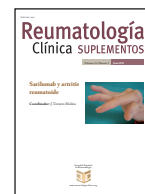




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario

María Jesús García de Yébenes y Estíbaliz Loza*

Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Prevalencia
Incidencia
Discapacidad
Costes

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, de distribución universal y con un impacto muy importante sobre la vida del paciente y la sociedad en su conjunto. En España se ha estimado una prevalencia del 0,5%, que es mayor en mujeres y en áreas urbanas, y una incidencia anual de 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años. Tanto la prevalencia como la incidencia varían dependiendo del área geográfica y de otros factores. Su etiología es desconocida, aunque existen datos que sugieren la implicación de genes y de factores ambientales en su desarrollo, como el hábito tabáquico. La artritis reumatoide disminuye enormemente la calidad de vida de los pacientes, tanto en su área física como en la psicológica, lo que a su vez repercute en el plano familiar, social y laboral. Todo ello, además, genera un importante coste sociosanitario.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Prevalence
Incidence
Disabilities
Costs

Rheumatoid arthritis: Epidemiology and societal and healthcare costs

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a worldwide chronic illness with a significant impact on patients' lives and society as a whole. In Spain, its prevalence has been estimated at 0.5%, with a higher prevalence among women and in urban areas. It has an annual incidence of 8.3 cases per 100,000 adults aged 16 and older. Both the prevalence and the incidence vary depending on geographic area and other factors. Although the aetiology of the disease is unknown, data show a relationship between the involvement of genes and environmental factors, such as smoking, in the development of this pathology. RA dramatically impairs patients' quality of life, both physically and psychologically, with family, social, and professional repercussions. All this also leads to significant societal and healthcare costs.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Epidemiología

Prevalencia

Los estudios de frecuencia de la artritis reumatoide (AR) plantean algunos problemas metodológicos como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera consulta, los criterios utilizados para definir la enfermedad y el diagnóstico autodeclarado. Todos estos factores pueden ser responsables, al menos en parte, de las diferencias observadas en las estimaciones de distintos estudios.

La AR es una enfermedad de distribución universal, con una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y en áreas urbanas¹.

En cuanto a su distribución geográfica, los valores más elevados de prevalencia corresponden a algunas tribus de indios americanos y esquimales, mientras que los más bajos se observan en países africanos y asiáticos².

En nuestro país se dispone de datos de prevalencia del estudio EPISER (fig. 1), realizado durante los años 1998-1999. En este estudio se estimó una prevalencia acumulada de AR del 0,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,2-0,8). Los valores por sexos se situaron en el 0,6% para las mujeres y en el 0,2% para los varones. Además, se observó menor prevalencia en áreas rurales (0,2%) que urbanas (0,6%)³.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Estibaliz.loza@inmusc.eu (E. Loza).

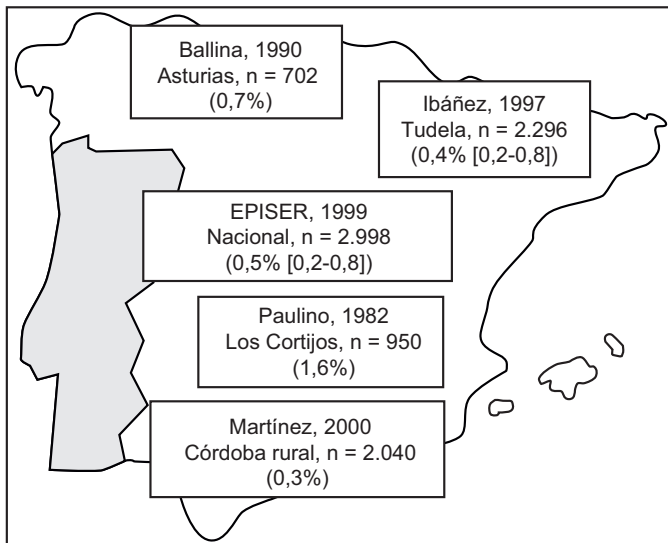


Figura 1. Prevalencia de la artritis reumatoide en España.

Incidencia

Los estudios de incidencia siempre plantean mayores dificultades metodológicas que los de prevalencia. En general, se necesita disponer de un sistema de registro de la enfermedad para poder captar todos los casos que aparecen en un área geográfica determinada. En el caso de la AR, un problema añadido es la definición de caso y el establecimiento del inicio de la enfermedad. Existe una falta de uniformidad en la definición de la AR, lo que facilita la aparición de inconsistencias en los distintos estudios.

La mayoría de registros existentes se ha creado en países desarrollados con buena infraestructura sociosanitaria o, como en el caso de Estados Unidos, en registros anidados dentro de cohortes establecidas en áreas geográficas con límites claramente definidos. Uno de los más importantes es el Norfolk Arthritis Register, que cubre un sector predominantemente rural de más de 400.000 personas en Reino Unido. La incidencia anual observada es de 36/100.000 en mujeres y de 14/100.000 en varones; lo que supone menos de 0,5 casos nuevos por 1.000 personas y año. La enfermedad aparece raramente por debajo de los 45 años y sus curvas de edad son distintas entre varones y mujeres⁴. Las sociedades médicas americanas, como las Health Maintenance Organizations (HMO), también han registrado la incidencia de la AR. A partir de los nuevos casos aparecidos en el área de influencia de Seattle, las HMO estimaron la incidencia anual de AR entre 1987 y 1989 en mujeres en 27,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes⁵.

En los países de nuestro entorno, la incidencia de AR más baja se ha observado en Francia, con apenas 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes y año⁶. En España, el estudio SERAP de la Sociedad Española de Reumatología permitió estimar la incidencia de AR a partir de un registro poblacional de artritis precoz. Se incluyeron todos los casos registrados durante el primer año de establecimiento del registro. Se calculó la incidencia de AR (más de 6 meses en el registro) y de artritis precoz (menos de 6 meses de evolución desde el inicio de los síntomas) utilizando los criterios diagnósticos de 1987. La incidencia anual de artritis de reciente comienzo fue de 24,5 casos por cada 100.000 habitantes (IC del 95%, 23,1-26,0) y la de AR fue de 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años (IC del 95%, 7,5-9,2). Por sexos, se obtuvieron valores de 11,3 casos por 100.000 (IC del 95%, 10,0-12,8) para las mujeres y de 5,2 casos por 100.000 (IC del 95%, 4,3-6,3) para los varones, y en ambos casos aumentaron con la edad⁷.

Curso natural y expresión de la artritis reumatoide

La comparación de la AR entre distintas áreas geográficas de nuevo plantea problemas metodológicos importantes⁸. Sin embargo, y a pesar de estas dificultades, algunas evidencias señalan diferencias en los patrones de expresión clínica, curso y pronóstico de la enfermedad entre distintas poblaciones. Por ejemplo, se ha observado una menor prevalencia de manifestaciones extraarticulares en algunas poblaciones asiáticas⁹. Los determinantes de gravedad de la enfermedad también pueden variar. La asociación de algunos factores genéticos, como el antígeno leucocitario humano, con formas más graves no se produce de la misma forma en todas las poblaciones; de hecho, los haplotipos marcadores de peor pronóstico varían dependiendo de la población¹⁰. De forma similar, se ha comprobado una relación entre algunas características propias de una población determinada y el pronóstico de la AR o su comorbilidad. Se han realizado algunos estudios de comparación entre poblaciones con resultados reveladores. En un estudio prospectivo que comparaba pacientes con AR atendidos en Londres y en Grecia, evaluados por un mismo equipo investigador de diferentes orígenes geográficos mediante un mismo protocolo, se observaron una mejor capacidad funcional y una menor aparición de manifestaciones extraarticulares en el grupo griego frente al británico¹¹. La comparación entre británicos y malasio también fue más beneficiosa para los segundos, aunque con mayor prevalencia de afectación de la columna cervical¹². Los resultados fueron similares cuando se compararon pacientes británicos con pacientes españoles y con portugueses. Estos datos parecen indicar un comportamiento más benigno de la enfermedad en los países del entorno mediterráneo. Además, estas diferencias en la expresión clínica y la morbilidad de la enfermedad podrían explicar algunas diferencias de eficacia terapéutica entre distintos países.

Factores de riesgo de la enfermedad

La AR es una enfermedad multifactorial, en cuya génesis pueden intervenir tanto factores genéticos como ambientales. La mayor frecuencia observada en mujeres es un dato constante en la bibliografía, lo que ha hecho que el sexo femenino forme parte de las hipótesis etiológicas. El menor riesgo relativo aparecido en mujeres que mantienen un nivel estrogénico continuo como consecuencia de la toma de anticonceptivos orales estaría en consonancia con esta hipótesis⁵. Los genes que parecen ejercer mayor influencia sobre la susceptibilidad a la enfermedad son los del complejo mayor de histocompatibilidad, así como otros genes implicados en los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta inmune. Las hipótesis etiológicas relacionadas con las interacciones gen-ambiente parecen tener mayor plausibilidad y podrían explicar las diferencias geográficas y culturales observadas¹³. Un marcador importante de la AR es el factor reumatoide (FR). Este marcador puede observarse en alrededor del 0,9% de la población normal, pero se ha visto que alrededor del 5% de los individuos con FR positivo acaban desarrollando AR entre los 9 y los 22 años de la primera determinación, por lo que los portadores del FR tienen un riesgo relativo aproximadamente 10 veces superior de desarrollar AR que los que no presentan este marcador¹⁴.

Los resultados de estudios en familiares de pacientes con AR son contradictorios. En un estudio caso-control, se estimó una prevalencia de AR en familiares de primer grado de 7,7/1.000, comparado con 4,8/1.000 en los familiares de primer grado de los controles. También se observó una asociación significativa aunque de pequeña magnitud¹⁵. Otros estudios no han encontrado mayor frecuencia de AR entre los familiares de los enfermos, pero sí un considerable grado de "anticipación genética", con aparición más temprana de la enfermedad cuando se desarrollaba en familiares cercanos a casos de AR.

Los datos obtenidos del registro británico en Norfolk han permitido estudiar otros determinantes de la enfermedad en pacientes de entre 18 y 75 años con poliartritis inflamatoria de manos de 12 me-

ses de evolución, frente a controles pareados sin la enfermedad. Los resultados demostraron un riesgo, *odds ratio*, para el desarrollo de AR de 3,73 (IC del 95%, 1,14-12,27) para un índice de masa corporal de 30 o superior; de 4,83 (IC del 95%, 1,29-18,07) para los individuos con antecedentes de transfusión, y de 1,66 (IC del 95%, 0,95-3,06) para el hábito tabáquico, sin diferencias de riesgo por infecciones, antecedentes reproductivos o cirugías¹⁶. En relación con el hábito tabáquico, se ha observado una asociación con la aparición de AR, con una evidencia epidemiológica consistente y de mayor magnitud en individuos portadores del epítipo compartido, lo que constituye un claro ejemplo de interacción gen-ambiente.

En relación con las hipótesis etiológicas ambientales, se han analizado diferencias de incidencia en determinadas zonas geográficas para explorar esta posibilidad. Sin embargo, los datos del Norfolk Arthritis Register, desde enero de 1990 hasta diciembre de 1994, no han identificado ningún conglomerado o agrupamiento por tiempo, espacio, temporada estacional o patrón epidémico de enfermedad².

Impacto sociosanitario

La importancia del impacto de la AR deriva de su elevada prevalencia, su carácter crónico, con exacerbaciones y remisiones que originan un elevado consumo de recursos, y su potencial para producir discapacidad. La AR afecta muchos aspectos de la vida del individuo, como la salud física y mental, el bienestar económico y las relaciones con los cuidadores, familiares y amigos de los pacientes.

Impacto sobre el individuo

La AR afecta a muchas facetas de la vida del paciente, como su bienestar físico y emocional, sus relaciones familiares y personales, y su vida laboral. El dolor crónico y la discapacidad repercuten en la realización de las actividades de la vida diaria, la salud mental y la calidad de vida, con pérdida de independencia y deterioro de las relaciones familiares y sociales. En general, los pacientes experimentan dificultades importantes para vestirse, levantarse, abrir un grifo o una botella, coger el autobús, subir escaleras, abrir puertas y permanecer mucho tiempo de pie¹⁷.

Además, la AR se acompaña, con mucha frecuencia, de trastornos psicológicos, como depresión y ansiedad, alteración de la vida sexual, pérdida de autoestima, y dificultad para la interacción laboral, social y familiar. Aunque la actividad de la enfermedad y la discapacidad asociada son los principales mediadores de estas alteraciones, otros factores relacionados son los mecanismos de adaptación, el estrés y el apoyo social¹⁸.

La AR deteriora significativamente la calidad de vida del paciente, tanto en su dimensión física como emocional. Además, el dolor y la discapacidad limitan la capacidad del paciente para realizar sus actividades habituales, incluyendo su vida social y laboral. La capacidad funcional es el principal predictor de la calidad de vida, sin olvidar el importante papel de la sintomatología depresiva. Otros factores asociados son la edad avanzada (mayor alteración del componente físico y mejoría del mental), el sexo femenino (mejoría del componente físico y empeoramiento del mental) y el tiempo de evolución (mejoría del mental), lo que se explicaría por un mayor impacto de la enfermedad en pacientes jóvenes y mejor aceptación de la enfermedad en los de larga evolución¹⁹. La disminución de la calidad de vida en la AR se ha observado tanto en estudios transversales como en estudios longitudinales.

La AR también tiene implicaciones muy importantes en los cuidadores de los pacientes. Los cuidadores informales presentan sobrecarga emocional con sentimientos de culpa, problemas laborales por absentismo y aislamiento social. Habitualmente demandan apoyo psicológico y ayuda procedente de cuidados formales para poder tener momentos de respiro y una vida laboral y familiar adecuada²⁰. Otro aspecto que hay que tener en cuenta son las restric-

ciones para la participación social de los pacientes, que se reflejan en sus dificultades para salir, visitar a los amigos y realizar actividades de ocio²¹.

Por último, y en relación con la vida laboral, estos pacientes tienen menos probabilidad de encontrar trabajo y más de jubilarse de forma precoz, sufrir bajas y tener menos ingresos. Esta pérdida de productividad laboral tiene un impacto importante en la economía de cualquier país, tanto por la pérdida de impuestos recaudados como por la mayor necesidad de servicios²². La discapacidad laboral es el resultado de una interacción compleja entre la enfermedad, las variables sociodemográficas, los factores personales y culturales, y las condiciones macroeconómicas de un país, lo que puede explicar las diferencias observadas entre diferentes regiones geográficas.

Impacto sobre la sociedad

Los principales efectos se deben al consumo de recursos y a los costes asociados. La AR genera un importante consumo de recursos, directos e indirectos, relacionados fundamentalmente con la enfermedad y la discapacidad asociada, con el consiguiente impacto socioeconómico. En un estudio observacional prospectivo realizado en nuestro país a lo largo de 1 año, los principales recursos médicos fueron las visitas (100% de los pacientes; mediana, 22), fundamentalmente a atención primaria, reumatólogo, traumatólogo, urgencias, rehabilitador, enfermería y otros especialistas. Además, se produjo un importante consumo de fármacos (99% de pacientes; mediana, 17), sesiones de rehabilitación (14%; mediana, 1), tratamientos ortopédicos (26%), tratamientos alternativos (11%), pruebas de laboratorio (100%; mediana, 12), técnicas de imagen (59%) e ingresos hospitalarios (32%; mediana, 2). Entre los recursos no médicos (utilizados por el 88% de los pacientes), los más importantes fueron medios de transporte, comidas fuera de casa y ayuda doméstica. Por último, el 26% perdió algún día de trabajo y el 4% perdió el trabajo por la enfermedad²³. El consumo de recursos disminuye sustancialmente tras la introducción de tratamiento biológico, por la mejoría de la actividad de la enfermedad²⁴.

Impacto económico

El impacto económico de la AR es especialmente importante debido a la utilización de fármacos de elevado coste, como los biológicos, y a la limitación de recursos de los sistemas sanitarios actuales. La enfermedad tiene repercusiones sobre distintos actores y escenarios (paciente, familia, cuidadores, empleadores, recursos), por lo que en el cálculo del impacto económico se deben incluir costes directos (derivados de la enfermedad en sí misma o su discapacidad), indirectos (atribuibles a la pérdida de productividad y de recursos) e intangibles (relacionados con problemas psicosociales por estrés laboral, dificultades económicas, calidad de vida). Por otra parte, es importante tener en cuenta que la utilización de diferentes definiciones, métodos de cálculo y perspectivas de análisis puede originar discrepancias entre resultados de diferentes autores.

En el año 2003, el coste promedio por paciente con AR en nuestro país era de 10.419 dólares, de los que el 70% correspondía a costes directos y el 30%, a indirectos, y la duración de la enfermedad y el grado de discapacidad fueron sus principales determinantes²⁵. Sin embargo, los resultados del EMAR II, un estudio diseñado para evaluar la variabilidad en el abordaje de la AR y las espondiloartritis en España y realizado durante 2009-2010, han mostrado un coste médico directo total de 24.291 ± 45.382 euros por paciente durante los 2 años del estudio, con el tratamiento biológico, la comorbilidad y la edad del paciente como determinantes más significativos²⁶. Consistentes con estos resultados, los estudios de tendencia del coste médico de pacientes adultos con AR en Estados Unidos también han mostrado un incremento anual constante entre 1997 y 2005, desde los 252.000 hasta los 353.000 millones de dólares, lo que supone un

aumento superior al 40% y al 2,8% del PIB atribuible al mayor número de pacientes con artritis y con comorbilidad²⁷. Los resultados de otros estudios europeos sobre evolución de costes antes y después de la introducción de fármacos biológicos también han demostrado un aumento considerable de los costes directos secundario a la prescripción de los biológicos, con una disminución de las tasas de hospitalización, mejoría funcional y de la discapacidad laboral²⁸.

Los costes indirectos derivan, fundamentalmente, de la pérdida de productividad, la discapacidad o la muerte prematura del paciente. Los costes indirectos más importantes proceden del absentismo laboral (del paciente y de sus familiares) y del denominado "presentismo", o disminución de la productividad por el desempeño laboral de pacientes que no se encuentran en buen estado. Si se tienen en cuenta las dificultades de medición del presentismo y del impacto de la enfermedad en la productividad de los familiares, es fácil imaginar que los costes indirectos suelen estar infraestimados²⁹. Se ha publicado que la alteración del desarrollo laboral por presentismo puede ser de hasta $7,98 \pm 3,24$ días (en los últimos 14 días), con un coste de 168 ± 203 euros por paciente con AR³⁰. Alrededor del 25% de los pacientes con AR tiene que dejar de trabajar en los primeros 5 años de la enfermedad, y aumenta hasta el 40% cuando existe comorbilidad como depresión o problemas cardiorrespiratorios²². En nuestro país, y durante 2010, el coste de las prestaciones de la Seguridad Social por bajas laborales ascendió a más de 1.000 millones de euros. El coste mensual de las prestaciones de incapacidad por enfermedad osteomuscular ronda los 400 millones de euros.

Los costes indirectos aumentan con la actividad de la enfermedad. Por consiguiente, la obtención de una remisión rápida de la enfermedad no solo mejora considerablemente la calidad de vida del paciente, sino que produce una reducción significativa de los costes indirectos. La probabilidad de remisión está muy relacionada con el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas, el diagnóstico y la instauración de tratamiento, lo que subraya la importancia del diagnóstico precoz.

Conflicto de intereses

E.L. declara haber recibido financiación para la realización de distintas actividades relacionadas con la investigación médica de Pfizer, Roche, Abbvie, MSD, Sanofi, Leo, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Inflamación Ocular, la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, Gebro, Eisai, BMS, Dentsply, Celgene, Sobi, Novartis, FISABIO, la Fundación Asturcor y Bate Scientia Salus.

M.J.G.Y. declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:182-8.
- Silman AJ. Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:194-6.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994;33:735-9.
- Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1502-7.
- Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Poure J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:264-8.
- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1088-92.
- Ali-Gombe A, Adebajo A, Silman A. Methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol.* 1995;34:781-4.
- Cohen MG, Li EK, Ng PY, Chan KL. Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993;32:209-11.
- Massardo L, Aguirre V, García ME, Cervila V, Nicovani S, González A, et al. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25:203-13.
- Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum.* 1992;35:745-8.
- Veerapen K, Mangat G, Watt I, Dieppe P. The expression of rheumatoid arthritis in Malaysian and British patients: a comparative study. *Br J Rheumatol.* 1993;32:541-5.
- Lundstrom E, Kallberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1597-603.
- Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:149-51.
- Jones MA, Silman AJ, Whiting S, Barrett EM, Symmons DP. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:89-93.
- Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1955-61.
- Banerjee A, Jadhav S, Bhawalkar J. Limitations of activities in patients with musculoskeletal disorders. *Ann Med Health Sci Res.* 2012;2:5-9.
- Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:532-42.
- Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotoopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:123-30.
- Alfaro N, Lázaro P, Gabriele G, García-Vicuña R, Jover JA, Sevilla J. Perceptions, attitudes and experiences of family caregivers of patients with musculoskeletal diseases: a qualitative approach. *Reumatol Clin.* 2013;9:334-9.
- Theis KA, Murphy J, Hootman JM, Wilkie R. Social participation restriction among US adults with arthritis: a population-based study using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1059-69.
- Klak A, Raciborski F, Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases. *Reumatologia.* 2016;54:73-8.
- Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F. Resource utilization in a cohort of rheumatoid arthritis patients attended in rheumatology units in Spain. *Reumatol Clin.* 2005;1:142-9.
- Accortt NA, Schenfeld J, Chang E, Papoyan E, Broder MS. Changes in Healthcare Utilization After Etanercept Initiation in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Claims Analysis. *Adv Ther.* 2017;34:2093-103.
- Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;49:64-70.
- León L, Abasolo L, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Hernández-García C. Costes médicos directos y sus predictores en la cohorte "Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España". *Rumatol Clin.* 2018;14:4-8.
- Cisternas MG, Murphy LB, Yelin EH, Foreman AJ, Pasta DJ, Helmick CG. Trends in medical care expenditures of US adults with arthritis and other rheumatic conditions 1997 to 2005. *J Rheumatol.* 2009;36:2531-8.
- Huscher D, Mittendorf T, Von Hinuber U, Kotter I, Hoese G, Pfafflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:738-45.
- Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:356-73.
- Sogaard R, Sorensen J, Linde L, Hetland ML. The significance of presenteeism for the value of lost production: the case of rheumatoid arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2010;2:105-12.