

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**“EFICACIA CLINICA DE FLUOXETINA EN LA CALIDAD DE VIDA Y
LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE TEMPRANA Y SÍNTOMAS DEPRESIVOS”.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGIA.

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO RÍOS MORALES.

ASESOR:

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN.

**MÉXICO, D.F.
2007**

Agosto



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JESUS ARENAS OSUNA.

Jefe de la división de Educación Médica.

UMAE Hospital Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Centro Médico Nacional La Raza.

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN.

Profesor Titular del curso de Posgrado de Reumatología.

UMAE Hospital Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Centro Médico Nacional La Raza.

DR MARCO ANTONIO RÍOS MORALES.

Residente 2do año de Reumatología.

Número de protocolo:

2007-3501-54.

I. INDICE.

Índice.....	
Pág. 03	
Resumen.....	Pág.
. 04	
Abstract.....	Pág.
05	
Antecedentes.....	Pág.
06	
Material y pacientes.....	Pág.
11	
Resultados.....	Pág.
13	
Discusión.....	Pág.
. 20	
Conclusiones.....	Pág.
21	
Bibliografía.....	Pág.
22	

RESUMEN.

EFICACIA CLINICA DE FLUOXETINA EN LA CALIDAD DE VIDA Y LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA Y SÍNTOMAS DEPRESIVOS.

Objetivo: Determinar la eficacia de fluoxetina agregado al tratamiento convencional en AR temprana con síntomas depresivos en la calidad de vida y datos de actividad de enfermedad.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, longitudinal, abierto.

Pacientes y métodos: Se reclutaron pacientes con AR temprana <12 meses. Se aplicó la escala de depresión Beck y se incluyeron pacientes con una puntuación ≥ 14 . Asignación 1:1 grupo estudio (tratamiento convencional y fluoxetina 20mg/día) y grupo control (tratamiento convencional); aplicación basal y tres meses de escalas medición DAS 28, HAQDI, Beck y laboratorios.

Resultados: De 65 pacientes con AR temprana, 21 pacientes (34.4%) presentaron síntomas depresivos. Edad promedio 39.5 años, 95.2% mujeres, promedio de la enfermedad 7.3 meses 76.2% factor reumatoide positivo. Se obtuvo respuesta significativa a tres meses entre grupos en DAS 28 ([95%IC] -1.65, 0.71) ($p = 0.03$), depresión ([95%IC] -9.01, 5.23) ($p = 0.006$), estado de salud general ([95%IC] 3.09, 27.00) ($p = 0.007$) Se encontró respuesta en la calidad de vida HAQDI sin diferencia estadística ($p=0.25$). No hubo efectos adversos graves.

Conclusiones: El presente estudio muestra la eficacia de fluoxetina en mejorar los datos de actividad de la enfermedad y calidad de vida en artritis reumatoide temprana.

Palabras cl

III. ABSTRACT.

EFFECTS OF FLUOXETINE IN QUALITY OF LIFE AND ACTIVITY INDEXES IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS.

Objective: To determine the efficacy of fluoxetine added to the conventional treatment in early AR and depressive symptoms in the quality of life and data of disease activity.

Design: Open-label, randomized, longitudinal clinical trial.

Patients and methods: Patients with early AR < 12 months and Beck depression score ≥ 14 were included. Patients were randomized 1:1 to group study (conventional therapy and fluoxetine 20mg daily) and group control (conventional therapy). DAS 28, HAQDI, Beck survey and laboratories was done in basal visit and each three months.

Results: Of 65 patients with early AR, 21 of them (34.4%) had depressive symptoms. Mean age 39.5 years, 95.2% women, mean disease duration 7.3 months, 76.2% were positive rheumatoid factor. A significant response was observed between groups at three months in DAS 28 ([95%IC]-1.65, 0.71) ($p=0.03$), depression ([95%IC] -9.01, 5.23) ($p=0.006$), health status ([95%IC] 3.09, 27.00) ($p=0.007$); HAQDI response was not statistically different ($p=0.25$). There were not serious adverse effects.

Conclusions: The present study suggests a beneficial role of fluoxetine above disease activity and quality of life in early rheumatoid arthritis patients. These preliminary results set standard to follow with the treatment and valuation 6 months.

Key words: early rheumatoid arthritis, depression, fluoxetine, quality of life.

ANTECEDENTES.

La artritis reumatoide (AR) es la artritis inflamatoria de etiología indeterminada más común con una prevalencia mundial que oscila entre el 0.3% al 1.5% y con una incidencia doble en mujeres que en hombres (1). Actualmente los criterios de clasificación de AR son los propuestos en el año de 1987 por el American College of Rheumatology (ACR) validados en el año 1998 los cuales deben incluir 4 ó más de los siguientes 7 criterios (2):

- a. **Rigidez matutina:** En y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima, al menos durante 6 semanas.
- b. **Artritis de 3 o más áreas articulares:** Al menos tres áreas articulares que presentan simultáneamente aumento de partes blandas o líquido observados por un médico (las 14 posibles articulaciones izquierdas y derechas son las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas), al menos durante 6 semanas.
- c. **Artritis de las manos:** Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales, durante al menos 6 semanas, observadas por un médico.
- d. **Artritis simétrica:** Afección articular simultánea (como en el criterio 2) en los dos lados del cuerpo aunque la simetría no sea absoluta, al menos durante 6 semanas, observadas por un médico.
- e. **Nódulos reumatoides:** Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxta-articulares.

- f. **Factor reumatoide sérico:** Demostración de cantidades anormales de “factor reumatoide” sérico por cualquier método que haya sido positivo en menos del 5% de los sujetos de control normales.
- g. **Cambios radiológicos:** Cambios típicos de AR en las radiografías PA de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada o más marcada junto a las articulaciones afectadas.

El tratamiento actual recomendado de la AR debe incluir al menos 2 fármacos modificadores de la enfermedad con el objetivo de prevenir las complicaciones erosivas de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y evitar la presencia de complicaciones funcionales y anquilosis de las articulaciones. En general se recomienda el metotrexate como fármaco de primera línea junto con cloroquina o hidroxiclороquina y sulfasalazina además de analgésicos y antiinflamatorios. La dosis de inicio de metotrexate es de 0.1-0.2mg/kg/semanal vía oral dividido en 2 tomas semanales (dosis estándar 10-15mg/semanal) con vigilancia de los posibles efectos secundarios; cloroquina a dosis estándar de 150-300 mg diario, sulfasalazina a dosis de 20-30mg/kg/día dividida en 3 tomas al día (dosis estándar 1.5 a 3 gramos diarios) además de paracetamol 500mg cada 8 horas y diclofenaco 100mg cada 12 horas (3, 4).

No hay un consenso actual de cuando definir a la AR como temprana, hay reportes de estudios donde aceptan una evolución de hasta 3 años para catalogarla como tal, sin embargo, actualmente se considera AR temprana aquella que tiene más de 3 meses de duración y menos de 24 meses (5, 6). Emery y col hacen una serie de recomendaciones para referir tempranamente a todo paciente con artritis temprana y que cumplan los siguientes criterios: tres o mas articulaciones inflamadas, artralgias de metacarpofalángicas o metatarsfalángicas, rigidez matutina igual o mayor a 30 minutos, síntomas articulares de 6 ó mas semanas de duración y anormalidades en la

velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide sérico ó anticuerpos anticitrulinados (AcCCP) (7).

La calidad de vida en los primeros años de la AR fue valorado en el estudio The European Research on Incapacitating Disease and Social Support (EURIDISS) realizado por Suurmeijer y col. donde evaluaron a 573 pacientes con AR temprana con un seguimiento a un año. La fatiga fue la que mayormente incapacita a los pacientes con AR temprana para realizar sus actividades de la vida diaria (8).

La depresión es frecuente en pacientes con AR, se reporta una prevalencia del 13% al 17% dependiendo de los diferentes métodos de evaluación (9, 10, 11). En otra serie de 647 pacientes, se reporta una prevalencia del 15 al 17% de síntomas depresivos en cada año adicional de la enfermedad y del 4% después del primer año, la presencia de depresión durante el primer año incrementa la probabilidad de depresión en años futuros, aumento significativo en el numero de visitas médicas y de hospitalización en estos pacientes y a una prosperidad y funcionalidad negativa (12, 13). Wringht y col., analizaron la relación entre la edad y síntomas depresivos en 636 pacientes con AR encontrando que los menores de 45 años eran los que presentaban mayores síntomas depresivos, afectando su calidad de vida, debido a que son un grupo económicamente activo implicando costos altos y menor productividad en éste grupo de pacientes aunado a una calidad de vida menor para la realización de sus actividades de la vida diaria teniendo un impacto social y económico importante(14, 15); sin embargo, no hay datos en la literatura en pacientes con AR temprana.

A pesar de la alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con AR, sólo en 6% de los pacientes con síntomas depresivos reciben medicamentos antidepresivos para mejorar la sintomatología y calidad de vida (16).

La fluoxetina, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, es uno de los antidepresivos más utilizados por su eficacia y seguridad farmacológica; tiene un metabolismo hepático lento con una eliminación en promedio de 1-10 días por lo que la monodosis diaria es suficiente para mantener adecuados niveles séricos y un buen efecto farmacológico, encontrándose niveles séricos máximos a las 3 semanas de haber iniciado el tratamiento (17).

La principal indicación del uso de fluoxetina es la depresión con dosis de 20-80mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal las cuales incluyen náuseas, vómito y diarrea pasajera en la primera semana de uso, no tiene efectos anticolinérgicos como la sedación ni efectos cardiovasculares serios. Tampoco presenta interacciones farmacológicas con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (17).

Se ha demostrado que la fluoxetina en concentraciones séricas de 3 mcg/ml en células sinoviales humanas y cultivos de tejido sinovial inhibe la liberación de óxido nítrico en un 71%, prostaglandina E2 en un 88% por lo que mejora la inflamación articular, el dolor y los cambios articulares por lo que puede utilizarse en pacientes con síntomas depresivos y AR (18).

Actualmente existen otros antidepresivos como los antidepresores tricíclicos inhibidores de la recaptura de noradrenalina, los inhibidores de la monoaminoxidasa; sin embargo, no hay reportes de estudios que sustenten su eficacia a diferentes niveles de la patogénesis de la artritis reumatoide (19).

Debido a los efectos de la fluoxetina a nivel de las células sinoviales humanas inhibiendo la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2 como efecto antiinflamatorio nosotros decidimos realizar el presente estudio para valorar la eficacia clínica de fluoxetina en pacientes con AR temprana que presentan síntomas depresivos

en el Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS sobre los índices de actividad de la enfermedad y la calidad de vida.

MATERIAL Y PACIENTES.

Se reclutaron pacientes enviados de primera vez al servicio que cumplieron los criterios de clasificación de artritis reumatoide de acuerdo al American College of Rheumatology (ACR) en 1987 validados en 1998 (2), con un tiempo de evolución ≥ 12 semanas y ≤ 12 meses (AR temprana).

A los pacientes se les aplicó la escala de depresión de Beck, y se incluyeron a aquellos con una puntuación ≥ 14 puntos. Los pacientes se aleatorizaron en una relación 1:1 a uno de los siguientes dos grupos.

1) Grupo de estudio: recibieron el tratamiento convencional de la AR y fluoxetina 20mg diarios durante 3 meses.

2) Grupo control: recibieron el tratamiento convencional de la AR.

La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante DAS 28, la calidad de vida fue evaluada por HAQDI versión español, además de la aplicación de la escala de depresión de Beck, exámenes de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide, pruebas de función hepática, química sanguínea. Todas las evaluaciones anteriores se realizaron de forma basal y a los tres meses del estudio.

Los criterios de inclusión fueron; pacientes mayores de 16 años, ambos sexos, artritis reumatoide temprana con una evolución mayor de 12 semanas pero igual o menor a 12 meses que hayan o no recibido tratamiento convencional para artritis reumatoide, que presentaron síntomas depresivos en base a las escala de Beck con una puntuación igual o mayor a 14 y que no hayan recibido en los tres meses previos algún fármaco antidepresivo.

Los criterios de no inclusión fueron: pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con antidepresivos o tengan el antecedente de su uso en los 3 meses previos por cualquier indicación médica, antecedente de diagnóstico de depresión previo al diagnóstico de artritis reumatoide, depresión severa que comprometa la vida y antecedente de fibromialgia confirmada.

Los criterios de eliminación fueron: pacientes que no cumplan con sus citas de control así como aquellos que no tengan escalas de valoración completas y no cumplan con los lineamientos del protocolo.

Se recolectaron los datos de los pacientes en paquete estadístico SPSS versión 13 para Windows, se realizó la comparación entre los grupos a través de Chi cuadrada como prueba de independencia para las variables categóricas, prueba de t Student para diferencias de promedios y U Mann-Whitney para comparación de medianas y finalmente análisis de Kaplan- Meier para diferencias de respuestas entre los grupos.

RESULTADOS.

Pacientes incluidos. De un total de 65 pacientes de la clínica AbRIR (Artritis Reumatoide inicio reciente), 21 pacientes (34.4%) presentaron síntomas depresivos. Se asignaron en dos grupos relación 1:1; el primer grupo (47.6%) a tratamiento convencional y fluoxetina (n=10) y el segundo grupo (52.4%) a tratamiento convencional (n=11).

Características basales clínicas y demográficas. La edad promedio fue de 39.5 ± 15.6 años (rango 16-75 años), 20 pacientes fueron del sexo femenino (95.2%), la duración promedio de la enfermedad de 7.3 ± 3.3 meses (rango 3-12 meses). El cuestionario de Beck fue de 22.2 ± 7.4 puntos (rango 15-42). El índice de actividad de la enfermedad DAS 28 fue de 5.5 ± 1.02 (rango 3.78-7.48). La calidad de vida con el cuestionario HAQDI fue de 1.35 ± 0.52 (rango .375-2.375). La escala visual análoga (EVA) por el paciente fue de 64.19 ± 23.85 (rango 0-95). El 76.2% tenían factor reumatoide positivo y 23.8% factor reumatoide negativo con un promedio de $285 \text{UI/ml.} \pm 448.95$ (rango 3-1950UI). No hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos en cuanto a las características demográficas y variables basales (tabla 1).

Tabla 1. Características basales clínicas y demográficas de pacientes con Artritis Reumatoide temprana y con síntomas depresivos.

Grupo tratamiento (n = 21)

	Convencional y fluoxetina (n = 10)	Convencional(n =11)
Edad, años.	36.5±13.41	42.6±17.52
Mujeres, (%)	10 (100)	10 (90.9)
Duración enfermedad, meses.	8.9±2.76	5.8±3.25
DAS 28, rango 0-9.4	5.3±0.91	5.6±1.12
HAQDI versión español, rango 0-3	1.46±0.50	1.24±0.54
EVA, rango 0-100	67.8±23.32	60.9±24.98
Escala Depresión BECK, rango 0-74	21.1± 6.06	23.2± 8.69
Parámetros laboratorio:		
Factor Reumatoide positivo, (%)	78.1	77.0
Factor Reumatoide, UI/ml.	285.3±302.35	284.6±566.42
Proteína C Reactiva, mg/dl.	12.09±11.09	20.34±18.86
Vel. Sedimentación globular, mm/hr.	31.20±12.40	34.00±13.60
Anticuerpos antinucleares + > 1:80, (%)	23.8	21.4
Hemoglobina, gr. /dl	12.3±0.75	12.2±1.18
Hematocrito, (%)	37.5±3.00	38.6±3.27
Leucocitos totales, células/mm ³	6813±2329.53	
6397±1467.74		
Plaquetas, células/mm ³	313,870±110,342	275,818±89,589
AST, UI	22.9±12.77	20.72±20.54
ALT, UI	36.3±4.71	26.4±8.60
Ácido úrico, mg/dl	3.87±0.83	3.65±1.09
Tratamiento:		
Metotrexate, mg. / semanal	10.75±2.89	9.31±4.19
Uso metotrexate, (%)	100	90.9
Sulfasalacina, mg. / día	950±550.25	1000±894.42
Tabla 1-Continuación		
Uso sulfasalacina, (%)	78	82
Cloroquina, mg. /día	150±0.0	150±0.0
Uso cloroquina, (%)	100	100
Diclofenaco, mg /día	170±48.30	136±67.41
Uso diclofenaco, (%)	100	90.9
Paracetamol, mg./ día	1400±210.81	1409±202.25
Uso paracetamol, (%)	100	100

± Valor de la media DS (Derivación Estándar). DAS 28 = Disease activity Score; HAQDI = Health Assessment Questionnaire DI versión español; EVA = escala visual análoga; AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanina aminotransferasa.

Eficacia. En el DAS 28 a los tres meses hubo una diferencia estadísticamente significativa en el grupo que recibió tratamiento convencional y fluoxetina comparado con el grupo que recibió tratamiento convencional, con una diferencia entre medias

estimada de -0.95 (95% intervalo de confianza [95%IC] - 1.65, 0.71) ($p = 0.03$) (Figura 1).

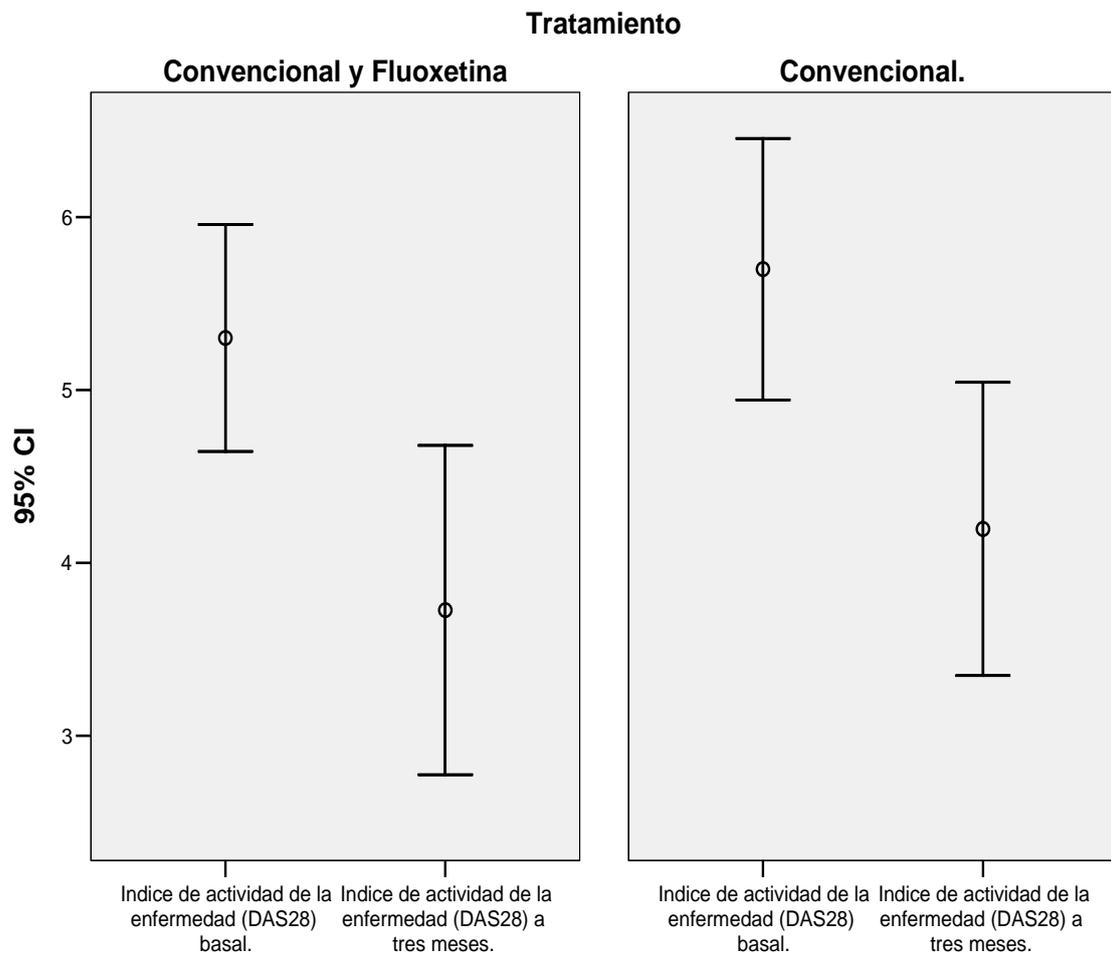


Figura 1. Respuesta DAS 28, diferencias entre grupos basal y 3 meses.

En cuanto a la respuesta en los síntomas depresivos mediante el cuestionario de Beck, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con una diferencia entre medias estimada de -0.95 (95% intervalo de confianza [95%IC] -9.01, 5.23) ($p = 0.006$) (Figura 2).

DISCUSIÓN.

Se encontró una prevalencia de 34.4% de síntomas depresivos en pacientes con artritis reumatoide temprana en nuestra población, el doble de la reportada por Frank y colaboradores y Dickens y colaboradores con una prevalencia reportada alrededor del 13-17%; sin embargo, cabe mencionar que éstos pacientes tenían artritis reumatoide crónica (9,10,11).

Se encontró una mejoría en cuanto al índice de actividad de la enfermedad con la medición de DAS 28 el cual toma en cuenta las articulaciones inflamadas en el grupo que recibió fluoxetina, probablemente en relación a los efectos antiinflamatorios sobre la membrana sinovial reportados por Yaron I y colaboradores (18) mediante la inhibición de la liberación del óxido nítrico y prostaglandina E2.

En cuanto a los síntomas depresivos también hubo diferencias significativas entre los grupos como era de esperarse por el efecto antidepresivo de la fluoxetina, sin embargo, éste efecto contribuye al bienestar de los pacientes y la incorporación más temprana a sus actividades de la vida diaria.

La percepción del estado de salud en general subjetiva por parte del paciente también demostró significancia estadística entre los grupos mejorando la sensación de bienestar mediante la escala EVA.

A pesar de la disminución significativa en ambos grupos en cuanto a la calidad de vida mediante el cuestionario HAQDI, ésta no fue significativa a la hora de comparar ambos grupos, muy probablemente por el efecto de los fármacos modificadores de la enfermedad en cuanto a la remisión de la enfermedad y por consecuencia el mejoramiento en cuanto a la calidad de vida.

CONCLUSIONES.

El presente estudio muestra la eficacia clínica de fluoxetina en el mejoramiento en los datos de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide temprana, así mismo el bienestar subjetivo del pacientes y la mejoría en los síntomas depresivos que inicialmente tienen estos pacientes como parte del entorno del saberse con una enfermedad crónico degenerativa la cual lleva a una discapacidad severa si no es tratada de forma eficaz y oportunamente.

También se observa una clara mejoría en las actividades de la vida diaria y una pronto reincorporación a la sociedad y con una calidad de vida adecuada.

Ésta valoración a los tres meses de tratamiento y los resultados preliminares positivos dan pauta a seguir con el tratamiento y realización de una segunda evaluación a los 6 meses para definir puntos mas claros de eficacia.

Por lo que se concluye en este análisis preeliminar el reconocer a los pacientes con síntomas depresivos para iniciar un tratamiento complementario como parte del tratamiento integrar para el mejoramiento de la calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Gabriel SE, Crowson CS, O' Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minn, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1989;32:1950- 1958.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper Ns, Et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
3. Wood A, O'Dell J. Therapeutic strategies of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2591-602.
4. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
5. Cush JO. Early arthritis clinics: if you build it will they come? *J Rheumatol* 2005;32:203-207.
6. Saraux A, Berthelot M, Chales G, LeHenoff C, Thores JB, Hoang S, Et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.
7. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297.
8. Suurmaijer PB, Waltz M, Moum T, Guillemin F, Sonderen F, Briancon S, Et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: Results from the EURIDISS Longitudinal Study. *Arthritis Care Res* 2001;45:111-121.
9. Frank RG, Beck NC, Parker JC, Kashani JH, Elliott TR, Haut AE, et al. Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:920-5.
10. Murphy S, Creed FH, Jayson MV. Psychiatric disorders and illness behaviour in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:357-63.
11. Creed FH. Psychological disorders in rheumatoid arthritis: a growing consensus. *Ann Rheum Dis* 1990;49:808-12.
12. Dickens C, McGowan L, Clarck-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychomatic Medicine* 2002; 64:52-60.
13. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:790-6.
14. Wright GE, Parker JC, Smarr KL, et al. Age, depressive symptoms, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:298-305.
15. Neugebauer A, Katz P. Impact of social support on valued activity disability and depressive symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:586-592.

16. Smarr KL, Parker JC, Kosciulek JF, Buchholz JL, Multon KD, Hewett JE, et al. Implications of depression in rheumatoid arthritis: do subtypes really matter? *Arthritis Care Res* 2000;13:23-32.
17. Gram-Lars F. Drug Therapy: Fluoxetine. *N Eng J Med* 1994;331:1354-1361.
18. Yaron I, Shirazi I, Judovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M. Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum* 1999;12:2561-66.
19. Baldessarini-Ross J. Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: Goodman&Gilman, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na edición. Distrito Federal, México: Interamericana McGraw-Hill;2003.p.459-475.
20. Beck T, Steer A, Garbin G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988;8:77-100.
21. Torres-Castillo M, Hernández-Malpica E, Ortega-Soto H. Validez y reproductividad del Inventario para Depresión de Beck en un hospital de cardiología. *Salud Mental* 1991;14:1-6.
22. Jurado-Cárdenas S, Villegas M, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V, Varela R. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental* 1998; 21: 26-31.
23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36: 729-740.
24. Fransen J, Van-Riel P. The disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 suppl 93-99.
25. Prevoo M, Van't H, Kuper H. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
26. Fransen J, Creemers M, Van R. Remission in rheumatoid arthritis agreement of the disease activity score (DAS-28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43: 1252-1255.
27. Bruce B, Fries J. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; suppl 39:S14-S18.
28. Fries J. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-93.
29. Bruce B, Fries JJ. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30:167-178.
30. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R. 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-DI). *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:117-121.