 40 ± 10 años, es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 3:1. Constituye un problema de salud pública, debido a su prevalencia, las consecuencias funcionales, su impacto socioeconómico e incremento en los servicios de salud. La mortalidad reportada en los pacientes con AR es mayor que en la población general, con una tasa estandarizada de 2.26, demostrándose una reducción en sus expectativas de vida.

Cerca del 1% de la población adulta de México padece AR. Aún cuando existen diferentes fármacos para controlar el dolor, la inflamación y la progresión de la enfermedad, estas continúan siendo metas no alcanzadas en un gran número de pacientes. Se trata de una enfermedad invalidante que afecta no solo la calidad de vida del paciente, sino también la estabilidad familiar y representa un alto costo a los servicios de salud, por las intervenciones diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación que se requieren, así como en materia de días perdidos y peritajes médicos por la solicitud de incapacidades laborales.

La búsqueda de mejores opciones terapéuticas, en particular de terapias biológicas, para tratar a estos pacientes tiene importantes repercusiones sociales y ayuda a la toma de decisiones clínicas, de tal forma que permite evaluar la calidad de vida de los pacientes, individualizar y evaluar el éxito de la terapia biológica en términos de bienestar del paciente y de ahorro económico para la institución. Esta investigación es factible ya que no se ha realizado en la UMF 80, y se trata de pacientes con AR que ya reciben terapia biológica. Los resultados son generalizables porque se trata de una enfermedad de alta prevalencia mundial y los tratamientos que se comparan son dos de los más recientes y se encuentran dentro del cuadro de medicamentos de transcripción de la UMF 80 de Morelia.

Además, la limitación funcional de los pacientes con AR va de la mano con deterioro de la calidad de vida y en la práctica médica de la UMF 80 de Morelia, no se ha evaluado este aspecto, por lo que con la presente investigación se aportaran elementos científicos de la percepción que el paciente con AR tiene de su calidad de vida y de las posibles diferencias con dos esquemas de terapia biológica, como son el Etanercept y el Adalimumab.

VIII. HIPÓTESIS

Los pacientes que tienen más tiempo de tratamiento con Etanercept o Adalimumab, presentan una menor actividad de la Artritis Reumatoide y una mejor calidad de vida.

Objetivo General

Describir la percepción de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept, respecto a los tratados con Adalimumab.

Objetivos Específicos

- Cuantificar la actividad de la artritis reumatoide con el DAS28 en pacientes tratados con Etanercept y en los tratados con Adalimumab.
- Identificar cual es el dominio más afectado del cuestionario SF36, en pacientes con artritis reumatoide que son tratados con Etanercept y los tratados con Adalimumab.
- Comparar la calidad de vida y la actividad de la enfermedad en los pacientes tratados con Etanercept, respecto a los tratados con Adalimumab.

IX. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal, comparativo y retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El cálculo de la muestra se realizó por población finita, tomando como partida el número de pacientes con AR de la UMF 80 del IMSS Morelia, tratados con Etanercept, que correspondieron a 37 pacientes y con Adalimumab, fueron 37 pacientes, según los registros de la farmacia del año 2012, lo que corresponde en total a 74 pacientes.

FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DE LA MUESTRA DE PACIENTES PARA POBLACION FINITA:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Dónde:

n : Es el tamaño de la muestra a obtener.

N : Población finita o número de casos.

e : Error de estimación, que está en condiciones de aceptar.

Para el caso que nos importa, la población de pacientes con AR de la UMF 80 tratados con fármacos anti-TNF α , Etanercept y Adalimumab, que fueron $N=74$ pacientes. El error que estamos dispuestos a tolerar es de un 15% (0.15), que es el error de muestreo, entre entrevistar a los 74 derechohabientes y el tamaño que arroje la fórmula de cálculo.

Con la fórmula, la muestra de pacientes corresponde a:

$$n = \frac{74}{1 + 74(0.15)^2}$$

$$n = \frac{74}{1 + 74(.0225)}$$

$$n = \frac{74}{1 + 1.665}$$

$$n = 27.77$$

$$n = 28$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión. Pacientes de la UMF 80 del IMSS Morelia, con AR sin otras enfermedades crónicas, excepto diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS), en tratamiento con Etanercept o Adalimumab, de género indistinto, entre 18 a 65 años de edad, que supieran leer y escribir.

Criterios de no inclusión. Pacientes de la UMF 80 del IMSS Morelia, con AR y otras enfermedades crónicas, excepto de DM y HAS, que puedan modificar la calidad de vida de los pacientes; aquellos pacientes que no reciban tratamiento con Etanercept o Adalimumab, menores de 18 y mayores de 65 años de edad, que fueran analfabetas.

Criterios de exclusión. No se presentaron.

VARIABLES

- **Variable Independiente**

Tratamiento con un fármaco biológico inhibidor del TNF α , Etanercept o Adalimumab.

- **Variable Dependiente**

Artritis reumatoide: Enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por inflamación articular persistente, que ocasiona destrucción de hueso y cartílago con pérdida de la estructura articular y afección sistémica en distintos órganos y tejidos.

Calidad de vida: Percepción personal de un individuo de su situación en la vida, en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses.

- **Variables Confusoras**

Edad: Pacientes de 18 a 65 años de edad.

Sexo: Femenino y Masculino.

Ocupación: Politómica.

Tiempo de diagnóstico de la AR: Años transcurridos desde el diagnóstico de la AR.

Comorbilidades: DM o HAS.

Tratamiento concomitante para AR: Uso de otros fármacos no biológicos: FARME, AINES, etc.

Estudios bioquímicos: FR, VGS y PCR.

OPERALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Artritis reumatoide	Enfermedad crónica inflamatoria, autoinmune, con afección articular y sistémica.	Cuantitativa	Actividad de la enfermedad con índice DAS28: Remisión < 2.6 Actividad baja < 3.2 Actividad moderada < 3.2 - < 5.1 Actividad alta > 5.1
Calidad de vida	Percepción personal de un individuo de su situación en la vida, en relación a sus expectativas, valores e intereses.	Cuantitativa	Cuestionario SF36: 100: el mejor estado de salud. 0: el peor estado de salud.
Edad	Edad que el paciente debe de tener para incluirlo en el estudio.	Cuantitativa	18 a 65 años
Sexo	Indistinto.	Cualitativa	Femenino/Masculino
Ocupación	Actividad laboral del paciente.	Cualitativa	Politómica
Tiempo de diagnóstico de la AR	Tiempo de evolución de la enfermedad.	Cuantitativa	Años transcurridos desde el diagnóstico de la AR
Comorbilidades	Otras enfermedades crónicas.	Cualitativa	DM o HAS
Tratamiento concomitante para AR	Otros fármacos utilizados para la AR.	Cualitativa	FARME no biológico, AINES, etc.
Estudios bioquímicos: FR, VSG y PCR	Reactantes de fase aguda de la inflamación.	Cuantitativa	FR: <60 U/ml o negativo con títulos <1:80. VSG: hombres, hasta 15 mm/h; mujeres, hasta 20 mm/h. PCR: <1 mg/L.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

El estudio se realizó en la UMF 80 de Morelia, al inicio del mismo el investigador principal acudió con el encargado de farmacia y le solicitó la relación de los pacientes que recibían tratamiento con Etanercept o Adalimumab, de esa relación se obtuvo número de afiliación y adscripción a consultorio, se solicitó autorización al departamento clínico para tener acceso al expediente electrónico con el objetivo de confirmar el diagnóstico y obtener datos clínicos del paciente. La selección de pacientes se realizó por conveniencia, se localizó al paciente y se le explicaron las características de la investigación, solicitándole firma de consentimiento informado (anexo 1). A los pacientes que aceptaron participar en el estudio, se les realizó historia clínica (anexo 2), cuestionario de datos personales generales (anexo 3) y auto-cuestionario de calidad de vida SF36 (anexo 4), así como exploración física, determinando el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, se revisaron resultados de estudios de laboratorio

recientes para obtener los valores de FR, VSG y PCR (niveles séricos normales: FR <60 U/ml, negativo con títulos <1:80 por método de aglutinación. VSG, hombres: hasta 15 mm/h, mujeres: hasta 20 mm/h. PCR <1 mg/L) y se calculó el índice DAS28, determinando la actividad de la enfermedad.

Los pacientes se asignaron a dos grupos de estudio, el grupo A: los tratados con Etanercept 25mg dos veces por semana y el grupo B: los tratados con Adalimumab 40 mg cada dos semanas, ambos por vía subcutánea. La actividad de la enfermedad valorada con el índice DAS28 se interpretó como: remisión de la enfermedad si fue <2.6, actividad baja <3.2, actividad moderada >3.2 - <5.1 y actividad alta >5.1. La calidad de vida valorada con el SF36, se interpretó al obtener el promedio de la suma de las 8 dimensiones y se calificaron con una escala del 0 al 100, donde el 100 se consideró como el mejor estado de calidad de vida; la calidad de vida, se correlacionó con el grado de actividad de la enfermedad, y se compararon los resultados según el fármaco biológico utilizado.

A todos los pacientes se les informó sobre los resultados obtenidos con el SF36 y DAS28, ningún paciente presentó una actividad alta de la enfermedad, por lo que a nadie se derivó con su médico familiar o al servicio de reumatología para su revaloración.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva en términos de media y desviación estándar para las variables continuas y frecuencias con su respectivo porcentaje para variables cualitativas o de tipo discreto. Se aplicara el criterio de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) con la prueba de significancia de Lilliefors para analizar la distribución de los datos y en base a ello se utilizara el estadístico de contraste adecuado, para el paramétrico se empleó t de Student, si fuese de distribución libre la u Mann Withney. Los datos se procesaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 18.0). Los resultados se presentan en tablas de contingencia y gráficos de barra con porcentajes.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Este proyecto se diseñó de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la declaración de Helsinki, así como con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en México. Reúne las disposiciones comunes a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, con riesgo mínimo. Los pacientes que aceptaron participar en el estudio, firmaron carta de consentimiento informado, el cual está basado en la carta formato de la coordinación de investigación en salud del IMSS. El protocolo se inició una vez que fue aprobado por el comité local de ética e investigación, con número de registro *R-2013-1602-28*.

RECURSOS ASIGNADOS A ESTE PROYECTO

Personas. Residente de medicina familiar. Un experto en estadística para el manejo de base de datos y asesoría en análisis de datos. Dos asesores médicos familiares, uno adscrito a la UMF 80 del IMSS Morelia y otro adscrito al departamento de investigación de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) y un asesor experto en diagnóstico y manejo de enfermedades autoinmunes, también adscrito a la UMSNH.

Equipamiento. Equipo de cómputo de los consultorios médicos de la UMF 80, IMSS Morelia.

Lugares. Instalaciones de la UMF 80 del IMSS Morelia. Aulas, para aplicar el cuestionario SF36. Consultorio, para la revisión del expediente clínico, elaboración de historia clínica y exploración física de cada paciente.

X. RESULTADOS

Distribución de pacientes

De los 74 pacientes con AR que utilizan terapia biológica en la UMF 80, 37 con Etanercept y 37 con Adalimumab, aceptaron participar 31 pacientes, 13 pacientes con Etanercept y 18 con Adalimumab, a los cuales se le aplicó auto-cuestionario de Calidad de vida SF36 y se calculó la actividad de la AR con índice DAS28.

Datos demográficos

Se incluyeron 29 (93.54%) pacientes del sexo femenino y 2 (6.35%) del sexo masculino. Los pacientes se dividieron en 3 subgrupos en relación a la edad, de 32-41 años, 6 (19.35%) pacientes; de 42-51 años, 8 (22.58%) pacientes; y en el subgrupo de más de 52 años de edad, 17 (54.83%) pacientes, el rango de edad de los pacientes fue de 32 a 63 años de edad, (Figuras No. 1 y 2). En cuanto a la vida laboral, en el grupo de Etanercept, 6 (46.15%) pacientes continúan en actividad y solo 3 (16.66%) pacientes en el grupo de Adalimumab; siendo ama de casa, la ocupación más frecuente en ambos grupos. En ambos grupos el estado civil, fue casado en 27 (87.09%) de los pacientes.

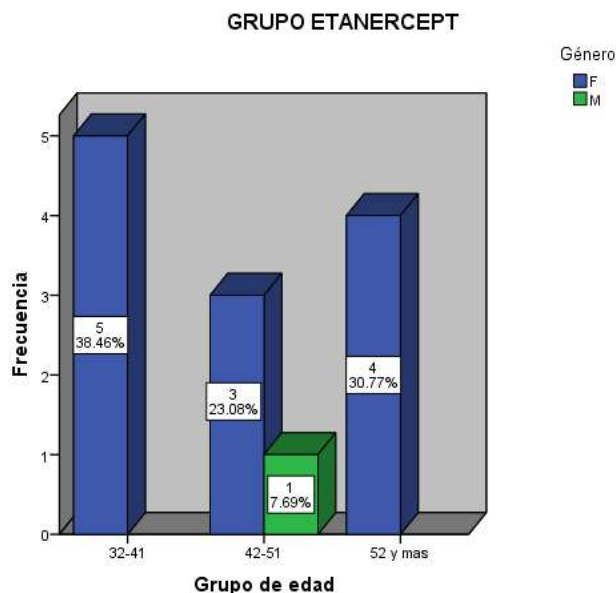


Figura No.1. Relación de pacientes por género y grupos de edades tratados con Eternarcept, sexo y edad.

En la Figura No. 1, se observa predominio del sexo femenino en relación con el masculino, ya que solamente un paciente (7.69%) correspondió al sexo masculino y el resto al femenino; el rango de edad de 32 a 41 predominó con el 38.5%, seguido por el mayor de 52 años con el 30.8% y con el mismo porcentaje de 42 a 51 años de edad.

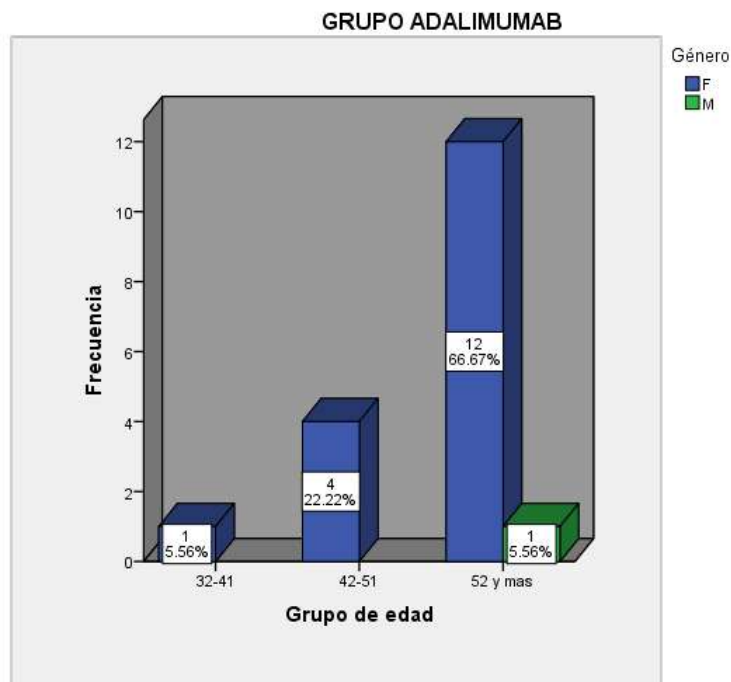


FIGURA No. 2. Relación de pacientes por género y grupos de edades tratados con Adalimumab.

En la Figura No. 2, se observa un predominio del sexo femenino en relación con el masculino, ya que solamente un paciente (7.69%) correspondió al sexo masculino y el resto al femenino; el rango de edad de más de 52 años predominó con el 74.3% (13), seguido por el de 42-51 años de edad con el 22.2% (4) y solo un paciente (5.56%) formó parte del grupo de 32-41 años de edad.

Características clínicas

La media del tiempo de evolución de la AR para pacientes con Etanercept fue de 13.5 años y con Adalimumab de 18 años. Los pacientes se dividieron en 2 subgrupos por el tiempo de tratamiento con terapia biológica, el subgrupo de más de 19 meses correspondió a 29(93.50%) pacientes, de los cuales 13(100.00%) pacientes pertenecen al grupo de Etanercept y 16(88.88%) pacientes al de Adalimumab, siendo solo 2(11.11%) pacientes en el subgrupo de 3 a 18 meses y que corresponde al grupo de Adalimumab, (Figura No. 3).

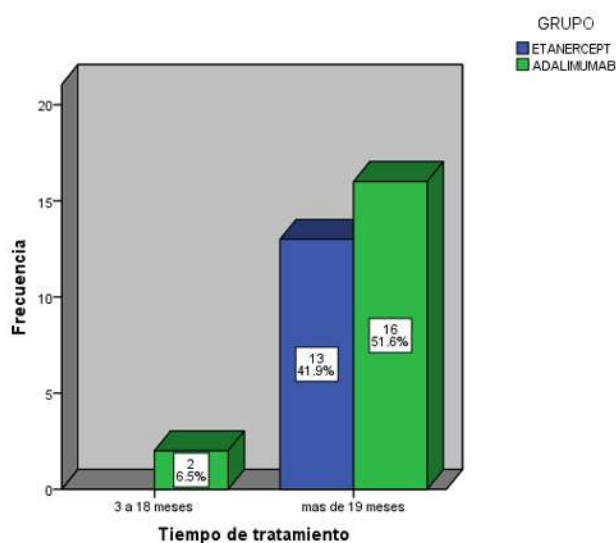


FIGURA No. 3. Distribución de los pacientes por tiempo de tratamiento en los grupos de tratamiento.

En la Figura No. 3, se observa que el 93.5% de los pacientes tenían más de 19 meses de tratamiento con uno u otro fármaco biológico, 13 con Etanercept y 16 con Adalimumab, y solo 2 pacientes de 3 a 18 meses de tratamiento, en el grupo de Adalimumab.

El FARME más utilizado entre los pacientes fue el MTX, en el grupo de Etanercept en un 61.53% (8 pacientes) y en el de Adalimumab en un 83.33% (15 pacientes), seguido de la Cloroquina. El 100% de los pacientes utilizaba algún AINE y paracetamol. Los 13 pacientes del grupo de Etanercept, no cursaba con otra enfermedad concomitante, en el grupo de Adalimumab, la Hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente.

CALIDAD DE VIDA

Al comparar la Calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento y entre los subgrupos por edad, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los 8 dominios del SF36, que en conjunto valora el estado funcional, bienestar emocional y evaluación general de la salud, (Tablas I y II).

TABLA I. Comparación de los dominios de calidad de vida del SF-36, entre los grupos de tratamiento.

VARIABLE	ETANERCEPT N=13 $\bar{X} \pm E.E$	ADALIMUMAB N=18 $\bar{X} \pm E.E$	t	p
FUNCIONAMIENTO FÍSICO	66.92 ± 7.77	63.89 ± 5.53	.327	.746
ROL FÍSICO	61.54 ± 13.16	88.89 ± 6.77	-1.997	.055
DOLOR CORPORAL	58.23 ± 5.34	66.00 ± 4.27	-1.147	.261
SALUD GENERAL	55.69 ± 7.45	60.33 ± 4.10	-.581	.566
VITALIDAD	57.69 ± 5.05	61.39 ± 3.63	-.611	.546
FUNCIÓN SOCIAL	79.81 ± 6.09	82.64 ± 5.26	-.351	.728
ROL EMOCIONAL	61.54 ± 12.00	83.33 ± 7.74	-1.520	.136
SALUD MENTAL	69.85 ± 8.90	79.33 ± 15.41	-1.303	.203

* Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

En la tabla I, se observa que el dominio con la media más elevada en los pacientes tratados con Etanercept, fue la función social (79.81 ± 6.09) y de los tratados con Adalimumab, fue el rol físico (88.89 ± 6.77); al comparar los diferentes dominios en los grupos de tratamiento, en el dominio de funcionamiento físico, la media fue más elevada en el grupo de Etanercept, pero se encontraron medias más altas en el resto de los dominios del grupo de Adalimumab, sin encontrarse significancia estadística.

TABLA II. Comparación de los dominios de calidad de vida con el SF36, por grupos de edades.

DOMINIO	32 a 41 años N=6 $\bar{X} \pm E.E$	42 a 51 años N=8 $\bar{X} \pm E.E$	52 y mas N=17 $\bar{X} \pm E.E$	F	p
FUNCIONAMIENTO FÍSICO	57.50 $\pm$ 14.70	61.88 $\pm$ 10.64	69.41 $\pm$ 4.39	.576	.569
ROL FÍSICO	62.50 $\pm$ 16.77	75.00 $\pm$ 16.36	83.82 $\pm$ 8.82	.653	.528
DOLOR CORPORAL	53.83 $\pm$ 9.64	64.88 $\pm$ 7.10	64.88 $\pm$ 3.97	.834	.445
SALUD GENERAL	51.50 $\pm$ 13.69	58.75 $\pm$ 5.22	60.65 $\pm$ 4.92	.379	.688
VITALIDAD	55.00 $\pm$ 8.85	53.75 $\pm$ 6.39	64.41 $\pm$ 3.14	1.513	.238
FUNCIÓN SOCIAL	77.08 $\pm$ 9.36	76.56 $\pm$ 6.26	85.29 $\pm$ 4.82	.566	.574
ROL EMOCIONAL	61.11 $\pm$ 20.03	70.83 $\pm$ 15.96	80.39 $\pm$ 8.60	.533	.592
SALUD MENTAL	69.33 $\pm$ 12.33	72.00 $\pm$ 8.14	79.06 $\pm$ 4.31	.644	.533

* Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los grupos se compararon con ANOVA.

La Tabla II, compara con ANOVA la calidad de vida por grupo de edades, donde se observa que la media más alta por grupos por edades, fue en el dominio de función social, grupo de 32 a 41 años de edad, (77.08 $\pm$ 9.36); de 42 a 51 años, (76.56 $\pm$ 6.26) y en el de más de 52 años de edad, (85.29 $\pm$ 4.82); encontrando las medias más altas en este grupo de edad, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en este, ni en el resto de los dominios.

Al comparar la Calidad de vida por el tiempo de tratamiento con uno u otro fármaco biológico, se observó una mejoría estadísticamente significativa en el dominio de función social del grupo de pacientes que lo estaban utilizando durante más de 19 meses, ($p=.002$; Tabla III).

TABLA III. Comparación de los dominios de calidad de vida del SF36, de los grupos por tiempo de tratamiento.

DOMINIO	3-18 MESES N=2 $\bar{X} \pm E.E$	MAS DE 19 MESES N=29 $\bar{X} \pm E.E$	t	p
FUNCIONAMIENTO FÍSICO	32.50 $\pm$ 12.50	67.41 $\pm$ 4.47	-1.99	.055
ROL FÍSICO	100.00 $\pm$.00	75.86 $\pm$ 7.49	.833	.412
DOLOR CORPORAL	57.50 $\pm$ 16.50	63.10 $\pm$ 3.49	-.404	.689
SALUD GENERAL	62.00 $\pm$ 10.00	58.14 $\pm$ 4.13	.240	.812
VITALIDAD	60.00 $\pm$ 5.00	59.83 $\pm$ 3.15	.014	.989
FUNCIÓN SOCIAL	56.25 $\pm$ 6.25	83.19 $\pm$ 3.98	-1.742	.002*
ROL EMOCIONAL	100.00 $\pm$.00	72.41 $\pm$ 7.59	.939	.355
SALUD MENTAL	66.00 $\pm$ 10.00	76.00 $\pm$ 3.82	-.670	.508

* Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$), muy significativa ($p < 0.001$).

La Tabla III, compara la calidad de vida por el tiempo de tratamiento, observando que la media más alta en el grupo de 3-18 meses se encontró en los dominios de rol físico y rol emocional (100.00 $\pm$.00), y en el grupo de más de 19 meses fue en el dominio de función social (83.19 $\pm$ 3.98; $p=.002$), mostrando diferencia estadísticamente significativa, respecto al grupo de 3-18 meses.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Al calcular la actividad de la AR con el índice DAS28, se encontró que el 64.5% de los pacientes presentó actividad moderada de la enfermedad, aunque ya utilizaban uno u otro fármaco biológico durante más de 19 meses, y solo 2(6.5%) pacientes tenían remisión de la enfermedad en el grupo de Adalimumab, (Figura No. 4).

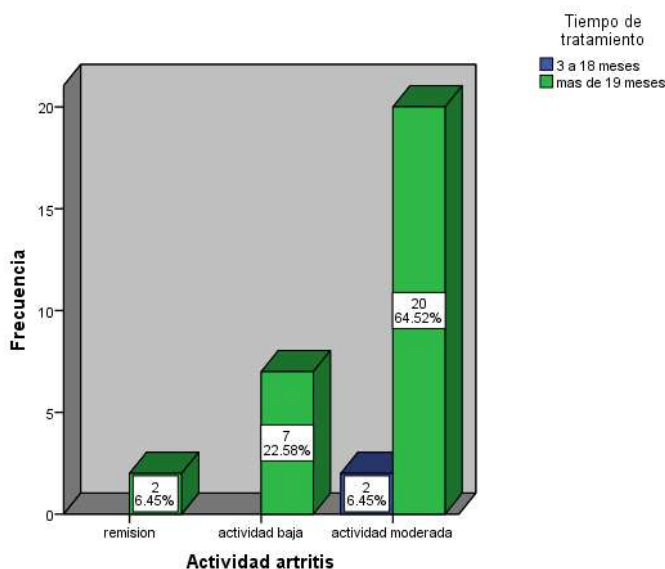


Figura No. 4. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento y actividad de la enfermedad estimada con DAS 28.

La Figura No. 4, muestra que solo 2(6.5%) pacientes tenían de 3 a 18 meses de tratamiento, ambos con actividad moderada. Del total de pacientes que tenían más de 19 meses de tratamiento, llama la atención que 2(64.5%) presentaron actividad moderada y solo 7(22.6%) y 2 (6.5%) tenían actividad baja y remisión respectivamente.

Al comparar la Calidad de vida con la actividad de la enfermedad, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el dominio de salud mental en el grupo de pacientes que tenían una actividad baja de la enfermedad, respecto a los 2 pacientes que presentaron remisión de la enfermedad, ($p=.034$; Tabla IV).

TABLA IV. Comparación de los dominios de calidad de vida del SF-36, respecto a la actividad de la enfermedad.

DOMINIO	Remisión N=2 $\bar{X} \pm E.E$	Actividad baja N=7 $\bar{X} \pm E.E$	Actividad moderada N=22 $\bar{X} \pm E.E$	F	p
FUNCIONAMIENTO FÍSICO	80.00 ± 5.00	72.86 ± 8.29	61.36 ± 5.65	.927	.408
ROL FÍSICO	100.00 ± .00	85.71 ± 14.28	72.73 ± 8.84	.622	.544
DOLOR CORPORAL	78.00 ± 6.00	72.86 ± 4.86	58.14 ± 4.10	2.606	.092
SALUD GENERAL	69.50 ± 2.50	73.57 ± 5.22	52.55 ± 4.73	3.175	.057
VITALIDAD	72.50 ± 2.50	67.86 ± 4.98	56.14 ± 3.60	2.129	.138
FUNCIÓN SOCIAL	87.50 ± .00	92.86 ± 5.95	77.27 ± 5.04	1.477	.246
ROL EMOCIONAL	100.00 ± .00	85.71 ± 14.28	68.18 ± 8.90	.947	.400
SALUD MENTAL	88.00 ± 4.00	90.29 ± 4.82	69.45 ± 4.31	3.841	.034*

* Cifra estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los grupos se compararon con ANOVA.

La Tabla IV, compara con ANOVA los dominios de calidad de vida en tres grupos de pacientes según la actividad de la AR estimada con DAS28, donde se observa que la media más alta encontrada en el grupo en remisión de la enfermedad, se encontró en los dominios de rol físico y rol emocional ($100.00 \pm .00$); en los grupos de actividad baja y actividad moderada, fue en el dominio de función social, (92.8 ± 5.95) y (77.27 ± 5.04) respectivamente, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo en el dominio de salud mental, se encontró diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de actividad baja de la enfermedad (90.29 ± 4.82 , $p = .034$).

XI. DISCUSIÓN

Los pacientes con AR suelen tener peor calidad de vida que la población general, el grado de actividad de la enfermedad influye en la calidad de vida. Este estudio valoró la calidad de vida con el auto-cuestionario SF36 y la actividad de la AR con el índice DAS28, los resultados demuestran la eficacia similar de dos de los fármacos anti-TNF α más utilizados en México, Etanercept y Adalimumab.

Participaron un mayor número de pacientes del sexo femenino, lo cual está en relación con el hecho que esta enfermedad es más frecuente en este género. Como lo registrado en la Guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la AR del Colegio Mexicano de Reumatología y en la evaluación de AR en América Latina que indican una relación de género, mujer-varón de 6:1 (Massardo, 2012; Cardiel, 2013). Por este motivo, no fue posible comparar la calidad de vida en los pacientes por género, debido al bajo número de hombres que aceptaron participar en el estudio.

No se obtuvo una explicación, de por qué el Adalimumab fue indicado preferentemente en pacientes de más de 51 años de edad en un 72.2%, respecto al Etanercept, que fue indicado en menores de 51 años de edad en un 69.2% de los pacientes.

No se encontraron diferencias significativas al comparar los 8 dominios de calidad de vida del SF36 en los pacientes tratados con Etanercept, respecto a los tratados con Adalimumab. Así como tampoco al comparar a los pacientes por grupos de edades, lo cual puede estar en relación con que ambos fármacos tienen mecanismos farmacológicos similares. Sin embargo se observaron puntuaciones significativas en los dominios que valoran el componente mental, a diferencia de lo encontrado en otros estudios, donde han observado mejoría en los dominios del componente físico.

Como lo encontrado por Strand y cols. en un estudio realizado en el 2012, que tuvo el objetivo de comparar la calidad de vida con el SF36, en 528 pacientes con AR moderada a severa en terapia combinada con Etanercept y MTX, y

monoterapia con MTX, observaron mejoría estadísticamente significativa en todos los dominios con ambos tratamientos después de 52 semanas de tratamiento ($p < 0.0001$), principalmente en los dominios que valoran el componente mental en el grupo de Etanercept más MTX VS monoterapia con MTX, dolor corporal (37.2 vs 29.6 puntos) y rol emocional (32.7 vs 25.9 puntos), ($p = < 0.0031$).¹⁷

También Staples y cols. en el 2011, en un estudio que tuvo el objetivo de describir los cambios en la calidad de vida con el SF36, en 1661 pacientes con AR en tratamiento con Etanercept o Adalimumab, después de 6 meses de tratamiento observaron mejoría significativa en los dominios de salud mental de 0.09 (0.07-0.12). La edad avanzada se asoció con peores puntuaciones en el dominio de función física de 0.158 (IC del 95 % 0.109, 0.206), excepto en los dominios del componente mental. Las mujeres tuvieron mejores puntuaciones en los dominios del componente mental de 2.308 (IC del 95%: 0.628, 3.987). El tiempo de evolución de la enfermedad, se asoció con peores puntuaciones de los dominios del componente físico de 0.090 (IC 95 % 0.036, 0.144).⁸

A diferencia de Keystone y cols. en un estudio aleatorizado controlado con placebo del 2004, que tuvo el objetivo de evaluar la calidad de vida con el SF36 en pacientes con AR activa que recibían terapia combinada con Adalimumab y MTX, observaron mejoría estadísticamente significativa en 7 de 8 dominios en la semana 52 de tratamiento con 40 mg de Adalimumab, principalmente en dominios del componente físico (funcionamiento físico 38.6 ± 22.6 , rol físico 24.0 ± 35.1 , dolor corporal 37.0 ± 16.2 y salud general 50.5 ± 20.0 ; en los dominios del componente mental: vitalidad 36.2 ± 20.2 , función social 62.9 ± 26.5 y rol emocional 60.0 ± 42.7); en contraste los pacientes que utilizaron placebo, solo presentaron mejoría en 1 de 8 dominios del SF- 36 (funcionamiento físico 34.9 ± 21.7).²⁷

Cuando se compararon los dominios de calidad de vida del SF36 con el tiempo de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, en el dominio de función social del grupo de más de 19 meses de tratamiento, respecto

al grupo de 3-18 meses (83.19 ± 3.98 VS 56.25 ± 6.25 , $p = .002$), lo cual indica una mejor calidad de vida en los pacientes con mayor tiempo de tratamiento.

A diferencia de lo encontrado por Bae Sang-Cheol y cols., en un estudio multicéntrico comparativo realizado en el 2013, que tuvo el objetivo de comparar el efecto de la combinación de Etanercept mas MTX, contra la combinación de algún FAME mas MTX en pacientes con AR moderada a grave, observaron que el grupo de Etanercept más MTX, mostró mejoría estadísticamente significativa en 6 de 8 dominios del SF36 desde la semana 16 de tratamiento; las puntuaciones del componente físico fueron de 10.0 (31.4 %) y 7.1 puntos (22.8 %) con Etanercept mas MTX y FAME mas MTX respectivamente ($p = 0.003$). Mientras que las puntuaciones del componente mental de 7.3 (17.5 %) y 5.4 puntos (13.3%) respectivamente ($p = 0.047$). En el grupo de Etanercept mas MTX, se observó mejoría en el rol físico (195 %), rol emocional (82 %), dolor corporal (72%) y la salud en general (55 %).²⁸

Al comparar los dominios de calidad de vida con la actividad de la enfermedad, también se observaron diferencias estadísticamente significativas en el dominio de salud mental en el grupo de pacientes que tenían una actividad baja de la enfermedad, respecto al grupo en remisión de la enfermedad, (90.29 ± 4.82 VS 88.00 ± 4.00 , $p = .034$). A diferencia de lo encontrado por Ábalos Medina en un estudio realizado en el 2011, que tuvo el objetivo de evaluar la respuesta sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida en 37 pacientes con AR, después de 16 semanas de tratamiento con Etanercept, en este estudio los autores reportaron una disminución significativa en la actividad de la enfermedad, con mejoría estadísticamente significativa en todas las dimensiones del SF36 ($p < 0.001$).²²

Se encontró, que solo el 22.58% de los pacientes, tenían actividad baja de la enfermedad, 4 en tratamiento con Etanercept y 3 con Adalimumab, en contraste con el 71% de los pacientes con actividad moderada y solo el 7% de los pacientes tenían remisión de la enfermedad, en tratamiento con Adalimumab. Esto puede estar influenciado a la carga asistencial que implica una menor frecuencia de

consultas médicas de seguimiento y a la disponibilidad del fármaco en algunas ocasiones, problemáticas de los servicios de salud institucionales.

A diferencia de Breedveld y cols., en el estudio multicéntrico doble ciego PREMIER realizado en el 2006, con el objetivo de comparar la terapia combinada de Adalimumab más MTX VS la monoterapia de MTX en 799 pacientes con AR temprana y agresiva, observaron que después de 2 años de tratamiento, el 49% de los pacientes que recibieron terapia combinada VS 25% de los pacientes con monoterapia manifestaron remisión de la enfermedad, con un índice DAS28 < 2.6, ($p= 0.001$).¹⁴

También Smolen y cols., en el ensayo clínico multicéntrico PRESERVE realizado en el 2013, que tuvo el objetivo de evaluar la eficacia de Etanercept en pacientes con AR moderada activa a pesar del tratamiento con MTX, encontraron en la semana 88, que 159/201 (79.1 %) y de los pacientes que habían recibido 25 mg de Etanercept por semana, alcanzaron actividad baja de la enfermedad, en comparación con 84/197 (42.6 %) que habían recibido placebo (IC del 95%, $p < 0.0001$).²⁹

Kavanaugh y cols., en el estudio aleatorizado OPTIMA realizado en el 2013, que tuvo el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia combinada de Adalimumab mas MTX, en comparación con la monoterapia de MTX en 1032 pacientes con AR temprana observaron remisión de la enfermedad con DAS28/PCR a los 6 meses de tratamiento, en el 44% (207) de los pacientes con terapia combinada VS el 24% (112) de pacientes con MTX, ($p < 0.001$).³⁰

Sin embargo, se encontró que todos los pacientes estaban logrando el objetivo terapéutico, aunque las diferencias no fueron significativas en ambos grupos de tratamiento. Como Jobanputra y cols., en un estudio multicéntrico aleatorizado realizado en el 2012, que tuvo el objetivo de comparar la terapia combinada de Adalimumab VS Etanercept más MTX, después de 52 semanas de tratamiento en 125 pacientes con AR activa, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad con DAS28/PCR, siendo actividad

baja, moderada y alta de 26.3%, 33.3% y 40.4% respectivamente para Adalimumab VS 16.7%, 31.7% y 51.7% respectivamente para Etanercept, ($p = 0.158$).³¹

Nuestros resultados corroboran, a pesar del número de pacientes ($n=31$), que al cursar con una actividad baja de la enfermedad, como respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF α , se asocia con una mejor calidad de vida en los pacientes. No obstante, es una limitación importante que no se tenga registro de la puntuación de calidad de vida y del índice de actividad de la enfermedad en el primer nivel de atención médica, antes de haber iniciado la terapia biológica. Consideramos, que los resultados obtenidos motivaran al equipo médico multidisciplinario con el objetivo de brindar una atención integral al paciente y lograr un control oportuno y eficaz de la enfermedad. También estudios de investigación posteriores, permitirán clarificar algunas cuestiones y establecer la calidad de vida y actividad de la enfermedad por grupos respecto a género, edad, tiempo de evolución de la AR y tiempo de tratamiento con el fármaco anti-TNF α establecido.

A pesar del costo elevado de los fármacos anti-TNF α para el sistema de salud, estos representan una opción terapéutica para prevenir la discapacidad y mantener la autonomía de los pacientes con AR durante el mayor tiempo posible, además de que su utilización hace posible disminuir las dosis y el uso de otros FARME.

XII. CONCLUSIONES

- 1) Nuestros hallazgos sugieren que tanto Etanercept como Adalimumab, por tener un efecto terapéutico similar, son una opción terapéutica eficaz como terapia combinada con otros FARME en pacientes con AR activa, ambos logran disminuir la actividad de la enfermedad.
- 2) Se observó también, que ambos fármacos mejoran la calidad de vida de los pacientes, principalmente en los dominios del componente mental del SF36, como son función social y salud mental, relacionados con un mayor tiempo de tratamiento y con una actividad menor de la enfermedad respectivamente.
- 3) Sin embargo no se observaron diferencias significativas en la calidad de vida ni en la actividad de la enfermedad al comparar ambos fármacos: Etanercept y Adalimumab.

XIII. RECOMENDACIONES

- 1) El Médico Familiar, puede cuantificar la actividad de la AR, con el índice DAS28 como método clínico sencillo que se puede calcular con dispositivos electrónicos al alcance de los profesionales de la salud y valorar la calidad de vida con el auto-cuestionario SF36, aprovechando el tiempo en la sala de espera, previo a la consulta médica.
- 2) El Médico Familiar, debe valorar la respuesta al tratamiento con FARME, identificar a los pacientes con AR activa que sean candidatos para terapia anti-TNF α y referirlos al segundo nivel de forma oportuna.
- 3) Dar seguimiento a esta investigación, por un periodo de tiempo más largo para poder integrar a un mayor número de pacientes y formar grupos en cuanto a género, tiempo de evolución de la AR y tiempo de tratamiento con el fármaco biológico utilizado.

XIV. ANEXOS

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	DURACION (20 meses)												Julio 2012- Julio 2014											
	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M			
1) Selección del tema de investigación Pregunta de Investigación																								
2) Objetivo, Justificación e Hipótesis de investigación																								
3) Diseño de la Investigación																								
4) Marco teórico																								
5) Presentación del Protocolo de investigación																								
6) Aprobación del protocolo de investigación																								
7) Recolección de información																								
8) Procesamiento de la información y Análisis estadístico																								
9) Conclusiones																								
10) Preparación del Informe final																								
11) Presentación del Informe final																								

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ *Edad:* _____

ACEPTO participar en el protocolo de estudio: **“Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide que son tratados con Etanercept, comparada con los tratados con Adalimumab”**

Lugar y fecha: UMF 80, IMSS MORELIA, Michoacán 2012-2014.

Número de registro: R-2013-1602-28

Justificación y objetivo del estudio: Este estudio pretende identificar el efecto que produce la terapia biológica con Etanercept o Adalimumab, sobre la calidad de vida de pacientes con AR moderada a severa que ya son tratados con estos medicamentos en la UMF 80, IMSS Morelia. Con el objetivo de conocer la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide que son tratados con Etanercept, respecto a los tratados con Adalimumab.

Procedimientos: Previo consentimiento de los pacientes de la UMF 80 con AR, que ya utilizan Etanercept o Adalimumab, se les aplicara cuestionario de calidad de vida SF36 que cubre áreas del estado funcional y bienestar emocional. Se le realizara exploración física para determinar el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, y se revisaran estudios de laboratorio recientes para calcular el índice DAS28, que valora la actividad de la enfermedad.

Posibles riesgos y molestias: Ningún riesgo, pues se incluirán pacientes que ya están siendo tratados con Etanercept o Adalimumab. Posible incomodidad por aportar datos personales para el cuestionario SF36 y durante la exploración física para determinar el índice DAS28.

Posibles beneficios que recibirá al participaren el estudio: Evaluar el éxito de la terapia con Etanercept o Adalimumab, en términos de bienestar físico y emocional y si disminuye la actividad de la AR.

Participación o retiro: Participación libre previa aceptación de consentimiento informado. Retiro libre sin ninguna represalia para el paciente.

Privacidad y confidencialidad: Información confidencial, disponible solo para investigación médica de la UMF 80 IMSS Morelia, Mich.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Martha Álvarez Cervantes, Residente en Medicina Familiar.

Colaboradores: Dra. Paula Chacón Valladares, Médico Familiar. Dr. Rafael Villa Barajas, Médico Familiar. Dr. Alain Rodríguez Orozco, Inmunólogo y Alergólogo.

Nombre y firma del paciente

Dra. Martha Álvarez Cervantes
Residente en Medicina familiar
Investigador Responsable

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

HISTORIA CLINICA



FECHA:

NOMBRE:

NSS:

Edad:

Edo. Civil:

Ciudad de nacimiento:

Ocupación:

Religión:

Interrogatorio:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

PADECIMIENTO ACTUAL:

EXPLORACIÓN FÍSICA TA FC FR T PESO: TALLA:

EXPLORACION FISICA POR APARATOS Y SISTEMAS

NEUROLOGICO:

CARDIOVASCULAR:

RESPIRATORIO:

DISGESTIVO:

GENITALES:

EXTREMIDADES

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN ELABORO LA HISTORIA CLINICA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PERSONALES GENERALES
PACIENTES ETANERCEPT / PACIENTES ADALIMUMAB

FECHA: _____ No. DE SESION: _____ AFILIACION: _____
 NOMBRE: _____
 EDAD _____ Años. GENERO: Masculino () Femenino ()
 ESTADO CIVIL: _____ OCUPACION: _____
 ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS: _____

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: _____
 TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ETANERCEPT / ADALIMUMAB: _____

OTROS TRATAMIENTOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE: _____

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

	NORMAL	RESULTADO
Factor reumatoide	<60 U/ml, <1:80	
Proteína C Reactiva	<1 mg/L	
VSG	H <15 mm/h, M <20 mm/h	

RESULTADO DE INSTRUMENTOS

CALIDAD DE VIDA. CUESTIONARIO SF36

DIMENSIONES	ESCALA 0-100
1) FUNCION FISICA	
2) ROL FISICO	
3) DOLOR CORPORAL	
4) SALUD GENERAL	
5) VITALIDAD	
6) FUNCION SOCIAL	
7) ROL EMOCIONAL	
8) SALUD MENTAL	
	PUNTUACION TOTAL:

ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. INDICE DAS 28

$$\text{DAS28} = 0.56 \times 0.28 (\text{NAD}) + 0.28 (\text{NAT}) + 0.70 (\text{VSG o PCR}) + 0.014 (\text{EGP})$$

ARTICULACIONES DERECHAS			ARTICULACIONES IZQUIERDAS		
ARTICULACION	DOLOROSA	TUMEFACTA	ARTICULACION	DOLOROSA	TUMEFACTA
Hombro			Hombro		
Codo			Codo		
Muñeca			Muñeca		
AMCF 1			AMCF 1		
ACMF 2			ACMF 2		
AMCF 3			AMCF 3		
AMCF 4			AMCF 4		
AMCF 5			AMCF 5		
AIFP 1			AIFP 1		
AIFP 2			AIFP 2		
AIFP 3			AIFP 3		
AIFP 4			AIFP 4		
AIFP 5			AIFP 5		
Rodilla			Rodilla		

NUMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS	
NUMERO DE ARTICULACIONES TUMEFACTAS	

ESCALA PARA LA EVALUACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD POR EL PACIENTE (EGP)

Muy bien 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Muy mal

INTERPRETACION INDICE DAS28	DAS28 PACIENTE
REMISION <2.6	
BAJA ACTIVIDAD <3.2	
MODERADA ACTIVIDAD >3.2 – <5.1	
ALTA ACTIVIDAD >5.1	

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA SF-36

INSTRUCCIONES

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta cómo se le indica. Si no está seguro/a de cómo responder una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1) En general, usted diría que su salud es:

1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala

2) Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año

1 Mucho mejor ahora que hace un año 2 Algo mejor ahora que hace un año
3 Más o menos igual que hace un año 4 Algo peor ahora que hace un año
5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3) Su salud actual ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

4) Su salud actual ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

5) Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

6) Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

7) Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

8) Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

9) Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

10) Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

11) Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

12) Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

13) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

14) Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

15) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

16) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

17) Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

1 Sí 2 No

18) Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

1 Sí 2 No

19) Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

1 Sí 2 No

20) Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

21) ¿Durante las 4 últimas semanas, tuvo dolor en alguna parte del cuerpo?

1 No, ninguno 2 Sí, muy poco 3 Sí, un poco 4 Sí, moderado 5 Sí, mucho 6 Sí, muchísimo

22) Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO HA ESTADO DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS.

23) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

24) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

25) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

26) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

27) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

28) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

29) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces 4 Algunas veces
5 Sólo alguna vez 6 Nunca

30) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca

31) Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca

32) Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Algunas veces 4 Sólo alguna vez 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.
--

33) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa

34) Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa

35) Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa

36) Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé 4 Bastante falsa
5 Totalmente falsa

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gómez A. Artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6 Supl 3:3-10
2. Schneeberger EE, Marengo MF, Papasidero SB, et al. Clinimetría en artritis reumatoide. *Rev Argent de Reumatol* 2007;19(2):8-26
3. Ventura RL, Bañuelos RD, Hernández QMC, Robles SRM, Irazoque PF, Goycochea RMV. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del registro Nacional Biobadamex 1.0. *Reumatol Clin* 2012;8(4):189–194
4. Pérez PE, Gómez-Reino CJJ. Eficacia y seguridad de los tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide. *Med Clin* 2008;130(5):179-187
5. Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide del adulto; Instituto Mexicano del Seguro Social, México 2009.
6. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Plos one* 2012;7(1):1-14
7. Salt E, Frazier S. Adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a narrative review of the literature. *Orthop Nurs* 2010;29(4):260–275
8. Staples MP, March L, Lassere M, Reid C, Buchbinder R. Health-related quality of life and continuation rate on first-line anti-tumor necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients from the Australian Rheumatology Association Database. *Rheumatology* 2011;50:166–175
9. Dziadzio M, Kreat A, Higgins C. Are anti-TNF therapies too good? An audit of patients' compliance. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(5):296-297 (Citado 30.Julio.2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921805>
10. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM Vademecum. 58th ed. Mexico: PLM; 2012. Adalimumab. (Citado 25 Julio 2012). Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6.
11. Ruiz PB. Humira®: terapia biológica humana. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(4):190-193
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Larry W. Moreland, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant Methotrexate: The ARMADA trial. *Arthr and Rheumat* 2003;48(1):35–45

13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of Adalimumab plus Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:753-759 (Citado 03 Agosto 2012). Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/65/6/753.abstract>.
14. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Adalimumab plus Methotrexate versus Methotrexate alone or Adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr and Rheumat* 2006;54(1):26–37
15. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM Vademecum. 58th ed. México: PLM; 2012. Etanercept. (Citado 21 Julio 2012). Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6
16. Klareskog L, Van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of Etanercept and Methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681. (Citado 01.Agosto.2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001324>
17. Strand V, Sharp V, Koenig AS, et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of Etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 2012;1(17):1-8
18. Rebollo P, Fernández-Vega F, Ortega F. La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en enfermos con hipertensión arterial. *Hipertensión* 2001;18(9):429-439
19. Demange V, Guillemin F, Baumann M, Suurmeijer TPBM, Moum T, Doeglas D, et al. Are there more than cross-sectional relationships of social support and support networks with functional limitations and psychological distress in early rheumatoid arthritis? The European research on incapacitating diseases and social support longitudinal study. *Arthritis and Rheumatism* 2004;51(5):782–791
20. Hurkmans EJ, Gucht V, Maes S, Peeters AJ, Runday HK, Vliet VTPM, et al. Promoting physical activity in patients with rheumatoid arthritis: rheumatologists' and health professionals' practice and educational needs. *Clin Rheumatol* 2011;30:1603–1609
21. Tuesca RM. La Calidad de vida, su importancia y como medirla. *Salud Uninorte* 2005;21:76-86
22. Ábalos GMM, Ruiz GV, Sánchez DC, Ruiz VR, Ramírez RJ, Raya AE, et al. Calidad de vida relacionada con la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. Un estudio piloto. *Reumatol Clin* 2011;7(3):167-171

23. Moya PA, Laiz A. ¿Es rentable la utilización del DAS en el seguimiento clínico de los pacientes con artritis reumatoide? *Reumatol Clin* 2011;7(5):336-338
24. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin* 2011;6(53):512–515
25. Barsky RJ, Somers TJ, Keefe FJ, Mosley-Williams A, Lumley MA. Pain and functioning of rheumatoid arthritis patients based on marital status: is a distressed marriage preferable to no marriage? *J Pain* 2010;11(10):958–964
26. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, J van de Laar MAF, Jansen TL, *et al.* The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1229-1234. (Citado 08 Agosto 2012). Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/67/9/1229.abstract>
27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with Adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant Methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthr and rheumat* 2004;5:1400–1411
28. Bae SCh, Chyn GS, Chiu MCh, *et al.* Improved health outcomes with Etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC* 2013;14:13-17
29. Smolen JS, Nash P, Durez P, *et al.* Maintenance, reduction, or withdrawal of Etanercept after treatment with Etanercept and Methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2013;381:918-929
30. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, *et al.* Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with Adalimumab plus Methotrexate or Methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71
31. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, *et al.* A randomised efficacy and discontinuation study of Etanercept versus Adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open* 2012;2:45-53