



Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Costes médicos directos y sus predictores en la cohorte “Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España”



Leticia Leon^{a,b,*}, Lydia Abasolo^a, Benjamin Fernandez-Gutierrez^a, Juan Angel Jover^a y Cesar Hernandez-Garcia^c

^a Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

^c Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2016

Aceptado el 17 de septiembre de 2016

On-line el 31 de octubre de 2016

Palabras clave:

Coste

Artritis reumatoide

Impacto económico

Cohorte nacional

R E S U M E N

Objetivo: Estimar los costes médicos directos en los pacientes con artritis reumatoide (AR) y los factores predictores en los pacientes tratados con fármacos biológicos y sin biológicos.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en una muestra incluyendo pacientes de toda la geografía nacional. Se obtuvieron datos sociodemográficos y de tratamiento. Se registró la utilización de recursos para los 2 años de estudio y se hizo imputación de costes. Se realizaron análisis de correlación en todos los pacientes con AR y en los tratados con y sin biológicos, para estimar las diferencias entre los grupos. Los predictores de costes se analizaron mediante modelos de regresión lineal.

Resultados: Se incluyeron 1.095 pacientes con AR, el 26% hombres, con una edad media de 62 ± 14 años. La media de los costes médicos directos por paciente fue de 24.291 ± 45.382 €. Excluyendo los fármacos biológicos, el coste medio por paciente fue de 3.742 ± 3.711 €. Después de ajustar, los factores predictores de costes médicos directos para todos los pacientes con AR fueron los fármacos biológicos ($p = 0,00$), la comorbilidad ($p = 0,00$) y la edad del paciente ($p = 0,01$). En el grupo sin biológicos, los predictores fueron la comorbilidad ($p = 0,00$) y la edad del paciente ($p = 0,01$). En el grupo con biológicos los predictores fueron el sexo del paciente ($p = 0,03$) y la actividad de la enfermedad ($p = 0,02$).

Conclusión: Los datos muestran un notable impacto económico de la AR. Es importante identificar y estimar los factores asociados a mayor coste para desarrollar estrategias de reducción de costes y aumentar la calidad de la atención.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Direct medical costs and their predictors in the EMAR-II cohort: “Variability in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Spain”

A B S T R A C T

Objective: To analyze the resource utilization in rheumatoid arthritis (RA) patients and predictive factors in and patients treated with biological drugs and biologic-naïve.

Methods: A cross-sectional study was performed in a sample including all regions and hospitals throughout the country. Sociodemographic data, disease activity parameters and treatment data were obtained. Resource utilization for two years of study was recorded and we made costs imputation. Correlation analyzes were performed on all RA patients and those treated with biological and biological naïve, to estimate the differences in resource utilization. Factors associated with increased resources utilization (costs) attending to treatment was analyzed by linear regression models.

Results: We included 1,095 RA patients, 26% male, mean age of 62 ± 14 years. Mean of direct medical costs per patient was $€24,291 \pm €45,382$. Excluding biological drugs, the average cost per patient was $€3,742 \pm €3,711$. After adjustment, factors associated with direct medical costs for all RA patients were

Keywords:

Cost

Rheumatoid arthritis

Economic impact

National cohort

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lleon.hcsc@salud.madrid.org (L. Leon).

biologic drugs ($P = .02$) and disease activity ($P = .004$). In the biologic-naïve group, the predictor of direct medical costs was comorbidity ($P < .001$). In the biologic treatment group predictors were follow-up length of the disease ($P = .04$), age ($P = .02$) and disease activity ($P = .007$).

Conclusion: Our data show a remarkable economic impact of RA. It is important to identify and estimate the economic impact of the disease, compare data from other geographic samples and to develop improvement strategies to reduce these costs and increase the quality of care.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia de alrededor de 0,8 (0,3-1,0) por cada 100 adultos, con un pico de aparición de la enfermedad entre los 55 y los 64 años¹⁻³. Los pacientes con AR consumen una gran cantidad de recursos de salud como consecuencia de su enfermedad que conduce a un gran coste. Esto tiene un gran impacto en la sociedad, debido a los costes de tratamiento y a la pérdida de productividad. Los estudios de costes sobre la enfermedad llevados a cabo en Europa y EE. UU. estiman unos 4.000-6.000 € por paciente y año⁴⁻⁶.

Las enfermedades reumáticas inflamatorias han experimentado grandes avances debido a varios factores tales como la disponibilidad de nuevos tratamientos, una mejor comprensión de los procesos y el crecimiento en la atención del paciente reumático en nuestro país.

El aumento en el uso de agentes biológicos en la práctica diaria de Reumatología ha aumentado los costes directos de 3 a 6 veces en varios países europeos^{7,8}. Sin embargo, los cambios en los patrones de tratamiento han conseguido una disminución de la actividad media de la enfermedad (DAS28), de la hospitalización, de los días de trabajo perdidos y de la discapacidad laboral⁹, logrando con esto una disminución de los costes indirectos relacionados con la enfermedad.

En diversos estudios realizados en los años ochenta y noventa¹⁰⁻¹³, el principal coste médico fue la hospitalización, que en estos estudios representaba un tercio del coste. En estudios posteriores, el principal coste fueron los fármacos¹⁴. Este cambio se asocia con un porcentaje cada vez mayor de los pacientes tratados con agentes biológicos.

El estudio «Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España» (EMAR-II) tiene por objetivo describir la variabilidad en términos de consumo de recursos sanitarios y utilización de técnicas y tratamientos, y por esto permite que estos cambios sean descritos en nuestro país. Hospitales de las distintas comunidades autónomas participaron en el estudio, que tuvo un período de inclusión de 2 años (anexo). Esto permitió que se obtuviese una cohorte representativa de la enfermedad en nuestro país.

Hay pocos estudios sobre los costes de la AR en la era biológica, y los que existen son en escenarios en los que estos medicamentos se han utilizado aún muy poco. Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo fue estimar los costes médicos directos en la cohorte EMAR-II, analizar los posibles factores predictores de estos costes y evaluar estos factores predictores en 2 subpoblaciones distintas: los pacientes que han recibido tratamiento con fármacos biológicos y aquellos que no los han recibido durante el período de estudio.

Material y métodos

Diseño, selección de los pacientes y adquisición de datos

El estudio EMAR-II (2009-2010) es un estudio transversal diseñado para analizar la variabilidad en el manejo de los pacientes con AR en España. Se estableció contacto con 100 hospitales, de

los cuales 46 aceptaron participar y 54 no aceptaron. La muestra se compone de los registros médicos de los pacientes con AR que fueron vistos en los servicios de Reumatología en los hospitales españoles que tenían por lo menos una visita con el reumatólogo durante los 2 años anteriores a la fecha de inicio del estudio. Con el fin de reclutar a los diferentes centros participantes, el muestreo al azar se estratificó por comunidad autónoma, con el muestreo en 2 etapas por centro hospitalario (unidades de primera etapa) y los pacientes (unidades de segunda etapa). Con el fin de evitar la falta de representatividad asociada con la homogeneidad de las unidades de primera etapa de diversos tamaños, el muestreo se hizo en la primera etapa con una probabilidad proporcional según el tamaño, y en la segunda etapa se realizó un muestreo equiprobable aleatorio de los pacientes de cada centro. Las comunidades autónomas más pequeñas se agruparon con las más grandes con el fin de asegurar que todas eran representativas. Los datos de los últimos 2 años fueron extraídos de la historia clínica del paciente y se recogen en los formularios estandarizados, que eran los mismos para todos los casos, creándose un «Manual de instrucciones» sobre cómo completarlos. Los datos se introdujeron después en una base de datos electrónica diseñada específicamente para este proyecto.

Sujetos de estudio: pacientes con AR seleccionados en EMAR-II, con un total de 1.272 participantes. **Variables:** se incluyeron las siguientes variables: a) variables sociodemográficas: edad del paciente y género; b) clínicas: tiempo de progresión de la AR, comorbilidad, reactantes de fase aguda (VSG, PCR u otros), los índices de actividad de la enfermedad compuestos (DAS, SDAI u otros), las escalas analógicas visuales (VAS) con la mejor y la peor valoración del médico (VGM) y del paciente (VGP), evaluación de la capacidad funcional de la actividad de la enfermedad (capacidad funcional ACR, HAQ), y una variable llamada actividad de la enfermedad (generada para el estudio), que se compone de un DAS28 activo ($\geq 3,2$) en 2 visitas o una VSG alta (≥ 50) en 2 mediciones o una evaluación subjetiva del médico (VSM) alta (nivel \geq moderado) en 2 visitas, y c) las variables de costes asignados al consumo de recursos sanitarios: número de visitas médicas a otros servicios, número y tipo de visitas no médicas, admisiones hospitalarias relacionadas con la AR, cirugías ortopédicas, estudios adicionales (de laboratorio, diagnóstico por imágenes, otros), artrocentesis, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], glucocorticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME], fármacos biológicos).

Fuente de datos

Los costes directos en este estudio se definen como costes para el sistema español de Seguridad Social, el pagador principal de estos costes en España. El Sistema Nacional de Salud español es un sistema de cobertura universal financiado mediante impuestos y que opera principalmente dentro del sector público. Los servicios son gratuitos en el punto de prestación, con la excepción de los medicamentos recetados a personas menores de 65 años de edad, que deben participar en el pago con una aportación del 40% del precio de venta al público, con algunas excepciones.

Utilizando la base de datos EMAR-II, se generó una base de datos específica para este estudio que incluyó datos de los pacientes con AR y los costes fueron asignados. Dadas las grandes asignaciones de costes necesarias para el estudio, fueron necesarias varias fuentes de datos. Estos fueron proporcionados por los boletines oficiales de las diferentes comunidades autónomas y publicados por los diferentes consejos de salud españoles o Sanidad y Consumo, el Instituto Nacional de Salud, el Instituto de Información Sanitaria y otra fuentes, como la base de datos de costes sanitarios Soikos, versión 2.2¹⁵⁻²³. Todos los costes se expresan en euros de 2010.

Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las variables sociodemográficas, clínicas y de costes de la muestra utilizando la distribución de frecuencias, medias y desviación estándar. Debido a su distribución no normal, la variable dependiente costes fue transformada para acercarse a la normalidad. También se realizó este análisis descriptivo para el grupo de pacientes con fármacos biológicos y para aquellos sin estos fármacos durante el período de estudio. Las diferencias en los costes médicos directos entre los grupos se estimaron utilizando tablas de contingencia y la prueba t de Student.

Se realizaron análisis bivariados y multivariados con el fin de estimar los posibles factores predictores de los costes médicos directos en toda la muestra utilizando modelos de regresión lineal. Después, se realizó un análisis secundario utilizando técnicas de regresión lineal con el fin de estimar las diferencias y los predictores de los costes médicos directos en el grupo que recibió fármacos biológicos y en el grupo que no los recibió. Los datos se muestran para el período de estudio de 2 años. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata 10.0 (Stata Corp, College Station, Texas).

Resultados

La muestra final del estudio se compone de un total de 1.095 pacientes con todos los datos de costes médicos recogidos.

De los pacientes incluidos en el estudio, el 26% eran hombres. La edad media fue de 62 ± 14 años. En cuanto a las características clínicas de la muestra, el tiempo de progresión de la enfermedad fue de $10,2 \pm 8,9$ años. Un 49,8% de los pacientes tenían algún tipo de comorbilidad asociada, distribuidos de la siguiente manera: nódulos (12,16%), síndrome de Sjögren (10,53%), síndrome del túnel carpiano (6,82%), Raynaud (2,5%), subluxación C1-C2 (2,5%), fibrosis pulmonar (2,3%), pleuritis (1,4%), vasculitis (0,9%), escleritis (0,9%), síndrome de Felty (0,4%), amiloidosis (0,15%). El DAS28 máximo durante el período de estudio se clasificó en pacientes con baja actividad (DAS $\leq 3,2$) en el 27,76%, actividad moderada (DAS 3,2-5,1) en el 45% y una alta actividad (DAS $> 5,1$) en el 27,24%. La VSG tenía valores mínimos promedio de $15,26 \pm 14,10$ y valores máximos de $38,30 \pm 27,13$. La VSM tuvo valores mínimos de $15,26 \pm 14,10$ y valores máximos de $38,30 \pm 27,13$. Por último, para la variable actividad de la enfermedad generada para el estudio (una combinación de un DAS28 activo $[\geq 3,2]$ en 2 visitas o una alta VSG $[\geq 50]$ en 2 mediciones o un alto VSM $[\geq$ nivel moderado] en 2 visitas), encontramos un 26,14% de los pacientes con alta actividad y un 73,86% de los pacientes con baja actividad.

El 67,3% tomaron AINE durante el período de estudio y el 67,6% de los pacientes recibieron corticosteroides. Un 20,7% de los pacientes recibieron 2 o más DMARD simultáneamente durante los últimos dos años. Los DMARD administrados con mayor frecuencia durante el período de estudio fueron metotrexato (59,6%), seguido de leflunomida (22,1%), antimaláricos (12,2%) y sulfasalazina (3,1%). Un 36,95% de la muestra recibió algún tipo de tratamiento biológico durante el período de estudio. Los fármacos más ampliamente usados fueron adalimumab (27,3%), infliximab

Tabla 1

Análisis de regresión lineal múltiple para los costes médicos directos en la población de pacientes con artritis reumatoide

	Pacientes con artritis reumatoide			
	Coef β	Error estadístico	t	p
Fármacos biológicos	1,23	0,02	50,80	0,000
Comorbilidad	0,07	0,01	6,77	0,000
Tiempo de evolución	0,0009	0,001	0,72	0,474
Edad del paciente	-0,002	0,0008	-2,50	0,012
Sexo del paciente	0,04	0,025	1,59	0,112
Actividad de la enfermedad	0,01	0,025	0,64	0,524
Constante	3,40	0,05	59,61	0,000

En negrita, los valores estadísticamente significativos, es decir, los que presentan valores de $p < 0,05$.

(20,5%), etanercept 50 (19,9%), etanercept 25 (12,2%) y rituximab (7,6%).

Los costes se calcularon de acuerdo con el valor monetario asignado a los servicios de salud según las distintas fuentes de datos consultadas. El coste médico directo total por paciente fue de 24.291 ± 45.382 € en los 2 años del estudio. Los costes totales de medicamentos (FAME, biológicos, AINE, corticosteroides y analgésicos) fueron de 19.567 ± 43.560 €. Si se excluye el coste de los medicamentos biológicos, el coste medio por paciente es de 3.742 ± 3.711 €. La distribución de costes se muestra en la [figura 1](#). Se encontraron diferencias en los costes por género, con un coste medio de 17.330 ± 1.993 € para los hombres y de 26.814 ± 1.720 € para las mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

En cuanto a las diferencias entre los grupos, los pacientes que recibieron fármacos biológicos tenían un coste significativamente mayor para las siguientes variables: visitas al reumatólogo; visitas a la consulta de enfermería; cirugías ortopédicas sin prótesis; cirugías ortopédicas de la columna vertebral; consultas de servicios sociales; consultas de psicología; consultas de rehabilitación; hemograma; bioquímica; sedimento; electroforesis de proteínas; serología; cultivo; FR; VSG; PCR; anti-CCP; radiografía de tórax; radiografía ósea axial; resonancia magnética; Mantoux; pruebas de función pulmonar; artrocentesis, e ingreso en el hospital.

No hubo diferencias en los costes para las otras variables que se evaluaron. Aunque no resultó estadísticamente significativo, los pacientes que recibieron fármacos biológicos tenían un menor coste para las visitas a otros especialistas, pruebas de HLA-B27, radiografías abdominales, algunos otros tipos de radiografías y ecografía abdominal.

En el análisis de regresión lineal bivariado, se encontró que las variables asociadas a los costes médicos directos fueron el sexo —con mayores costes para las mujeres ($p = 0,002$)—, la edad del paciente ($p = 0,00$), la duración de la enfermedad ($p = 0,00$), la actividad de la enfermedad ($p = 0,00$) y el tratamiento con fármacos biológicos ($p = 0,00$).

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión multivariado con todas las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y ajustado por las variables sociodemográficas ([tabla 1](#)). En el análisis de los predictores médicos de costes para el conjunto de la muestra, los factores predictores encontrados fueron los fármacos biológicos ($p = 0,00$), la comorbilidad ($p = 0,00$) y la edad del paciente ($p = 0,01$).

Posteriormente se realizó un análisis bivariado para el análisis por subgrupos. Para el grupo de pacientes que no recibieron fármacos biológicos, las variables que se asociaron con los costes fueron la comorbilidad del paciente ($p = 0,00$) y la edad del paciente ($p = 0,01$). Para el grupo de pacientes que recibieron fármacos biológicos, las variables que se asociaron con costes fueron la duración de la enfermedad ($p = 0,02$), el sexo del paciente —con mayores costes médicos directos para las mujeres ($p = 0,01$)— y la actividad de la enfermedad ($p = 0,00$).

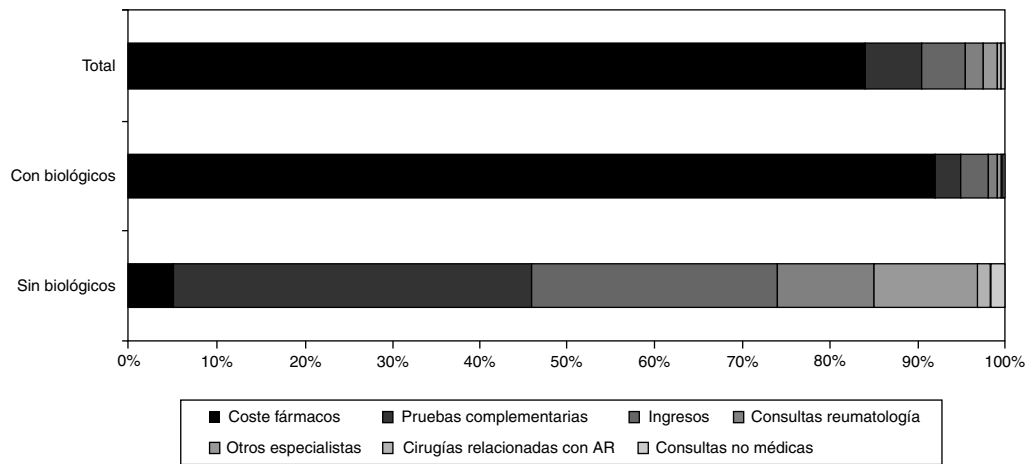


Figura 1. Distribución de los costes médicos directos en los 2 años del estudio EMAR-II.

Tabla 2

Análisis de regresión lineal múltiple para los costes médicos directos en pacientes sin fármacos biológicos

	Pacientes sin fármacos biológicos			
	Coef β	Error estadístico	t	p
Comorbilidad	0,10	0,01	9,02	0,000
Tiempo de evolución	0,0005	0,001	0,38	0,704
Edad del paciente	-0,002	0,0009	-2,23	0,026
Sexo del paciente	0,006	0,027	0,23	0,821
Actividad de la enfermedad	-0,03	0,031	-1,11	0,269
Constante	3,40	0,06	55,39	0,000

En negrita, los valores estadísticamente significativos, es decir, los que presentan valores de $p < 0,05$.

Tabla 3

Análisis de regresión lineal múltiple para los costes médicos directos en pacientes con fármacos biológicos

	Pacientes con fármacos biológicos			
	Coef β	Error estadístico	t	p
Comorbilidad	0,009	0,02	0,45	0,654
Tiempo de evolución	0,001	0,002	0,56	0,573
Edad del paciente	-0,002	0,001	-1,67	0,096
Sexo del paciente	0,104	0,049	2,11	0,036
Actividad de la enfermedad	0,09	0,043	2,25	0,025
Constante	4,63	0,10	45,60	0,000

En negrita, los valores estadísticamente significativos, es decir, los que presentan valores de $p < 0,05$.

Por último, se crearon 2 modelos de regresión multivariado, uno para cada grupo de pacientes, incluyendo las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado. En el análisis de los predictores de los costes médicos directos en el grupo de pacientes que no recibieron fármacos biológicos durante el período de estudio, los factores predictores independientes encontrados fueron la comorbilidad ($p = 0,00$) y la edad del paciente ($p = 0,02$) (tabla 2). En el análisis de los predictores de los costes médicos directos en el grupo de pacientes que recibieron fármacos biológicos durante el período de estudio, los factores independientes encontrados fueron el sexo del paciente ($p = 0,03$) y la actividad de la enfermedad ($p = 0,02$) (tabla 3).

Discusión

Este estudio retrospectivo calcula los costes directos a partir de los recursos utilizados por los pacientes. Los resultados de este trabajo proporcionan una amplia caracterización de los pacientes con AR en nuestro país, presentando una distribución por edad y

sexo similar a otras series publicadas²⁴, con una edad media de los pacientes algo mayor de 60 años, y un 26% de varones.

Los datos de costes (excluyendo fármacos biológicos), con una media de 3.742 € durante el período de estudio, son menores que en los pacientes de otros estudios, que tenían un coste anual alrededor de 3.980 €²⁵.

Parece claro que los fármacos biológicos suponen el grueso de estos costes médicos directos, aunque hay otros factores que influyen, como la actividad de la enfermedad, en el caso de los pacientes con biológicos. En el caso de los pacientes que no siguen tratamiento con fármacos biológicos, la edad y la comorbilidad son los grandes predictores del coste médico directo.

Algunos estudios muestran que el aumento del coste de tratamiento causado por la introducción de fármacos biológicos se ha ralentizado desde 2009²⁶ debido a que las tasas de prescripción están aumentando, pero de una manera más secuencial. Esto también ha ocasionado la optimización de los fármacos con protocolos menos estrictos que se adapten mejor a las características del paciente. Dada la tendencia a iniciar un tratamiento de forma temprana, se espera que los costes se estabilicen con el tiempo.

Parece claro que los costes médicos directos de los pacientes con AR han aumentado debido a la introducción de nuevos tratamientos, así como al aumento de la edad del paciente, que está aumentando en paralelo a la edad de la población general. Sin embargo, aunque este estudio no recogió los costes indirectos, otros estudios indican que estos están compensados por disminuciones en otros gastos. De hecho, un estudio reciente muestra un incremento continuo de los costes médicos anuales para los pacientes con AR que son tratados por reumatólogos alemanes entre 2002 y 2011, causados por el creciente uso de agentes biológicos. Sin embargo, el incremento fue parcialmente compensado por la disminución de los costes de ingresos en hospital, pérdida de trabajo y discapacidad, con una disminución de los días laborales perdidos y menos casos de discapacidad permanente²⁷.

Al interpretar los resultados de este estudio, han de tenerse en cuenta algunas limitaciones. La duración de la recolección de datos fue solo de 2 años, por lo tanto, la interpretación de los resultados debe hacerse con precaución. Además, hay que tener en cuenta que algunos datos pueden no ser extraíbles de la historia clínica o no estar registrados, lo que influye en la validez de los resultados²⁸. Igualmente, los datos de los costes no son exactos, sino más bien imputaciones a nivel nacional. Los costes por paciente pueden estimarse de forma incorrecta, sobre todo porque las diferencias por comunidad o centro no se tuvieron en cuenta. Es importante destacar que, debido al tipo de estudio, fue imposible recoger los costes indirectos asociados a la productividad laboral y otras causas. Por lo tanto, no hemos podido estimar el impacto en los costes indirectos

que pueden haber resultado de un mejor manejo del tratamiento o de la introducción de fármacos biológicos, tal y como se ha visto en otros estudios.

En resumen, este estudio presenta un mapa detallado de los costes médicos directos para los pacientes con AR en España. Estos datos pueden contribuir a la comprensión y estimación de la repercusión económica de la enfermedad, a la comparación con los datos de otros marcos geográficos, al desarrollo de estrategias para la reducción de estos costes y al aumento de la calidad de la atención. En esta línea, las recomendaciones sobre optimización de fármacos y perfiles de tratamiento adaptados al paciente son de gran importancia, así como la posibilidad de contar con una consulta de enfermería para educar al paciente en su conocimiento de la enfermedad, reduciendo así consultas y pruebas innecesarias en muchos casos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El estudio EMAR-II ha sido promovido por la Sociedad Española de Reumatología y financiado por los laboratorios AbbVie.

Conflicto de intereses

El estudio EMAR-II estuvo financiado por los laboratorios AbbVie.

Anexo. Componentes del grupo de estudio EMAR-II

C. Escudero, N. Chozas, I. Maries, A. Fernandez, F. Medina, I. Ureña, V. Irigoyen, M. Lopez, P. Espiño, S. Manrique, E. Collantes, P. Font, D. Ruiz, M. Granados, M.J. Pozuelo, I. Moreno, J.M. Pina, R. Roselló, C. Vázquez, J. Beltrán, F.J. Manero-Ruiz, A. Pecondón, E. Giménez, F. Jimenez, J. Marzo, M. Medrano, J. Babío, T. Tinturé, S. González, C. Ordás, M.E. García, L. Espadaler, J. Fernandez, J. Fiter, A. Naranjo, S. Ojeda, J. Tornero, J.A. Piqueras, E. Júdez, C. López, J. Medina, G. Iglesias, M. Alvarez, J. Alegre, M.R. Colazo, J.L. Alonso, B. Álvarez, C. Montilla, S. Gómez, R. López, M. Sánchez, S. Castro, S. Ordóñez, D. Boquet, J. Calvet, D. de la Fuente, V. Rios, M. Nolla, A. Martínez-Cristóbal, R. Negueroles, M.L. Muñoz, J. García, F. Gamero, E. del Rincón, E. Pérez-Pampín, L. Fernandez, R. Miguélez, A.M. Ortíz, E. Vicente, S. Pérez Esteban, E. Tomero, A. Casado, M.J. Arias, E. Cuende, C. Bohorquez, J.M. Rodríguez, A. Aragón, J. García, J. Zubieta, A. Gallego, C. Martínez, I. Mateo, A. de Juanes, E. Enríquez, I. Monteagudo, F.J. López-Longo, E. Pagán, M.J. Rubira, P. Mesa, J. Galvez, E. Saiz, C. Tornero, E. Úcar, C. Rodríguez, B. González Álvarez, N. Rivera, F.X. Arasa, S. Bustabad, E. Delgado, J. Maese y R. Veroz.

Bibliografía

- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: New estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:793-800.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:229.
- Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30.
- Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 Suppl. 55:S118-23.
- Kawatkar AA, Jacobsen SJ, Levy GD, Medhekar SS, Venkatasubramanian KV, Herrinton LJ. Direct medical expenditure associated with rheumatoid arthritis in a nationally representative sample from the medical expenditure panel survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1649-56.
- Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: Data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1618-27.
- Modena V, Bianchi G, Roccatello D. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: An achievable target? *Autoimmun Rev*. 2013;12:835-8.
- Fautrel B, Verstappen SM, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607-24.
- Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: Results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1803-8.
- Yelin E. The costs of rheumatoid arthritis: Absolute incremental, and marginal estimates. *J Rheumatol*. 1996;44:47-51.
- Lubeck DP, Spitz PW, Fries JF, Wolfe F, Mitchell DM, Roth SH. A multicenter study of annual health service utilization and costs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:488-93.
- Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: The impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1209-18.
- Clarke AE, Zowall H, Levinton C, Assimakopoulos H, Sibley JT, Haga M, et al. Direct and indirect medical costs incurred by Canadian patients with rheumatoid arthritis: A 12 year study. *J Rheumatol*. 1997;24:1051-60.
- Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: A three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2750-62.
- Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruza B, Ariza-Ariza R, Carmonab L, Ballinac J, Navarro-Sarabiaa F. [Cost analysis in a cohort of rheumatoid arthritis patients seen in specialized rheumatology consultation in Spain]. *Reumatol Clin*. 2005;1:193-9 [in Spanish].
- Gisbert R, Brosa M. Health costs database. Version 2.2. Barcelona: Soikos; 2005.
- Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp*. 2007;31:78-92.
- Lamas J, Alonso M, Saavedra J, García-Trío G, Rionda M, Ameijeiras M. Costs of chronic dialysis in a public hospital: Myths and realities. *Nefrología*. 2001;21:283-94 (Referido a: H. Meixoeiro [Vigo]) (Bioquímica básica) [in Spanish].
- Antoñanzas F, Brenes F, Molero JM, Fernández-Pro A, Huerta A, Palencia R, et al. [Cost-effectiveness of the combination of dutasteride and tamsulosin in the treatment of benign prostate hyperplasia in Spain]. *Actas Urol. Esp*. 2011;35:65-71 [in Spanish].
- Sánchez-Blanco JJ, Lozano ML, de Arriba F, Vallejo C, Vicente V, Moraleda JM. [Peripheral blood hematopoietic stem cells in Spain: A cost analysis]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:401-5 [in Spanish].
- Hospital Lluís Alcanyis. Memoria 2000. [consultado 6 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.a13.san.gva.es/alcanyis2/m2000/memoria2000.htm>
- C.H. San Millán-San Pedro (2002). Nota interior. Tarifas por servicios sanitarios prestados a particulares.
- Astier MP, Mayordomo JI, Abad JM, Gómez LI, Tres A. Cost-analysis of high-dose chemotherapy and peripheral blood stem-cell support in patients with solid tumors. *Ann Oncol*. 2000;11:603-6 (Referido a: H. Lozano Blesa [Zaragoza]).
- Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Balina J, Navarro-Sarabia F. [Costs and quality of life study in rheumatoid arthritis of the Spanish Rheumatology Society. Use of resources of a patient cohort with rheumatoid arthritis seen in specialized rheumatology consultation in Spain]. *Reumatol Clin*. 2005;1:142-9 [in Spanish].
- Ohinmaa AE, Thanh NX, Barnabe C, Martin L, Russell AS, Barr SG, et al. Canadian estimates of healthcare utilization costs for rheumatoid arthritis patients with and without biologics therapies. *Arthritis Care Res*. 2014;66:1319-27.
- Sokka T, Haugeberg G, Asikainen J, Widding Hansen IJ, Kokko A, Rannio T, et al. Similar clinical outcomes in rheumatoid arthritis with more versus less expensive treatment strategies. Observational data from two rheumatology clinics. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:409-14.
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, et al. German Collaborative Arthritis Centres. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:738-45.
- Gomez A, Ciruelo E, de la Cruz J, Serrano JM, Pato E, Gomez-Reino JJ. The loss of reliability in data extraction from clinical histories: The source of the flaws and the usefulness of training. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:377-81.