

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Costos médicos directos de la artritis reumatoide temprana

Ricardo Pineda-Tamayo¹, Giovanna A. Arcila², Patricia Restrepo², Gabriel Jaime Tobón³, José F. Camargo³, Juan-Manuel Anaya⁴

Resumen

En la actualidad existe un creciente interés por el aumento en la prevalencia de las enfermedades músculoesqueléticas que generan discapacidad y grandes costos a los sistemas de salud. La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente y con el mayor impacto socioeconómico. En el presente estudio se realizó una exploración de campo sobre los costos directos de atención médica, de laboratorio y de las medicaciones, en cinco centros de atención reumatológica de Medellín, y se elaboró un modelo de intervención temprana en la AR que contempló las medicaciones más utilizadas. El costo total directo de la AR, considerando el metotrexate como medicamento de primera intención, fue de US\$938 en el primer año, de los cuales las medicaciones representan más del 50%, seguido por los costos de las intervenciones de laboratorio, mientras que los costos de atención médica representan el porcentaje más bajo (5,6%). Cuando al modelo se agrega Leflunomida el costo de los medicamentos es

del 71%. Estos resultados de costos directos de la AR temprana en Colombia permitirán una segunda fase que aborde un análisis de costos de hospitalización y costos indirectos.

Palabras clave: artritis reumatoide, costos directos, metotrexate, Colombia.

Summary

Currently there is a growing interest of the prevalence increase of the musculoskeletal diseases, since they generate disability and important costs to the health systems. Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent inflammatory disease and has a high socioeconomic impact. We underwent an economic evaluation of direct medical costs for early RA in Medellin, Colombia. Our results disclosed a direct total cost of US\$938 for the first year of disease after diagnosis (taking into account Methotrexate as the first-choice treatment). Medications represented more than 50%, followed by the costs of diagnostic tests, while physician's fees represented less than 6%. When Leflunomide was added to the model, the cost of drugs was increased to 71%. This analysis represents an approach to the understanding RA trade-offs and choices between wants, needs and the scarcity of resources to fulfill these in Colom-

1 Profesor Asistente, Unidad de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín.

2 Estudiantes de enfermería, Facultad de Enfermería, UPB, Medellín.

3 Médicos Rurales en Investigación, Unidad de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Medicina, UPB, y Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

4 Profesor Titular, Unidad de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Medicina, UPB, e Investigador Asociado, CIB, Medellín.

Enviado para publicación: Enero 14/2004

Aceptado en forma revisada: Febrero 27/2004

bia, and may allow a second-phase study on indirect and hospitalization costs.

Key words: rheumatoid arthritis, direct costs, methotrexate, Colombia.

Introducción

El incremento en la expectativa de vida ha aumentado la incidencia y prevalencia de las enfermedades músculoesqueléticas, tales como artritis reumatoide (AR), osteoartritis y osteoporosis. Estas enfermedades llevan consigo gran morbilidad, discapacidad laboral y mortalidad, que generan costos altos a los sistemas de salud. Se estima que en Estados Unidos los trastornos del sistema musculoesquelético generan costos de aproximadamente 250 mil millones de dólares al año¹. La década actual (2000-2010) fue declarada como la “década del hueso y la articulación” por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El secretario general de las Naciones Unidas, Kofi Annan, en uno de los apartes de la declaración del 30 de noviembre de 1999 dijo: “los trastornos musculoesqueléticos generan un gran impacto en el individuo, en la sociedad y en los sistemas de seguridad social en salud”². Lo anterior revela una creciente preocupación por las enfermedades reumáticas y los costos socioeconómicos que éstas conllevan.

La AR representa el mejor ejemplo de desorden inflamatorio del sistema musculoesquelético, con una alta prevalencia y alteración en la calidad de vida. Se estima que en los diez primeros años, la AR genera, en cerca del 50% de los pacientes, una pérdida completa del empleo, y puede llegar a ser tan alta como en un 59%³. En Inglaterra los costos de la AR se han calculado en alrededor de 2 mil millones de dólares, y en Estados Unidos en 8.500 millones al año³⁻⁴. Un estudio reciente realizado en España demostró que los costos anuales generados por el paciente con AR son de 11.341 dólares/año, la mayor parte de ellos relacionados directamente con el tratamiento de la enfermedad y un porcentaje importante en relación con los costos de las condiciones comórbidas⁵. Otros estudios han estimado el costo-año por paciente del tratamiento de la AR entre 5.300 y 7.000 dólares⁶.

Los estudios de evaluación económica han cobrado gran importancia en años recientes, dada su

utilidad en la estimación de costo-efectividad de nuevos medicamentos, en los estudios de minimización de costos, en la evaluación de la aplicabilidad de la tecnología disponible y casi en cualquier aspecto de salud pública. Aunque muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR resultan ciertamente costosos, éstos pueden representar beneficios a largo plazo con una mejoría en la calidad de vida y disminución de los pagos por incapacidad a los sistemas de salud. Los beneficios de las diversas intervenciones en salud y de la aplicación de las nuevas tecnologías sólo pueden lograrse a través del diseño de estudios económicos rigurosos, con el seguimiento de una metodología básica que aún está por estandarizarse⁷⁻⁸.

Desde una perspectiva social, esto es, el costo total para todas las partes pagadoras o del sistema de salud, la evaluación de los costos de una enfermedad consiste en la estimación de tres componentes básicos:

1. La medición de los costos directos generados por la atención directa del enfermo, esto es: costos de atención hospitalaria, costos de honorarios médicos, medicamentos, procedimientos, entre otros, sumados a los costos directos no médicos, como: transporte, uso de dispositivos especiales como sillas de ruedas, etc.
2. Los costos indirectos, es decir, aquellos que no requieren un pago en sí, tales como los costos de las incapacidades.
3. Los costos intangibles, que son bastantes difíciles de evaluar, como los generados por la disminución en la capacidad laboral o la disminución en la expectativa de vida^{5, 8-9}.

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar los costos directos de la atención médica de los pacientes con AR en el primer año de evolución de la enfermedad, en la ciudad de Medellín. Primero, mediante el desarrollo de un trabajo de campo en donde se establecieron los costos de la atención, medicamentos y pruebas de laboratorio; y segundo, mediante la creación de un modelo hipotético de atención al paciente, basado en las guías de manejo de la AR disponibles y en la experiencia de dos reumatólogos, previa concertación (RPT y JMA).

Materiales y métodos

Estimación de los costos directos

La primera parte consistió en un trabajo de campo, en el cual se evaluaron los costos de atención médica en cinco principales centros hospitalarios, con servicio de reumatología, de la ciudad Medellín. A través de visita o llamada a las principales farmacias de cadena se establecieron los costos de las medicaciones utilizadas en la AR: anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) (naproxén, diclofenac, indometacina, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, piroxicam); analgésicos (acetaminofén, codeína); prednisolona; drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) (metotrexate, sulfasalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, etanercept, infliximab); suplementos (calcio, calcitriol y ácido fólico). Se registró el precio de la consulta particular de los reumatólogos indexados en el directorio telefónico y se establecieron los costos de los siguientes exámenes básicos de laboratorio: hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), aminotransferasas, nitrógeno uréico y creatinina, C3 y C4, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoideo (FR), radiografías de manos y radiografía de tórax. Esta última se considera necesaria dada la información que presta sobre un antecedente eventual de tuberculosis, y sirve de estudio de base para eventuales toxicidades medicamentosas que pudieran presentarse (pneumonitis por metotrexate). El modelo hipotético bien puede considerarla o no.

En la segunda parte del estudio se proyectaron los costos en un modelo hipotético de pacientes con AR en el primer año de enfermedad, estableciendo los promedios de los costos hipotéticos así: seis consultas de reumatología en un período de un año, con un perfil de laboratorio básico inicial, realización de una radiografía de manos y una de tórax al inicio, exámenes de rutina cada segundo mes y con dosis estandarizadas de AINE y DMARD. Se supuso que los pacientes necesitaron una artrocentesis y/o infiltración y, al menos, diez sesiones de fisioterapia. Se recrearon en este modelo cuatro grupos. En todos ellos se consideró que recibirían una dosis estándar de prednisolona y un AINE (naproxén): grupo 1 Metotrexate, grupo 2 metotrexate más cloroquina, grupo 3 metotrexate más cloroquina y sulfasalazina

y grupo 4 metotrexate, cloroquina y leflunomida. No se estimaron en esta parte del estudio los costos de medicamentos biológicos.

Análisis

Los costos directos se dividieron en cinco categorías: costos de atención médica reumatológica, costos de las medicaciones, costos de procedimientos, costos de pruebas de laboratorio y costos de radiografías.

Se hizo una descripción inicial de los costos evaluados en el trabajo de campo. Los precios obtenidos en pesos fueron convertidos a dólares de acuerdo con la tasa representativa del dólar al 30 de septiembre de 2003 (2861,6 pesos colombianos por dólar).

Se promediaron las dosis de cada medicación por mes de atención y luego se estableció el costo por año.

Se establecieron los promedios de los costos para cada uno de los grupos hipotéticos de intervención.

Resultados

Trabajo de campo. El costo promedio de la consulta institucional de reumatología se calculó en 22.975 pesos (US\$8,28) y en 70.000 pesos (US\$24,4) la consulta privada. El costo de cada sesión de fisioterapia fue de 10.000 pesos (US\$3,4) y el costo de una artrocentesis con infiltración para la consulta institucional fue de 20.000 pesos (US\$7,8) y de 200.000 pesos (US\$78) para la consulta privada. En la Tabla 1 están consignados los valores del perfil de laboratorio básico en los 5 principales centros de Medellín.

La Tabla 2 muestra el costo real de las medicaciones más utilizadas en el tratamiento de la AR, incluidos las DMARD tradicionales, las terapias biológicas y los medicamentos complementarios tales como ácido fólico, calcio y calcitriol; además, se establece el costo por mes de las dosis usuales de éstos.

Modelo hipotético. En la Tabla 3 se observan las medias de los costos directos para cuatro grupos hipotéticos de intervención en pacientes con AR en el primer año de evolución de la enfermedad, basa-

Tabla 1. Costos de las pruebas de laboratorio en cinco centros de Medellín.

Prueba de laboratorio	Institución 1	Institución 2	Institución 3	Institución 4	Institución 5
HLG-VSG	18.400	11.300	11.100	9.300	25.500
PCR	43.000	18.700	22.500	20.600	60.000
ALT-AST	16.800	19.200	23.200	27.200	20.000
BUN	7.000	5.000	6.400	11.600	20.000
Creatinina	6.200	6.200	6.400	11.600	20.000
C3-C4	64.600	75.400	94.000	95.400	98.000
ANAS	42.000	26.300	31.600	21.300	55.000
FR	43.800	9.600	31.600	25.700	60.000
RX manos	57.100	18.700	11.600	32.000	153.000
RX tórax	48.000	26.600	34.000	43.400	73.000
Total en pesos	346.900	217.000	272.400	298.000	584.500
Total en dólares	121	76	95	104	204

Tabla 2. Costos de las medicaciones más utilizadas por año a las dosis estándar.

Medicaciones	Dosis estándar	Costo por mes	Costo por año
<i>AINE</i>			
Naproxén Genfar®	750-1.000 mg/día	18.000	216.000
Diclofenac (genérico)	150 mg/día	5.940	65.880
Indometacina (genérica)	150 mg/día	6.480	77.770
Ibuprofén (motrín®)	3.200 mg/día	183.000	2.196.000
Meloxicam (mobic®)	15 mg/día	60.600	727.200
Rofecoxib (vioxx®)	25 mg/día	102.214	1'226.571
Celecoxib (celebrex®)	200 mg/día	111.000	1'332.000
Piroxicam (genérico)	20 mg/día	6.000	72.000
<i>ANALGÉSICOS</i>			
Acetaminofén (winadol®)	2.000 mg/día	20.400	244.800
Acetaminofén más codeína (Winadine F®)	2.000 mg/día	121.200	1'454.400
Prednisolona	10 mg/día	4.590	55.080
<i>DMARD</i>			
Metotrexate (genérico)	7,5 mg/semana	8.784	104.976
Cloroquina (aralén®)	250 mg/día	3.750	45.000
Hidroxicloroquina (plaquinol®)	400 mg/día	90.750	1'089.000
Sulfasalazina (salazopirín®)	2.000 mg/día	19.371	232.452
Leflunomide (arava®)	20 mg/día	235.850	2'830.200
<i>TERAPIAS BIOLÓGICAS</i>			
Infliximab (remicade®)	300 mg/bimensual	2'238.000	26'856.000
Etanercept (enbrel®)	50 mg/semana	3'256.000	39'072.000
<i>MEDICAMENTOS SUPLEMENTARIOS</i>			
Calcio (genérico)	1.200 mg/día	12.000	144.000
Calcitriol (genérico)	0,25 ugr/día	35.000	420.000
Ácido Fólico	1 mg/día	9.750	117.000

Tabla 3. Costos directos totales de intervención en un año de la AR temprana.

Categorías	Grupo 1	Grupo2	Grupo3	Grupo4
Costos de atención médica				
Costos de visitas al reumatólogo	137.850	137.850	137.850	137.850
Costos de visita al oftalmólogo		45.950	45.950	45.950
10 sesiones de fisioterapia	100.000	100.000	100.000	100.000
Costos de medicamentos	1'057.056	1'102.056	1'334.508	2'830.200
Costos de exámenes de laboratorio				
Perfil básico inicial	243.320	243.320	243.320	243.320
Perfil de laboratorio bimensual	476.640	476.640	476.640	476.640
Costos de Radiografías				
RX de manos	54.480	54.480	54.480	54.480
RX de tórax	44.980	44.980	44.980	44.980
Costos de procedimientos	24.800	24.800	24.800	24.800
Costos totales en un año en pesos	2'084.646	2'230.076	2'463.528	3'958.220
Costos en dólares	728,48	779,3	860,9	1.383,2

El costo promedio directo de la AR considerando al metotrexate como medicamento de primera intención fue de US\$ 938.

dos en las medias de los datos extractados del trabajo de campo y con base en las cinco categorías de análisis previamente definidas. Los costos de atención médica en los tres grupos en los que se incluyó cloroquina variaron en añadir dos consultas oftalmológicas en un año. Los costos de las medicaciones representan alrededor del 50% para los tres primeros grupos de intervención y el 71% para el grupo de leflunomida, sin que se modificaran sustancialmente los costos absolutos de atención ni procedimientos de laboratorio.

El porcentaje de costos causados por las pruebas de laboratorio representaron el 34,5% para el grupo 1 de intervención y cayeron al 18,1% para el grupo de leflunomida. Los costos de atención especializada por reumatólogo institucional representaron el 6,6% para el primer grupo y 4,6% para el grupo 4.

Discusión

A pesar de que no existe cura para la AR la intervención temprana con fármacos modificadores de la enfermedad reduce la probabilidad de daño articular irreversible¹⁰. Una vez establecido el diagnóstico se precisan controles médicos periódicos para

evaluar la actividad de la enfermedad y la posible toxicidad por los medicamentos¹⁰. El presente reporte constituye el primer estudio de evaluación de costos directos en AR temprana en Medellín, Colombia, basados en un trabajo de campo y posteriormente en la creación de un modelo de intervención temprana en donde se incluyen los costos de visita al reumatólogo, los costos de intervenciones menores, las pruebas de laboratorio y los costos de la intervención medicamentosa. Previamente Caballero et al.¹¹ reportaron los costos de AR en seis pacientes “promedio”, de la ciudad de Barranquilla, en donde encontraron que el 54% de los costos estaban relacionados con el coste de los medicamentos. Es importante resaltar que los costos de la AR pueden cambiar de una ciudad a otra, dada la falta de tarifas iguales para medicamentos, exámenes de laboratorio y atención médica.

En los cuatro modelos de intervención se incluyó metotrexate, basados en el reporte de aplicación práctica de los conceptos teóricos de la AR entre los reumatólogos colombianos, quienes lo utilizaron en el 100% en el 2002¹². Omitimos en el trabajo de campo la investigación sobre los costos de las sales de oro y la D-penicilamina, pues el mismo estudio reveló que los

reumatólogos raramente los utilizan¹². También se excluyeron del modelo de intervención temprana los medicamentos biológicos, dado que no se consideran como de primera elección en la AR temprana¹².

En este modelo hipotético consideramos 4 esquemas de tratamiento basados en las guías para el manejo de la AR¹³. Muchos factores influyen en la elección de las DMARD para cada paciente individual; los pacientes y sus médicos deben realizar la escogencia de las DMARD basados en su eficacia relativa, conveniencia de administración, requerimientos de monitoreo, costos y el tiempo estimado del beneficio¹³. Una vez establecido el diagnóstico de AR, el tratamiento con terapia modificadora no debe retrasarse más allá de tres meses¹³. Éste puede ser tanto en monoterapia como en terapia combinada, si la primera no es suficiente para controlar la enfermedad. En ambas circunstancias hay suficiente evidencia en favor de su aplicación¹⁴⁻¹⁷.

El objetivo del tratamiento de la AR debe ser el de alcanzar la remisión de la enfermedad. En este sentido, hay una considerable tendencia al uso de terapia combinada en AR temprana, en espera de una completa supresión de la sinovitis, reducción del daño radiológico, la discapacidad y las deformidades. La utilidad del metotrexate más sulfasalazina en combinación *vs.* ambas medicaciones solas ha sido evaluada por Haagsma et al.¹⁸ y Dougados et al.¹⁹ en estudios independientes, los cuales han evidenciado una buena tolerancia pero sin encontrar diferencias en las variables clínicas y radiológicas. El estudio COBRA²⁰⁻²¹, evidenció que la terapia combinada con metotrexate, sulfasalazina y prednisolona *vs.* sulfasalazina sola reducía el daño radiológico, en un modelo que incluyó dosis de 60 mg/día de prednisolona con descenso escalonado rápido hasta 7,5 mg/día. Nuestro interés en la AR temprana ha permitido observar cómo la monoterapia con metotrexate es eficaz en el control de la actividad clínica, pero no en el progreso radiológico²². Esta observación nos ha inducido a utilizar dosis altas de metotrexate al inicio del tratamiento (15-25 mg/semanales) y considerar rápidamente (al cabo de tres meses del uso de éste) la terapia combinada, tal como ha sido sugerido por otros²³.

Aunque no existe evidencia suficiente para la inclusión de leflunomide en los modelos de AR tem-

prana, varios ensayos de alta calidad han comparado su eficacia con la de otros agentes antirreumáticos, utilizada sola o en combinación con sulfasalazina y metotrexate²⁴⁻²⁶. Por lo tanto, tal como ha sido sugerido por Boers, la leflunomide debería ser investigada como una de las estrategias de remisión en AR temprana²⁷.

No existe consenso sobre lo que significa un modelo de atención ideal al paciente con AR temprana. Las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología^{10,13} y de la Asociación Colombiana de Reumatología²⁸ advierten que los pacientes deben ser evaluados periódicamente, en función de la actividad de la enfermedad, así como de la necesidad de evaluar pruebas de laboratorio necesarias para el monitoreo de la eficacia y tolerancia del tratamiento. No obstante, no hay ninguna mención de cuál debe ser ésta periodicidad. En nuestra experiencia, y por lo tanto en el modelo hipotético basado en ésta, consideramos que al inicio de la enfermedad 6 consultas anuales son requeridas. Recientemente, otros autores consideran lo mismo²⁹. En el presente modelo no consideramos otros aspectos importantes del manejo holístico de la enfermedad, los cuales deben ser tenidos en cuenta, como la educación y el control de las enfermedades asociadas (comorbilidad), tales como la depresión³⁰⁻³². Sí se consideró la fisioterapia como parte del manejo integral de la enfermedad^{10,13,28}.

La mayor parte de los costos en la AR se generan en los primeros años de la enfermedad; sin embargo, en algunos estudios no ha habido uniformidad en este concepto, dado que la estimación de los costos se ha hecho en grupos de pacientes con diversos tiempos de evolución de la AR^{7,33}. Esta razón y las dificultades que existen en la determinación de los costos indirectos generados por la discapacidad funcional nos llevaron a elegir el modelo de estimación de costos en el primer año de intervención. En tal sentido, un estudio reciente, llevado a cabo en Suecia³⁴, estimó que los costos de la AR temprana (< 3 meses) fueron de 4.385 dólares/año y que el 50% de éstos fueron generados muy tempranamente, en el proceso de diagnóstico de la enfermedad.

En el presente estudio el mayor impacto sobre el costo total recae sobre los precios de las medicaciones, que representan “en el mejor de los casos”

el 50% de los costos, y en el de leflunomida llegó hasta un 70%. Este dato es de suma importancia, dado que si se tiene en cuenta que se excluyeron las terapias biológicas el porcentaje de los costos es alto, comparado con el estudio reciente de Michaud et al.³⁵, en donde los costos de medicamentos constituyeron el 66% de los costos totales y alrededor del 25% de los pacientes estaban recibiendo terapia biológica. Los mismos autores señalan que los costos de las medicaciones antes de la era de la terapia biológica ascendían tan sólo al 20% y advierte que el más probable factor determinante de los costos hacia el futuro será el uso de los agentes biológicos.

El costo de atención médica especializada en nuestro modelo es sumamente bajo, alrededor de 50 dólares al año. En otros países éste oscila entre US\$ 295,9 al año, para 1990⁷, y 674 dólares al año para un período comprendido entre 1999 y 2001³⁵. En términos porcentuales el costo de honorarios médicos en nuestro estudio oscila entre el 4,6% y el 6,6%, que es muy inferior al reportado por otros estudios³⁵. Estos resultados deben, no obstante, interpretarse y ajustarse al ingreso per cápita de cada país (el ingreso nacional total dividido entre el número de la población nacional) así como al salario mínimo del mismo.

Los costos de monitorización de medicamentos fueron evaluados en el Reino Unido por Comer et al.³⁶, quienes determinaron que el costo por paciente fue de 475 dólares por año, que contrasta con 166 dólares en nuestro estudio. El valor de los costos de monitorización de los medicamentos no se incrementa mucho en Colombia, considerando que los mismos paraclínicos utilizados en el seguimiento de la AR nos permiten evaluar si existe toxicidad de algunos de ellos, excepto en la monitorización de metotrexate y antimaláricos que requieren determinación periódica de enzimas hepáticas³⁷ y revisiones oftalmológicas, respectivamente³⁸. Cuando analizamos los costos del perfil básico de laboratorio bimensual se observó que la determinación de niveles de la Proteína C Reactiva constituye el 41,5% del total de los costos de los paraclínicos para monitorización y seguimiento.

En este reporte se presenta un informe descriptivo de los costos de la AR, basados en una investigación

de campo y en la descripción de un modelo hipotético de terapéutica temprana en la AR. No se presentan los datos de los costos directos generados por condiciones comórbidas, ni los costos no relacionados con el tratamiento, tales como los medios de transporte, como tampoco se contemplan los costos indirectos generados por incapacidades laborales. No obstante, constituye un informe sobre la magnitud de los costos de una enfermedad con una alta prevalencia. Este estudio permitirá una segunda fase en la que se contemplará el análisis de costos de hospitalización y costos indirectos de la enfermedad.

Referencias

1. Yelin EH, Callahan LF. The economic cost and social psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351-1362.
2. Lidgren L. The bone and joint decade and the economic and healthcare burden of musculoskeletal disease. *J Rheumatol* 2003; 30(sup 67): 4-5.
3. McIntosh E. The costs of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 781-790.
4. Yelin EK. The costs of rheumatoid arthritis: absolute, incremental and marginal estimates. *J Rheumatol* 1996; 23: 47-51.
5. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, Lázaro P, Jover JA. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based study. *Arthritis Care Res* 2003; 49: 64-70.
6. Clarke AE. Direct and indirect costs incurred by canadian patients with rheumatoid arthritis: a 12 year study. *J Rheumatol* 1997; 24: 1051-1060.
7. Jaarsveld CHM, Jacobs JW, Schrijvers AJP, Heurkens AHM, Haanen HCM, Bijlsma JWJ. Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years: A cost-of-illness study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 837-847.
8. Kremers HM, Gabriel SE, Drummond MF. Principles of health economics and application to rheumatic disorders. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 3th ed. Mosby, Londres, 2003: 45-54.
9. Gabriel SE, Tugwell P, Drummond M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 370-373
10. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
11. Caballero U CV, Venegas C, Castelblanco A, Castrillón J. Costos directos en pacientes colombianos con artritis reumatoide (AR). Resumen. *Revista Colomb Reumatol* 2003; 10: 177.
12. Caballero-Urbe CV, Londoño JD, Chalem P. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia. Aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos colombianos. *Rev Colomb Reumatol* 2002; 9: 242-250.
13. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the Management of

- Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–346.
14. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334: 1287–1291.
 15. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1568–1573.
 16. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 699–704.
 17. O'Dell J, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Methotrexate (M)-Hydroxychloroquine(H)-Sulfasalazine(S) versus M-H or M-S for rheumatoid arthritis (RA): results of a double-blind study [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999; 42 Suppl.
 18. Haagsma CJ, Van Riel PL, De Jong AJ, Van de Putte LBA. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: A randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082–1088.
 19. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220–225.
 20. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309–318.
 21. Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBRA Trial Group. *Combinatietherapie Bij Reumatoide Artritis*. *Br J Rheumatol*. 1998; 37:1102-1109.
 22. Vélez F, Mantilla RD, Correa PA, Anaya JM. Methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis: clinical efficacy in spite of radiographic progression (abstract). *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl): S243.
 23. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JW, van der Veen MJ et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468–477.
 24. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–1328.
 25. Kremer JM, Caldwell JR, Cannon GW, Genovese M, Cush JJ, Bathon J, et al. The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are failing on methotrexate treatment alone: a double-blind placebo controlled study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000; 43 Suppl 9: S224.
 26. Furst DE, Luggen ME, Thompson AK, Coleman JC. Adding leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate improves physical function and health-related quality of life [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000; 43 Suppl 9:S344.
 27. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 405-414.
 28. Asociación Colombiana de reumatología. Guías para el tratamiento de la artritis reumatoidea. Exlibris Editores. Bogotá. 2002.
 29. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 221-225.
 30. Cadena J, Álvarez A, Correa M, Bonilla LM, Gómez MP, Montoya MA, Ortiz DP, Cano OF, Anaya JM. Encuesta de conocimiento sobre artritis reumatoidea: ¿vale la pena educar? *Rev Colomb Reumatol* 2002; 9: 262-269.
 31. Cadena J, Vinaccia S, Pérez A, Rico MI, Hinojosa R, Anaya JM. The impact of disease activity on quality of life and mental health status in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 142-150.
 32. Vinaccia S, Cadena J, Juárez F, Contreras F, Anaya JM. Relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *Int J Clin Health Psychol* 2004; 4: 91-103.
 33. Lubeck DP. The economic impact of arthritis. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 304-310.
 34. Söderlin MK, Kautiainen H, Jonsson D, Skogh T, Leirisalo-Repo M. The costs of early inflammatory joint disease: apopulation-based study in southern Sweden. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 216-224.
 35. Michaud K, Messer J, Choi H, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2750-2762.
 36. Comer M, Scott DL, Doyle DV, Huskinson EC, Hopkins A. Are Slow-acting anti-rheumatic drugs monitored too often? An audit of current clinical practice. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 966-970.
 37. Sterling G.W. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North America* 1997; 23: 883-915.
 38. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1482-1486.