



## ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

## Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol

### Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with certolizumab pegol

Maite Sarobe<sup>1</sup>, Amaya Arrondo<sup>1</sup>, Oliver Ibarrondo<sup>2-6</sup>, Javier Mar<sup>2-5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. España. <sup>2</sup>Osakidetza. Unidad de Investigación AP-OSIs, Organización Sanitaria Alto Deba, Arrasate-Mondragón (Gipuzkoa). España. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián. España. <sup>4</sup>Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Bilbao. España. <sup>5</sup>Unidad de Gestión Sanitaria, Hospital Alto Deba, Mondragón (Gipuzkoa). España. <sup>6</sup>RS-Statistics, Arrasate-Mondragón (Gipuzkoa). España.

## Autor para correspondencia

Maite Sarobe  
Servicio de Farmacia Hospitalaria  
Complejo Hospitalario de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona (Navarra). España.  
Correo electrónico:  
maite.sarobe.carricas@cfnavarra.es

Recibido el 16 de enero de 2021;  
aceptado el 19 de abril de 2021.  
Early Access date (12/08/2021).  
DOI: 10.7399/fh.11638

## Cómo citar este trabajo

Sarobe M, Arrondo A, Ibarrondo O, Mar J. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol. Farm Hosp. 2022;46(1):27-30.

## Resumen

**Objetivo:** Las enfermedades articulares inflamatorias causan dolor y discapacidad. El objetivo fue medir la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante en tratamiento con certolizumab pegol y compararla con la de la población general.

**Método:** Con un diseño transversal se recogieron variables socio-demográficas y clínicas, adherencia al tratamiento y calidad de vida mediante el cuestionario Euroqol-5d-5L (EQ-5D). La calidad de vida de la población general se obtuvo de la Encuesta Nacional de Salud. El EQ-5D se analizó en ambos grupos mediante modelos de dos partes que miden la probabilidad de tener una salud perfecta y la disutilidad causada por la enfermedad.

**Resultados:** La muestra incluyó 59 pacientes con una adherencia alta (92,3%). La utilidad media fue de 0,78 y el dolor resultó la dimensión más afectada. La reducción de utilidad (índice EQ-5D) de los pacientes con

## Abstract

**Objective:** Inflammatory joint diseases cause pain and disability. The objective of this study was to measure the quality of life of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis treated with certolizumab pegol and compare the results with those of the general population.

**Method:** Using a cross-sectional design and sociodemographic and clinical variables, adherence to treatment and quality of life data were collected using the Euroqol-5d-5L (EQ-5D) questionnaire. The quality of life of the general population was obtained from the Spanish National Health Survey. Answers to the EQ-5D questionnaire were analyzed in both groups using two-part models, which measure the probability of having perfect health as well as the disutility caused by the disease.

**Results:** The sample included 59 patients with high adherence (92.3%). The mean utility value was 0.78 and pain was the most affected dimen-

## PALABRAS CLAVE

Calidad de vida; Adherencia a la medicación; Certolizumab pegol; Medidas de resultado informadas por el paciente; Artritis reumatoide; Artritis psoriásica; Espondilitis anquilosante.

## KEYWORDS

Health-related quality of life; Medication adherence; Certolizumab pegol; Patient-reported outcome measures; Arthritis, rheumatoid; Arthritis, psoriatic; Spondylitis, ankylosing.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

enfermedades articulares inflamatorias respecto a la población general fue de 0,127.

**Conclusiones:** Los pacientes muestran una calidad de vida significativamente menor que la población general a pesar del buen control de la enfermedad. Los modelos de dos partes facilitan la interpretación de los estudios de calidad de vida mediante EQ-5D.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (AP) y la espondilitis anquilosante (EA) son enfermedades inflamatorias articulares que reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes<sup>1-3</sup>. Por ello, el objetivo final de los fármacos aplicados para su tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente mediante la remisión de la enfermedad. Entre los diferentes fármacos desarrollados, los fármacos biológicos anti-factor de necrosis tumoral alfa supusieron un avance disruptivo<sup>4</sup>. El fármaco certolizumab pegol fue aprobado en 2009 por la European Medicines Agency (EMA) para su uso en el tratamiento de la AR, AP y EA<sup>5</sup>. Sin embargo, no se han publicado en España estudios analizando la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes atendidos según la práctica clínica. Nuestro objetivo fue medir la CVRS de los pacientes diagnosticados de AR, AP y EA en tratamiento con certolizumab pegol y compararla con la de la población general.

## Métodos

Se aplicó un diseño transversal de medida de la CVRS en la población externa atendida por el Servicio de Farmacia Hospitalaria comparativo con población general. Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron ser mayor de 18 años, ser un caso confirmado de AR, AP o EA, estar en tratamiento con certolizumab pegol desde como mínimo 3 meses antes de iniciar el estudio y la participación voluntaria ratificada mediante el consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica de Navarra con código Pyto-2018/24.

Los datos de los pacientes fueron recogidos de modo anonimizado e incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, enfermedad (AR, AP, EA), edad al diagnóstico, duración de la enfermedad en meses, velocidad de sedimentación globular, tiempo en tratamiento con certolizumab pegol, número de tratamientos biológicos previos utilizados, toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en las últimas 48 horas, toma de corticoides en las últimas 48 horas, otros fármacos modificadores de enfermedad (FAME) concomitantes, existencia de abandono por efectos adversos, fecha de abandono, tipo de efecto adverso, índice de masa corporal, consumo de tabaco, nivel de estudios y el cuestionario Euroqol-5D-5L (EQ-5D).

El EQ-5D es un instrumento estandarizado para medir el estado de salud autorreportado con dos partes: un sistema descriptivo y una escala visual analógica. El sistema descriptivo comprende cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión) y cinco niveles de gravedad (1 [sin problema], 2 [problemas leves], 3 [problemas moderados], 4 [problemas graves], 5 [incapacidad total]). Calcula valores de utilidad (índice EQ-5D) de 0 a 1 a partir de las preferencias obtenidas en la población general española<sup>6</sup>. La adherencia al tratamiento se midió según el método de registros de dispensación<sup>7</sup> al comienzo del estudio y 6 meses más tarde aplicando la fórmula: % adherencia = [(n.º unidades dispensadas - n.º unidades devueltas) / (n.º unidades prescritas)] x 100.

Para analizar la calidad de vida estimada con EQ-5D-5L en función de las características de los pacientes se realizó un análisis de regresión de dos pasos<sup>8</sup>. Este procedimiento permite calcular la utilidad o  $u(x)$  como la diferencia entre la utilidad perfecta y la pérdida de utilidad como consecuencia de la enfermedad. Primero se estima la probabilidad ajustada  $[p(x)]$  de estar en perfecto estado de salud mediante modelos de regresión logística. En segundo lugar, se utilizan los modelos lineales generalizados para estimar los valores medios de disutilidad  $[w(x)]$  en una población que no goza de una salud perfecta [utilidades inferiores a 1 o  $1-w(x)$ ]. Así, las disutilidades se definen como  $1 - utilidades [w(x) = 1 - u(x)]$ . Por último, se utilizan ambos modelos de manera conjunta para calcular las utilidades mediante la siguiente expresión:

$$u(x) = p(x) \cdot 1 + [1 - p(x)] \cdot [1 - w(x)]$$

The reduction in utility (EQ-5D index) of patients with inflammatory joint disease as compared to the general population was 0.127.

**Conclusions:** The subjects of the study showed a significantly lower quality of life than the general population despite effective control of the disease. Two-part models facilitate the interpretation of quality-of-life studies using the EQ-5D.

**Tabla 1.** Características descriptivas de los pacientes reclutados

Variables discretas y categorías	Número (%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	20 (34%)
Mujer	39 (66%)
<b>Nivel de estudios</b>	
Primarios (escuela primaria)	25 (42%)
Secundarios (instituto o bachiller)	24 (41%)
Sin estudios	1 (2%)
Universitarios	9 (15%)
<b>Actividad laboral</b>	
No	22 (37%)
Sí	37 (63%)
<b>Enfermedad</b>	
Artritis psoriásica	17 (29%)
Artritis reumatoide	20 (34%)
Espondilitis anquilosante	22 (37%)
<b>Fumador</b>	
No	50 (85%)
Sí	9 (15%)
<b>AINE (48 horas)</b>	
No	42 (71%)
Sí	17 (29%)
<b>Corticoides (48 horas)</b>	
No	49 (83%)
Sí	10 (17%)
<b>Otros FAME</b>	
No	35 (59%)
Sí	24 (41%)
<b>Nº medicamentos biológicos previos</b>	
0	34 (58%)
1	18 (31%)
2	4 (7%)
≥ 3	3 (5%)
<b>Tiempo con certolizumab pegol (meses)</b>	
0-6	7 (12%)
6-12	11 (19%)
12-24	15 (25%)
> 24	26 (44%)
<b>Abandono por efecto adverso</b>	
No	58 (98%)
Sí	1 (2%)
Variables continuas	Media (desviación estándar)
Edad al diagnóstico	45,95 (14,35)
Índice de masa corporal	28,01 (5,81)
Tiempo con enfermedad (meses)	96,02 (94,57)
Velocidad de sedimentación globular	11,41 (12,59)
N.º medicamentos biológicos	0,68 (1,15)
Tiempo con certolizumab pegol (meses)	28,34 (21,80)
Adherencia al tratamiento basal	92,30 (10,70)
Escala visual analógica basal	68,10 (21,90)
Utilidad (Índice EQ-5D)	0,78 (0,22)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EQ-5D: cuestionario Euroqol-5d-5L; FAME: fármacos modificadores de enfermedad.

La utilidad de los subgrupos analizados según características clínicas se comparó con la de la población general en grupos equivalentes por edad, sexo y otras variables como nivel de estudios o tabaquismo. La población equivalente se determinó utilizando el modelo de dos partes desarrollado por Arropide *et al.* con datos de la encuesta nacional de salud del año 2017<sup>9</sup>. Este modelo permite estimar la utilidad media y sus intervalos de confianza para una submuestra de población general española con una estructura de edad y sexo especificada.

## Resultados

Aunque los pacientes elegibles eran 62, el estudio reclutó 59 pacientes con una edad media de 46 años y cuya enfermedad fue AP en el 29% de los casos, AR en el 34% y EA en el 37% (Tabla 1). Los tres casos restantes rechazaron la participación. La duración media de la enfermedad fue de 7,6 años, de los cuales llevaban una media de 2,3 años en tratamiento con certolizumab pegol, lo que nos indica un perfil de enfermedad evolucionada. La población reclutada estaba constituida mayoritariamente por mujeres (66%) y por pacientes que tenían actividad laboral (63%). El uso de AINE concomitantes en las 48 horas previas se produjo en el 29% de los pacientes y en el 17% de los casos el uso de corticoides. El 41% tenían prescritos otros FAME de forma añadida. La adherencia media fue del 92,3%, estando el 87% por encima del 85,0%.

La utilidad basal media fue 0,78 (Tabla 1). La dimensión de dolor-malestar fue la más afectada entre las cinco dimensiones recogidas por el EQ-5D, con solo un 22% de pacientes con salud perfecta, o puntuación de 1, seguida de movilidad (53%), actividades cotidianas (54%), ansiedad/depresión (68%) y autocuidado (78%). Solamente 8 pacientes (13,56%) refirieron salud perfecta o utilidad igual a 1.

En la tabla 2 se presentan los valores de las utilidades para cada grupo según características clínicas y su comparación con una muestra equivalente por edad y sexo de la población general española según la encuesta nacional de salud del año 2017. La diferencia para el conjunto

de la muestra fue de 0,127, siendo mayor para los hombres (0,147) y mucho menor para los pacientes con estudios universitarios (0,082). Cuando se compararon los valores de la población general con las utilidades desagregadas según las diferentes etiologías, la diferencia mayor fue en AR (0,159), la menor en AP (0,090) y con valores intermedios para EA (0,125).

## Discusión

Con respecto a una muestra de población general equivalente por edad y sexo, la pérdida de CVRS de los pacientes con AR, AP y EA fue importante a pesar de la alta adherencia al tratamiento<sup>7</sup>. El alto grado de adherencia alcanzado impulsa que las mejoras se dirijan hacia otros problemas relacionados con el tratamiento.

La dimensión de la CVRS que se mostró más afectada fue la del dolor. Estos resultados fueron coherentes con los alcanzados en otros estudios que establecen la pérdida de calidad de vida que sufren pacientes de AR<sup>10</sup>. La pérdida de CVRS, aunque siga siendo importante con relación a la población general, puede ser atenuada reduciendo el impacto negativo del dolor y la discapacidad funcional mediante el logro de algunas habilidades funcionales compensatorias y/o el logro de un entorno emocional adecuado<sup>11</sup>. El porcentaje de pacientes que presentaron tratamiento con FAME concomitantes fue alto (60%), lo que puede relacionar su uso con el incremento de la eficacia y la persistencia del fármaco. En la literatura, el uso de FAME asociados con la terapia anti-TNF se ha mostrado elevado durante el primer año de tratamiento y se atenúa a lo largo del tiempo, aunque se mantiene la persistencia del tratamiento anti-TNF<sup>12</sup>.

Una fortaleza de este trabajo es el enfoque aplicado para el cálculo de las utilidades que permitió estimar los valores medios y los intervalos de confianza en función de las características individuales garantizando que el valor estimado siempre estará en el intervalo  $(-\infty, 1]$ <sup>9</sup>. La proporción de personas que se encuentran en perfecto estado de salud es un factor clave a la hora de elegir los mejores métodos para estimar las utilidades

**Tabla 2.** Utilidades calculadas con el modelo de dos partes para diferentes grupos de pacientes y comparación con las de la población general equivalente por edad y sexo

		N	Utilidad	Utilidad PG	Diferencia	Sig.
Todos	Conjunto	58	0,801 [0,789-0,813]	0,928 [0,915-0,941]	0,127	*
Sexo	Hombre	20	0,806 [0,789-0,823]	0,953 [0,943-0,963]	0,147	*
	Mujer	38	0,798 [0,783-0,814]	0,915 [0,896-0,934]	0,117	*
Nivel estudios	Primarios (escuela primaria)	25	0,785 [0,776-0,793]	0,901 [0,877-0,925]	0,116	*
	Secundarios (instituto o bachiller)	24	0,793 [0,777-0,809]	0,948 [0,934-0,963]	0,155	*
	Universitarios	9	0,868 [0,832-0,905]	0,950 [0,937-0,964]	0,082	*
Actividad laboral	No	21	0,7870 [0,7798-0,7940]	0,8890 [0,8619-0,9167]	0,102	*
	Sí	37	0,8090 [0,7914-0,8266]	0,9499 [0,9415-0,9584]	0,141	*
Enfermedad	Artritis psoriásica	16	0,8370 [0,8092-0,8649]	0,9273 [0,8987-0,9559]	0,090	*
	Artritis reumatoide	20	0,7768 [0,7613-0,7924]	0,9361 [0,9192-0,9529]	0,159	*
	Espondilitis anquilosante	22	0,7967 [0,7858-0,8076]	0,9212 [0,8963-0,9461]	0,125	*
Fumador	No	49	0,8011 [0,7879-0,8143]	0,9250 [0,9102-0,9398]	0,124	*
	Sí	9	0,8003 [0,7739-0,8266]	0,9443 [0,9122-0,9764]	0,144	*
AINE 48 h	Sí	16	0,8015 [0,7782-0,8248]	0,9303 [0,9095-0,9512]	0,129	*
	No	42	0,8008 [0,7870-0,8146]	0,9271 [0,9102-0,9440]	0,126	*
Corticoides 48 h	No	49	0,8055 [0,7924-0,8186]	0,9338 [0,9201-0,9476]	0,128	*
	Sí	9	0,7766 [0,7565-0,7967]	0,8962 [0,8564-0,9360]	0,120	*
Otros FAME	No	35	0,8056 [0,7896-0,8216]	0,9195 [0,8990-0,9401]	0,114	*
	Sí	23	0,7940 [0,7770-0,8109]	0,9409 [0,9289-0,9528]	0,147	*

\* < 0,001.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos modificadores de enfermedad; PG: población general; Sig.: significación estadística.

con EQ-5D. Los modelos de dos partes permiten manejarla de forma adecuada. El procedimiento de dos pasos se basa en que la elección del modelo que mejor se ajusta en el segundo paso determina el resultado final. Este trabajo presenta como limitaciones haber restringido los tratamientos a un único medicamento y el pequeño tamaño muestral.

Dos conclusiones del estudio merecen señalarse. Una, los pacientes muestran una calidad de vida significativamente menor que la población general a pesar del buen control de la enfermedad. Dos, los modelos de dos partes facilitan la interpretación de los estudios de calidad de vida mediante EQ-5D.

## Financiación

El estudio se llevó a cabo con los recursos de los dos servicios implicados. El análisis estadístico fue financiado por una subvención sin restricciones de UCB Pharma.

## Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* (Oxford). 2002;41(1):88-95. DOI: 10.1093/rheumatology/41.1.88
2. López Estebaranz JL, Zarco-Montejo P, Samaniego ML, García-Calvo C; PREVAL Study Group. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in Spain. Limitations of PASE as a screening tool. *Eur J Dermatol*. 2015;25(1):57-63. DOI: 10.1684/ejd.2014.2449
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58-67. DOI: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<58:AID-ART8>3.0.CO; 2-G
4. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012 [consultado 01/2021];7(1):e30275. DOI: 10.1371/journal.pone.0030275
5. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto Cimzia [Internet] [consultado 01/2021]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
6. Ramos-Goñi JM, Craig BM, Oppe M, Ramallo-Fariña Y, Pinto-Prades JL, Luo N, et al. Handling Data Quality Issues to Estimate the Spanish EQ-5D-5L Value Set Using a Hybrid Interval Regression Approach. *Value Health*. 2018;21(5):596-604. DOI: 10.1016/j.jval.2017.10.023
7. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(3):512-23. DOI: 10.3899/jrheum.141371
8. Arrospide A, Ramos-Goñi JM, Pechlivanoglou P, Mar J. Application of two-part models and Cholesky decomposition to incorporate covariate-adjusted utilities in probabilistic cost-effectiveness models. *Gac Sanit*. 2020;34(1):91-5. DOI: 10.1016/j.gaceta.2018.09.003
9. Arrospide A, Machón M, Ramos-Goñi JM, Ibarrondo O, Mar J. Inequalities in health-related quality of life according to age, gender, educational level, social class, body mass index and chronic diseases using the Spanish value set for Euroqual 5D-5L questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 [consultado 01/2021];17(1):69. DOI: 10.1186/s12955-019-1134-9
10. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M, Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis - Cross-sectional study. *Reumatol Clin*. 2018;14(6):360-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.03.002
11. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017.
12. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, Hyrich KL, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):583-9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

La evaluación de la calidad de vida de los pacientes reumáticos constituye una herramienta que puede ayudar a la toma de decisiones clínicas. La metodología aplicada responde a los criterios de rigor planteados en la literatura internacional más reciente con el uso por primera vez en investigación en Reumatología de los modelos de dos partes para el análisis de la calidad de vida con el cuestionario EuroQual-5D. La conclusión alcanzada mediante la comparación con población general es relevante desde el punto de vista clínico por la gran pérdida de calidad de vida que suponen las enfermedades reumáticas incluso con tratamientos con alta adherencia.