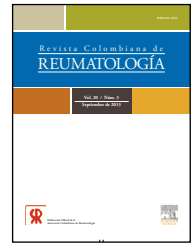


# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



## Investigación original

# Descripción del estado de salud y calidad de vida en pacientes tratados con etanercept dentro de un programa de atención para artritis reumatoide en un centro especializado en Colombia

Edwin Antonio Jáuregui Cuartas<sup>a,\*</sup>, Oswaldo Sánchez Villalobos<sup>b</sup>,  
Martín Emilio Romero Prada<sup>b</sup>, Rubén Darío Mantilla Hernández<sup>a</sup>,  
María Concepción Maldonado López<sup>a</sup>, Andrés Alfonso González Romero<sup>a</sup>,  
Aura María Domínguez Perilla<sup>a</sup>, Yenny Soraida Valero Morales<sup>a</sup>,  
Carlos Augusto Morales Cruz<sup>a</sup>, María Clara Trounchon Osorio<sup>a</sup>,  
Carolina Cardona Martínez<sup>a</sup> y Yesid Alberto Muñoz Urrego<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dirección Científica, Unidad de Consulta Especializada, Riesgo de Fractura S.A.-CAYRE IPS, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Evaluación Económica y de Tecnología Sanitaria, Departamento de Investigación, Fundación Salutia, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2013

Aceptado el 11 de julio de 2013

### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Proteína de fusión TNF-Fc  
Inducción de remisión  
Calidad, acceso y evaluación  
del cuidado de la salud  
Depresión

## R E S U M E N

**Objetivo:** Realizar un análisis descriptivo de la actividad de la enfermedad medida por DAS28, de la funcionalidad medida por HAQ (Health Assessment Questionnaire) y escala de depresión, tras un año de seguimiento en un programa de gerenciamiento de la enfermedad «Evaluación día», para pacientes colombianos con artritis reumatoide que iniciaron tratamiento con etanercept (Enbrel®).

**Materiales y métodos:** Se diseñó un programa como parte del manejo integral de la enfermedad que comprendía cuatro visitas e incluía paraclínicos, evaluación por reumatólogo, psicólogo, terapeuta físico y ocupacional, y clinimetría.

**Resultados:** Se incluyeron 91 sujetos. Al ingreso del programa, 42 pacientes (80.7%) fueron clasificados con actividad moderada y grave. Al año, la remisión fue alcanzada en 25%. El número de pacientes que presentaron una reducción mayor de 1.2 en el DAS28, respecto al inicio del tratamiento, fue de 19 (37.5%). La medida promedio de HAQ al inicio fue 1,07 y mejoró al disminuir a 0,96 en el último control, aunque en 11 de los individuos (13,5%) no se realizó la medición. Al ingreso del programa, 33.3% de los pacientes, tenía algún grado de depresión mayor de acuerdo con la escala de Zung y al año de la observación sólo la presentaba el 21.9%. **Conclusiones:** La descripción de estos programas de gerenciamiento es importante para contar con data propia de los pacientes colombianos con artritis reumatoide y brindar el manejo integral que se requiere en las enfermedades crónicas. Los resultados obtenidos parecen corresponder a los descritos en otras observaciones.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.  
Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejauregui@riesgodefRACTURA.com (E.A. Jáuregui Cuartas).

## Description of health status and quality of life in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept in a care program in a Colombian specialist center

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
TNFR-Fc fusion protein  
Remission induction  
Health care quality, access and evaluation  
Depression

**Objective:** We conducted a descriptive analysis of rheumatoid arthritis activity according to DAS28, and functionality with HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), and depression scales after one year of follow-up, in a disease management program «Evaluación día» for Colombian patients whom started treatment with etanercept.

**Methods:** We designed a program as part of an integral disease management. It involved four visits, including: lab tests, questionnaires, and clinical evaluation by rheumatologist, psychologist, physical and occupational therapist.

**Results:** 91 patients were included. At the beginning of the program, 80.7% of the individuals were classified in moderate and severe disease activity. At the end of follow-up, disease remission by DAS28 was reached in 25% of the patients. The number of patients who experienced DAS28 reduction more than 1.2 points was 19 (37.5%). HAQ average at baseline was 1.07 and improved to 0.96 at the end of the follow-up. At baseline, 33.3% of patients had a mayor depression according to Zung Score and, after one year, this score was present in 21.9% of the patients.

**Conclusions:** The description of this disease management program is important for the understanding of rheumatoid arthritis in Colombia and it may offer an integral treatment, which is necessary in all chronic diseases. The results found in this analysis seem to be similar as described in other observations.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente en la consulta especializada de reumatología, capaz de producir un deterioro significativo en la calidad de vida y en la productividad laboral de los pacientes<sup>1,2</sup>. Se estima que afecta de 0.5 a 1% de la población adulta mundial<sup>3,4</sup>. En Colombia, no existen cifras de prevalencia de la enfermedad; sin embargo, algunos estudios han estimado la incidencia de manera local en 0.01%<sup>5</sup>. El objetivo del tratamiento de la AR está orientado a la no progresión de la enfermedad y al control de los síntomas, principalmente el dolor, que es la prioridad del paciente, según las guías NICE<sup>6</sup>. Según el *American College of Rheumatology* (ACR), los medicamentos empleados en el tratamiento de la AR se clasifican como: (i) modificadores de la enfermedad convencionales, *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD), incluidos: metotrexato, leflunomida, antimaláricos y sulfasalazina<sup>7</sup>, y (ii) los DMARD biológicos clasificados según su mecanismo de acción, en: anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), y no anti-TNF<sup>8</sup> (abatacept, rituximab, tocilizumab). Los agentes biológicos han demostrado ser efectivos para la reducción del daño articular cuando el paciente no responde al tratamiento con DMARD convencionales<sup>9,10</sup>.

En la práctica clínica se utilizan instrumentos que permiten estimar la actividad de la enfermedad; dentro de éstos se

encuentran: el *Disease Activity Score*<sup>11</sup> (DAS28), el ACR clasificado en 20, 50 y 70<sup>12</sup>, el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) y el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). El uso de estas herramientas en el seguimiento habitual de los pacientes posibilita evaluar la evolución de la enfermedad y la efectividad de los tratamientos. Aunque no existe un método estándar, el ACR, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y la Asociación Colombiana de Reumatología recomiendan hacer el seguimiento mediante DAS28, por cuanto es un instrumento práctico, estandarizado y de rápida aplicación que facilita su uso<sup>13</sup>.

Sin embargo, una de las limitaciones del DAS28 es que no considera aspectos como: la calidad de vida, la depresión y la discapacidad, que, sin duda, son tan relevantes para el paciente como evaluar la efectividad del tratamiento. Es por ello que en la actualidad, y cada vez con mayor frecuencia, se incluyen instrumentos de medición que permiten conocer la efectividad de las intervenciones, no sólo en torno a los cambios en la actividad de la enfermedad sino de otras medidas de resultados de manera integral<sup>14-16</sup>.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis descriptivo de la actividad de la enfermedad, funcionalidad medida por la escala *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) y escala de depresión Zung, tras un año de seguimiento en el programa «Evaluación día» para pacientes colombianos con AR, que iniciaron tratamiento con etanercept (Enbrel®) en la institución Riesgo de fractura S.A-CAYRE, Institución Prestadora de Salud (IPS) en Bogotá, Colombia.

## Metodología

Se diseñó un programa para el seguimiento durante un año de pacientes con AR que iniciaron tratamiento, con etanercept, (Enbrel®, Pfizer, New York) como parte del manejo integral de la enfermedad. Los criterios de inclusión al programa fueron: (i) pacientes mayores de 18 años de edad, (ii) diagnóstico de AR según los criterios de la ACR 1987<sup>17</sup>, (iii) pacientes evaluados por la junta médica de la institución (seis reumatólogos) con indicación de manejo farmacológico con etanercept. No fueron incluidos pacientes con otras patologías autoinmunes que pudieran limitar la evaluación de la enfermedad. Sin embargo, para el análisis, sólo se incluyeron pacientes que: (i) iniciaron manejo con etanercept entre agosto de 2009 y marzo de 2011, (ii) permanecieron al menos un año continuo con el tratamiento y (iii) asistieron como mínimo a dos de los tres controles programados (4, 8 y 12 meses  $\pm$  1 mes después de iniciado el tratamiento).

En la visita de ingreso al programa se realizó una evaluación para establecer las características basales de cada paciente y asignar un control cada cuatro meses (primera, segunda y tercera visita). En todas las visitas se realizó una evaluación clínica por parte de un médico reumatólogo, quien hizo una historia clínica y un examen físico completos, que incluían variables como: recuento sobre 28 articulaciones dolorosas e inflamadas, duración de la rigidez matinal, escala visual análoga del dolor y evaluación global del paciente y del médico, efectos adversos con el medicamento biológico y medicamentos concomitantes. La fisioterapeuta evaluaba al paciente desde el punto de vista biomecánico y realizaba el HAQ. La terapeuta ocupacional, además de la evaluación para revisar el estado de independencia para la realización de las actividades del paciente, realizaba las escalas de: productividad laboral, sobrecarga a cuidadores y utilización de recursos de atención en salud. El psicólogo, en su evaluación, incluía también la escala de Zung y el cuestionario SF-36. En cada visita fueron tomados diferentes estudios de laboratorio e imaginología necesarios para el cálculo de la actividad de la enfermedad y su caracterización: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG) por técnica Westergreen, proteína C reactiva (PCR) por técnica de nefelometría (Bindingsite), enzimas hepáticas (ASAT y ALAT), pruebas de función renal y glucemia. Previamente a la prescripción del biológico se realizó la prueba de tuberculina por técnica Mantoux y se revisó la radiografía del tórax. Al inicio se midieron: factor reumatoide (FR) por nefelometría (Bindingsite), anticuerpos anticitrulina (anti-CCP) por micro ELISA (Inova), perfil lipídico (Stinreact) y se realizaron: una densitometría ósea con un equipo iDXA General Electric y una ecografía articular con un Equipo LOGIC P5 General Electric, usando un transductor de 12 canales, realizado por un radiólogo especialista en ecografía musculoesquelética. Todos los exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas fueron realizados en Riesgo de fractura S.A-CAYRE IPS, bajo protocolo institucional y contaron con control de calidad interno y externo para el caso de los exámenes de laboratorio.

En este programa, los profesionales en salud fueron capacitados bimensualmente para la aplicación de los instrumen-

tos respectivos, con excepción de los médicos reumatólogos quienes no requirieron capacitación adicional, y además se realizaron reuniones de retroalimentación con el equipo.

Los diferentes instrumentos utilizados en el seguimiento de estos pacientes fueron: para la medición de la actividad de la enfermedad DAS28, escala que utiliza el recuento de las articulaciones dolorosas y tumefactas sobre 28, un marcador inflamatorio (VSGoPCR) y la evaluación global del paciente por una escala visual análoga, que clasifica el estado de la enfermedad en cuatro grupos: remisión y actividad: baja, moderada y alta. El análisis se realizó de acuerdo con el porcentaje de pacientes según la clasificación en cada visita y el porcentaje de pacientes con mejoría en la puntuación mayor a 1,2 puntos<sup>18</sup>.

La segunda escala utilizada para evaluar la percepción funcional de la enfermedad por el paciente fue el HAQ, cuestionario auto aplicado de 20 ítems que evalúa el grado de dificultad física para realizar 20 actividades de la vida cotidiana, las cuales se encuentran agrupadas en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar/pasear, higiene personal, alcanzar, prensión y otras actividades. En su constructo, expresa sus resultados entre 0 y 3, siendo el mejor estado de salud 0 y el peor 3. Los estudios clínicos lo posicionan como el principal predictor de la calidad de vida asociado a AR<sup>19-21</sup>.

El tercer instrumento utilizado y reportado en el presente estudio fue la escala de Zung, encuesta auto administrada, validada en Colombia, que evalúa la presencia de depresión mayor mediante un índice para una tabla de equivalencia de 100 puntos<sup>22</sup>. Este índice revela la presencia de depresión mayor en un individuo: menor de 50: impresión clínica normal sin psicopatología; 50-59: depresión leve; 60-69: moderada; 70 o más, depresión severa<sup>23</sup>. Sin embargo, para efectos de este estudio, sólo se clasificó el índice de la escala de Zung en menor a 50 puntos (impresión clínica normal) o mayores a 50 puntos (algún grado de depresión mayor).

Los antecedentes farmacológicos de los pacientes, al inicio del programa, se definieron de acuerdo a si estaban o habían recibido DMARD o agentes biológicos.

Se excluyeron del análisis de esta descripción los resultados de cualquiera de las tres mediciones (DAS28, HAQ, y escala de Zung) que estuviera incompleta, sin que esto excluyera las demás mediciones del mismo paciente. Se definió como porcentaje de participación la proporción de pacientes que asistieron al control y que se les realizaran las escalas de medición. La recolección de la información se realizó en físico, en anexos a la historia clínica. Posteriormente, los datos fueron tabulados en una hoja de cálculo de Excel. Los datos fueron analizados mediante medidas de tendencia central y dispersión, y presentados como tablas y gráficas; para el análisis estadístico fue utilizado el paquete Stata V 11.0.

## Resultados

La población total incluida en el programa corresponde a 91 pacientes, de los cuales sólo 52 (57,14%) cumplieron criterios para el análisis.

La edad promedio de los pacientes fue de 53,5 años (rango: 25-82), con un tiempo promedio de evolución de la enferme-

**Tabla 1 – Características de los pacientes al momento de ingreso al programa**

Variable	Valor		
Mujeres [n (%)]	43 (81)		
Edad (años)	53,5 ± 1,76		
Tiempo de evolución (años)	12,2 ± 1,2		
Fumadores [n (%)]	13 (25)		
Sin comorbilidades [n (%)]	11 (21)		
Hipertensión arterial [n (%)]	5 (9)		
Hipotiroidismo	3 (6)		
Factor reumatoide [U/mL]	44		
Anti CCP [U/mL]	207,2 ± 17,5		
Rigidez matinal (minutos)	49		
	Frecuencia [n (%)]	Dosis	Tiempo (años)
Antecedentes de manejo para AR (n = 52)			
Metotrexato	49 (94)	15 mg/sem	5,2 ± 0,47
Antimaláricos	48 (92)	250 mg/día	2,9 ± 0,35
Prednisolona	48 (92)	10 mg /día	6,6 ± 0,72
Sulfasalazina	30 (58)	1,5 g/día	1,4
Leflunomide	19 (37)	20 mg/día	1,0
	Frecuencia [n (%)]	Tiempo (años)	
Agentes biológicos previos			
Adalimumab	3 (6)	0,43-0,16	
Rituximab	1 (2)	2	
Infliximab	1 (2)	1	
Anti CCP: anticuerpo antipéptido citrulinado; AR: artritis reumatoide. ± error estándar.			

dad de 12,2 años. 45% de ellos tenía una evolución menor a 10 años; las características de ingreso al programa se pueden ver en la tabla 1.

Como se observa en la tabla 1, al ingresar al programa, más del 90% había recibido tratamiento con al menos un DMARD convencional. De igual forma, sólo cinco individuos habían recibido tratamientos previos con agentes biológicos.

En la tabla 2 se presentan los resultados de los pacientes al inicio y en cada una de las visitas. La medición del DAS28 presentó un porcentaje de participación mayor del 85% en los

diferentes controles. La asistencia a la segunda y tercera visita programada fue de 100%; sin embargo, en la primera visita, seis pacientes no asistieron al control asignado. Al ingreso del programa, 42 pacientes (80,7%) fueron clasificados con actividad moderada y grave. El DAS28 fue aplicado a 47 pacientes (90,3%). Al año, la categoría de remisión fue alcanzada en 25% de los pacientes, pasando de 2 a 13 entre la visita de ingreso y la última visita. Adicionalmente, se encontró una reducción de 52,9% en la proporción de los pacientes que presentaron alta actividad entre la visita de ingreso y la última

**Tabla 2 – Resultados de seguimiento a pacientes en el programa**

	Visita de ingreso	1.ª visita	2.ª visita	3.ª visita (al año)
Pacientes (n)	52	46	52	52
DAS28 remisión [n (%)]	2 (4)	4 (9)	5 (10)	13 (25)
DAS28 baja actividad [n (%)]	2 (4)	11 (24)	7 (14)	7 (14)
DAS28 moderada actividad [n (%)]	26 (50)	17 (37)	23 (44)	21 (40)
DAS 28 alta actividad [n (%)]	17 (33)	8 (14)	8 (15)	8 (15)
Sin valoración (n)	5	6	9	3
Porcentaje participación (%)	100	100	90	87
HAQ	1,07 ± 0,08	1,01 ± 0,089	0,94 ± 0,098	0,96 ± 0,098
Porcentaje participación (%)	75	96	81	79
Escala de Zung				
Mayor de 50 [n (%)]	13 (33)	11 (25)	7 (17)	9 (22)
Menor de 50 [n (%)]	26 (66)	33 (75)	35 (83)	32 (78)
DAS: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire. ± error estándar.				

visita, pasando de 32,7% a 5,4%. En un siguiente análisis, el número de pacientes que presentaron una reducción mayor de 1,2 puntos en DAS28 respecto al inicio fue de 19 (37,5%).

La medida promedio de HAQ al inicio fue 1,07 y mejoró al disminuir a 0,96 en el último control, aunque en 11 de los pacientes (13,5%) no se realizó la medición. En un análisis para determinar la sensibilidad de la escala de calidad de vida frente a la actividad de la enfermedad, se realizó un cálculo promedio para los estados de remisión y alta actividad en la visita de ingreso y en la última visita. Los pacientes clasificados en remisión se encontraron en 0,25 y 0,39, respectivamente, y para los que se encontraban en alta actividad, la calidad de vida medida fue 1,15 y 1,26, respectivamente (tabla 3).

Al ingreso del programa, 13 sujetos (33,3%) tenían algún grado de depresión mayor de acuerdo con la escala de Zung. Al comparar los resultados del ingreso y la última visita, se presentó una proporción de 9 pacientes con depresión mayor (21,9%).

En la figura 1 se reporta la variación promedio de los niveles de DAS28 y el HAQ a medida que se van dando los diferentes controles, mostrando consistencia entre las dos mediciones.

## Discusión

Este estudio logra establecer una primera aproximación del comportamiento de los pacientes con diagnóstico de AR en Colombia, manejados en el marco de un programa de geren-

ciamiento de la enfermedad en una institución y recibiendo terapia biológica. A pesar del reducido número de pacientes analizados, fue posible observar cambios importantes en las mediciones planteadas, que permiten establecer tendencias en el comportamiento clínico de los pacientes tratados con etanercept (Enbrel®), durante el periodo de observación. Esta experiencia nos ha permitido establecer estrategias de mejoramiento, con el fin de adherir mucho más a los pacientes para asistir a los controles del programa en los tiempos programados, así como concientizar a los médicos de la importancia de la descripción completa de los datos en las historias clínicas, las cuales fueron las principales razones para no incluir a todos los pacientes que ingresaron en el programa en el análisis de esta descripción, y fue una de las limitaciones más importantes de este trabajo.

Los resultados observados con respecto a la actividad de la enfermedad (DAS28), mostraron una mejoría de 52,9% de los pacientes que ingresaron con alta actividad y un incremento del 38,5% de los pacientes que al año de la observación presentaron remisión o baja actividad; resultados consistentes con la alta efectividad de etanercept (Enbrel®), similar a los resultados descritos en estudios clínicos internacionales<sup>19-21</sup>. Aunque el diseño de esta descripción es una limitación por ser observacional y no permite establecer causalidad, queda en evidencia la consistencia de los resultados de los estudios multicéntricos con lo que podría ocurrir en Colombia.

La escala HAQ, que mide la percepción funcional de la enfermedad por el paciente, refleja sólo una mejoría en este análisis por una disminución promedio de 0,11, lo cual puede estar explicado por el tamaño de la muestra incluido en el análisis, otra de las limitaciones del presente reporte. Sin embargo, 13,5% de los pacientes medidos inicialmente no lo fueron al final del seguimiento y corresponden, en su mayoría, a pacientes que se encontraban en el grupo de remisión y baja actividad, lo que podría haber afectado significativamente el promedio de la medición.

Se describe cómo la medida de calidad vida por HAQ es superior en los pacientes en remisión de la enfermedad, indiferente del momento de la evaluación, siendo esto consistente con lo reportado en otros estudios que muestran la relación entre las dos escalas y que su uso permitiría tener otra aproximación al estado del paciente. Estos datos podrían ser utilizados en estudios de costo-utilidad para intervenciones con impacto en la AR.

La medición de la escala de Zung informa sobre la prevalencia de depresión en los pacientes con AR; para el caso de este análisis, 33% de los pacientes al ingreso presentaba algún grado de depresión, datos que coinciden con los reportados en otras publicaciones<sup>24</sup>.

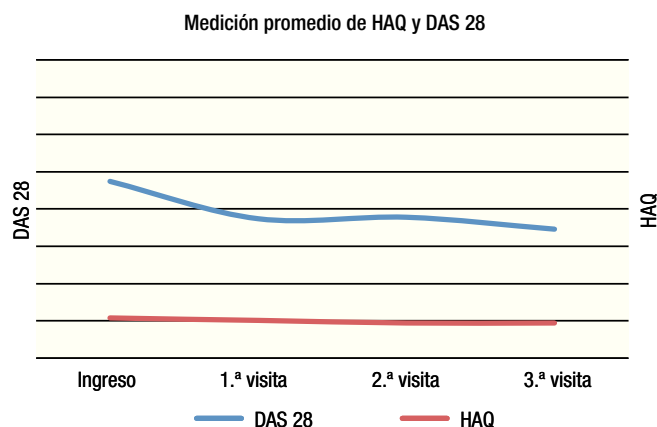
## Conclusiones

La descripción de este programa de gerenciamiento de la enfermedad en pacientes colombianos con artritis reumatoide que recibieron etanercept (Enbrel®), permite tener información para el país que estime la efectividad en varios aspectos como: DAS28, HAQ, y escala de Zung, los cuales parecen corresponder a los resultados descritos en los estudios clínicos con este agente terapéutico; sin embargo, las limi-

**Tabla 3 – Health Assessment Questionnaire según nivel de Disease Activity Score 28 al inicio y al final**

	HAQ			
	n	Ingreso	n	1 año
DAS28 remisión	2	0,25	13	0,39
DAS28 alta actividad	17	1,15	8	1,26

DAS: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire.



**Figura 1 – Cambios en la medición de Health Assessment Questionnaire y Disease Activity Score 28. DAS: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire.**

taciones descritas en la discusión, obligan a diseñar mejores programas para la atención del manejo integral del paciente con enfermedad crónica y a diseñar mejores estudios en nuestra población, para evitar sesgos en la información al momento de los análisis para publicación.

### Conflicto de intereses

Este estudio se realizó en Riesgo de Fractura S.A-CAYRE IPS (Bogotá, Colombia). La institución recibió un aporte económico por parte de Laboratorios Pfizer SAS Colombia, para la realización de las evaluaciones de los pacientes y la redacción y análisis de este escrito. Sin embargo, las conclusiones del grupo investigador son completamente independientes.

Número de Grant para la elaboración de este programa: 2010-046.

### B I B L I O G R A F Í A

- Pineda R, Arcila G, Restrepo P, Tobón GJ, Camargo JF, Anaya JM. Costos médicos directos de la artritis reumatoide temprana. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11:89-96.
- Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2011;18:26-33.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094-108.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):S265.
- Anaya JM, Correa P, Mantilla RD, Jiménez F, Kuffner T, McNicholl JM. Prevalencia y severidad de la artritis reumatoidea en la población afrocolombiana de Quibdó. *Acta Med Colomb.* 1998;23:322-333.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis the management of rheumatoid arthritis in adults. NICE clinical guideline 79. London, UK: NICE; 2009. p. 35.
- González I, Hernández C. Variabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide. Estudio EmAR. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:90-3.
- Singh JA, Furst DE, Bharata A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:625-39.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:2-57.
- Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted. *Arthritis Res Ther* 2011;13(Suppl 1):S5.
- Prevoo M, Van't Hof M, Kuper H, Van Leeuwen M, Van de Putte L, Van Riel P. 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;38:44-8.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:727-35.
- Fransen J, Creemers M, Van Riel P. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology.* 2004;43:1252-5.
- Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R7.
- Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med.* 2001;16:266-75.
- Kristensen LE, Kapetanovic M, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology.* 2008;47:495-9.
- 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;31:315-24.
- Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewe RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol.* 2012;39:1326-33.
- Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol.* 2006;33:854-61.
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:353-63.
- Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens P, Kvien T, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1146-52.
- Arias AC, Martínez LAD, Jaimes GER, Bermúdez JAB. Validación de la escala de Zung para depresión en universitarias de Bucaramanga, Colombia. *Rev Col Psiquiat* 2005(001):54-62.
- Zung WWK, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;13:508.
- Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:617-23.