

Impacto de la introducción de rofecoxib en el tratamiento de la artrosis: resultados del estudio VICOXX

L.R. Arboleya^a, E. de la Figuera^b, M.S. García^c, B. Aragón^c, en representación del Grupo de Estudio VICOXX

^aSección de Reumatología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. ^bCentro de Salud Delicias Sur. INSALUD. Zaragoza. España. ^cChiltern International Spain, S.A. Madrid. España.

Objetivos: Conocer el impacto de la introducción de rofecoxib sobre la satisfacción de pacientes y médicos y sobre la coprescripción de fármacos gastrointestinales, en pacientes con artrosis sintomática, en un entorno de práctica clínica en centros de atención primaria españoles.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional de seguimiento de una cohorte de 562 pacientes diagnosticados de artrosis en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos, en el que han participado 29 centros de atención primaria españoles. El período de seguimiento incluye 3 meses en tratamiento con AINE no selectivos y 3 meses tras el cambio a rofecoxib.

Resultados: Durante el período en tratamiento con rofecoxib, se observa una reducción del 67,8% en la aparición de efectos adversos gastrointestinales atribuibles al antiinflamatorio y una reducción próxima al 50% en la utilización de fármacos gastrointestinales. Más del 80% de los pacientes refiere encontrarse satisfecho con el tratamiento durante el período con rofecoxib frente a un 48% durante el tratamiento con AINE. El porcentaje de médicos y pacientes que valoran como bueno o muy bueno el estado de salud del paciente aumenta tras la inclusión de rofecoxib: el 59 y el 52%, respectivamente, frente al 27 y el 21% con AINE. Asimismo, las puntuaciones del cuestionario WOMAC evidencian una mejoría en la sintomatología de los pacientes.

Conclusiones: En los pacientes con artrosis sintomática, la introducción de rofecoxib produce disminución de los efectos adversos gastrointestinales, reducción de la coprescripción de medicación profiláctica y terapéutica gastrointestinal, así como un incremento de los

valores de satisfacción de pacientes y médicos. Estos hechos, tomados en su conjunto, deberán tenerse en cuenta al analizar el coste comparativo de las diferentes intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: Artrosis. AINE. Rofecoxib.

Impact of the introduction of rofecoxib in the treatment of osteoarthritis: results of the VICOXX study

Objectives: To assess the impact of rofecoxib treatment on patients' and physicians' satisfaction, and on the co-prescription of gastroprotective agents in patients with symptomatic osteoarthritis, in a clinical practice setting in Spanish primary care centers.

Patients and methods: We performed a prospective, multicenter, observational cohort study of 562 patients with osteoarthritis treated with non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NS-NSAID) in 29 Spanish primary care centers. The follow-up period included three months of NS-NSAID treatment and three months after the change to rofecoxib.

Results: During the rofecoxib period, the frequency of NSAID-related gastrointestinal adverse events decreased by 67.8% and the use of gastroprotective agents was reduced by nearly 50%. More than 80% of the patients reported they were satisfied with the treatment during the rofecoxib period compared with 48% during the NSAID period. The percentages of physicians and patients who rated overall health status as "good" or "very good" increased after the inclusion of rofecoxib: 59% and 52% respectively compared with 27% and 21% with NSAIDs. In addition, the WOMAC questionnaire scores showed an improvement in patients' symptomatology.

Conclusions: In patients with symptomatic osteoarthritis, the prescription of rofecoxib reduces NSAID-related gastrointestinal adverse events, the co-prescription of prophylactic gastrointestinal medication and patients' symptomatology. This

El estudio VICOXX ha sido patrocinado por Merck Sharp and Dohme España.

Correspondencia: Dr. L.R. Arboleya.
Sección de Reumatología. Hospital de Cabueñes.
Cabueñes, s/n. Gijón. Asturias. España.

Manuscrito recibido el 15-1-2002 y aceptado el 17-7-2002.

significantly increases the degree of satisfaction reported by patients and physicians. These findings, considered as a whole, should be taken into account in comparative cost analyses of different therapeutic interventions.

Key words: Osteoarthritis. NSAID. Rofecoxib.

Introducción

Rofecoxib es un fármaco inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 que ha sido extensamente evaluado en ensayos clínicos¹, y ha demostrado un perfil de eficacia similar a las dosis más altas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos, pero con una incidencia de efectos adversos gastrointestinales graves significativamente menor²⁻⁹. También se ha observado que presenta una menor frecuencia de abandonos del tratamiento por síntomas dispépticos inespecíficos, lo que puede indicar un mejor perfil de tolerabilidad que los antiinflamatorios comparadores y facilitar su utilización a largo en plazo en pacientes con artrosis sintomática¹⁰⁻¹⁴. La repercusión sociosanitaria de los efectos adversos gastrointestinales relacionados con los AINE no se conoce con exactitud, pero los datos disponibles indican que éste es un problema de considerable magnitud¹⁵⁻¹⁹. Se ha estimado que uno de cada 1.200 pacientes que reciben AINE durante al menos 2 meses fallecerá a causa de complicaciones digestivas relacionadas²⁰ y que el riesgo de hospitalización es cinco veces superior en este grupo de población²¹. Estos hechos suponen unos costes directos por hospitalización en España cercanos a los 25 millones de pesetas por 100.000 habitantes, a los que hay que sumar los gastos provocados por el tratamiento ambulatorio de las complicaciones, de los síntomas dispépticos y los fármacos utilizados en la profilaxis²². En total, se ha estimado que los costes médicos directos asociados con los efectos adversos de los AINE en España superan los 50.000 millones de pesetas anuales, una cifra que justifica plenamente la investigación en medidas dirigidas a frenar esta carga en permanente ascenso, que sigue un curso paralelo al incremento progresivo de la población con enfermedades crónicas del aparato locomotor.

Los estudios con diseño naturalístico, caracterizados por que se ejecutan en un entorno de práctica clínica cotidiana, tienen como principal objetivo proporcionar datos complementarios a los obtenidos en los ensayos clínicos (de entorno más rígido y controlado y, como consecuencia, más alejado de la realidad) de indiscutible valor para conocer el impacto de la introducción de una nueva intervención terapéutica o diagnóstica. En el presente artículo se analizan los datos del estudio VICOXX, en

el que se estudiaron los patrones de utilización de AINE en pacientes artrósicos, en una serie de centros de atención primaria españoles, así como el impacto de la introducción de rofecoxib en parámetros como la satisfacción de pacientes y médicos en relación con la eficacia y tolerabilidad del tratamiento.

Pacientes y métodos

Se ha realizado un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo de seguimiento de una cohorte de pacientes con diagnóstico de artrosis, en el que han participado 29 centros de atención primaria de España, situados en las siguientes provincias: Sevilla, Huelva, Almería, Málaga, Barcelona, Madrid, León, Valladolid, Cantabria, La Rioja, Vizcaya, Guipúzcoa, Zaragoza, Murcia, Cáceres, Pontevedra, Valencia y Alicante.

Se incluyó a pacientes con edad igual o superior a 18 años que, durante el período de inclusión, cumplían las tres condiciones siguientes: haber sido diagnosticados de artrosis (clínica y radiográficamente), estar en tratamiento con AINE por vía oral en el momento de la inclusión y tener recogida su historia clínica en el centro participante. Se excluyó a los pacientes que, a juicio del investigador, no estaban capacitados para completar los cuestionarios autoadministrados y los que presentaban una enfermedad reumática inflamatoria concomitante.

El período de inclusión de casos abarcó desde agosto de 1999 a marzo de 2000 y el período de seguimiento fue de 6 meses. Durante los primeros 3 meses los pacientes seguían la pauta terapéutica para la artrosis que previamente se les había prescrito, y a lo largo de los siguientes 3 meses iniciaban tratamiento con rofecoxib como sustituto del AINE anterior. Al tratarse de un estudio de naturaleza observacional, el tratamiento era el correspondiente a la práctica clínica habitual. Así, el tratamiento antiinflamatorio podía ser prescrito solo o en combinación con analgésicos, miorrelajantes, fármacos gastrointestinales o cualquier otro fármaco que estuviera indicado a criterio médico.

Una vez verificado que los pacientes cumplían los criterios de inclusión, los investigadores completaban un cuaderno de recogida de datos que incluía variables sociodemográficas, clínicas (características de la artrosis, procesos concomitantes, antecedentes gastrointestinales), pauta terapéutica prescrita para la artrosis o derivada de su tratamiento, efectos adversos y grado de satisfacción con la terapia recibida hasta ese momento. También se incluyó una modificación del cuestionario MAS (Medication Adherence Scale) o EAM (Escala de Adhesión a la Medicación), adaptado para su uso en la artrosis, que ha demostrado un elevado grado de fiabilidad y consistencia interna²³. Se estudió la efectividad de la terapia en los pacientes con ar-

TABLA 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio (n = 562)

Características sociodemográficas	N	%*	Características clínicas	N	%*
Sexo			Tipo de artrosis		
Varón	111	19,8	Monoarticular primaria	114	20,3
Mujer	451	80,2	Generalizada primaria	434	77,2
			Secundaria	14	2,5
Edad (años)			Localización		
< 51	27	4,8	Rodilla	378	67,3
51-55	46	8,2	Cadera	137	24,4
56-60	63	11,2	Manos	95	16,9
61-65	96	17,1	Columna cervical	248	44,1
66-70	122	21,7	Columna dorsal	162	28,8
71-75	114	20,3	Columna lumbar	338	60,1
76-80	67	11,9	Otras	66	11,7
> 80	27	4,8	Sintomatología		
Mediana: 67			Dolor	558	99,3
Media: 67 (IC del 95%, 66-68)			Derrame articular	56	10,0
DE: 9			Rigidez articular	432	76,9
Situación laboral			Otra	27	4,8
Trabajador	61	10,9	Enfermedades concomitantes		
Desempleado	18	3,2	Enfermedad cardiovascular	234	41,6
Pensionista	320	56,9	Enfermedad neurológica	16	2,8
Otras	163	29,0	Enfermedad respiratoria	40	7,1
			Hepatopatía	20	3,6
			Insuficiencia renal	5	0,9
			Diabetes	69	12,3
			Hipercolesterolemia	170	30,2
			Obesidad	205	36,5
			Ansiedad/depresión	131	23,3
			Otros	51	9,1

*Porcentaje respecto al total de pacientes.

trrosis de rodilla y cadera, mediante la utilización del cuestionario WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), en su versión adaptada y validada para España²⁴. Este cuestionario se compone de tres subescalas (dolor, rigidez y actividades cotidianas) y es el instrumento más comúnmente utilizado en la valoración de esta enfermedad. Junto con el WOMAC, se incluyeron dos valoraciones globales independientes del estado de la enfermedad: una realizada por el investigador (formato: "evalúe globalmente el estado de la artrosis de su paciente") y otra por el propio paciente (formato: "teniendo en cuenta todas las maneras en que le afecta su artrosis, indique cómo se encuentra usted"). Estas dos variables, así como la satisfacción con la pauta terapéutica recibida, se aplicaron en todos los pacientes y se valoraron mediante preguntas con escalas de Likert con siete categorías para la satisfacción y cinco categorías para el estado de salud global. En el apartado de medicación se incluyeron los datos de los AINE, analgésicos y fármacos gastrointestinales utilizados, las dosis empleadas, el período de consumo del fármaco y la causa del fin del tratamiento. Se consideró que dos pautas de tratamiento eran independientes cuando se cambiaba el tipo o dosis del fármaco o cuando existía un intervalo entre

ellas. También se recogieron otros tratamientos recibidos para la artrosis: electroterapia, termoterapia, infiltraciones, etc.

Los datos de cada paciente eran recogidos por el investigador y, a continuación, la información era introducida en una aplicación informática diseñada al efecto por el coordinador de cada centro de atención primaria, quien, al finalizar el período de recogida de datos, enviaba las bases de datos al centro coordinador donde se incorporaba la información recibida de todos los centros participantes. A lo largo de todo el estudio se implantaron medidas de control de calidad y confidencialidad de la información recogida. Con el fin de garantizar la homogeneidad en la introducción de los datos, se elaboró un protocolo detallado del estudio, se hicieron reuniones de entrenamiento con todos los investigadores, se realizaron visitas de monitorización a los centros y hubo un estrecho seguimiento telefónico para asegurar el correcto cumplimiento de las variables incluidas en el estudio.

En el análisis estadístico se utilizó la estimación puntual y por intervalos de confianza (IC) del 95% (error tipo I del 5%) con el fin de obtener tanto el perfil demográfico de los pacientes incluidos como la distribución de las características de la artrosis, fármacos prescritos y tratamientos

coadyuvantes. Para la comparación de variables cualitativas se ha empleado el test exacto de Fisher y la prueba de la χ^2 . El análisis comparativo de las dos fases del estudio se realizó mediante la prueba de los rangos logarítmicos con signos de Wilcoxon para variables cuantitativas y el test de McNemar para variables cualitativas. El análisis del cuestionario WOMAC según estado de salud se estimó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. En todas las pruebas estadísticas realizadas se utilizó un nivel de significación estadística de 0,05. Los programas informáticos empleados para el análisis fueron EpiInfo 2000 y SPSS 10.1.

Resultados

Características de la población

El estudio fue iniciado por 674 pacientes, y se recogieron datos completos de los 562 pacientes que se pudo evaluar al final del estudio. De los 112 pacientes (16,6%) que se perdieron en el seguimiento, 40 corresponden a un único centro de salud que sufrió un problema informático que le impidió procesar la información antes de la fecha límite para el final del estudio y el resto fue abandonos por decisión del paciente. En el análisis de las características diferenciales de los pacientes que finalizaron el estudio y los que no encontramos, como hallazgo destacable, un mayor porcentaje de pacientes insatisfechos con el tratamiento previo para la artrosis (el 35 frente al 16%; $p < 0,001$) y un mayor porcentaje de médicos que están insatisfechos con el tratamiento (el 29,5 frente al 12,7%; $p < 0,001$). No se observaron diferencias en la situación laboral, antecedentes gastrointestinales, sintomatología o enfermedades concomitantes.

En la tabla 1 se exponen las características sociodemográficas y clínicas de la muestra: el 80,2% de los pacientes que finalizaron el estudio era mujer y su edad media \pm desviación estándar (DE) fue de 67 ± 9 años (límites, 39-94), sin observarse diferencias entre sexos. La mayoría era pensionista (56,9%), mientras que el 10,9% trabajaba en el momento de su inclusión en el estudio. En cuanto a los procesos concomitantes recogidos en el estudio, las enfermedades cardiovasculares (41,6%), la obesidad (36,5%) y la hipercolesterolemia (30,2%) fueron los más frecuentes.

El 40% (IC del 95%, 36-44%) de los pacientes refería tener antecedentes gastrointestinales, y los más frecuentes fueron la dispepsia-gastritis y el reflujo gastroesofágico-esofagitis (31,9% y 12,9%, respectivamente). Un 5% (IC del 95%, 3,4-7,2%) de los pacientes había tenido algún antecedente gastrointestinal grave (úlceras gástrica, úlcera duodenal, hemorragia o perforación). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres.

Tabla 2. Antiinflamatorios prescritos en las dos fases del estudio

	Primera fase		Segunda fase	
Tipo de AINE	N	%*	N	%*
Diclofenaco	190	29,1	13	2
Piroxicam	86	13,2	5	0,8
Aceclofenaco	70	10,7	7	1,1
Ibuprofeno	69	10,6	2	0,3
Meloxicam	58	8,9	2	0,3
Naproxeno	45	6,9	1	0,2
Nimesulida	30	4,6	2	0,3
Indometacina	23	3,5	—	—
Tenoxicam	19	2,9	—	—
Ketoprofeno	11	1,7	1	0,2
AAS	9	1,4	3	0,5
Nabumetona	7	1,1	—	—
Flurbiprofeno	1	0,2	—	—
Rofecoxib	—	—	612	94,3
Otros	35	5,4	1	0,2
Total	—	653		649

Número de tratamientos antiinflamatorios por paciente				
	N	%**	N	%**
Uno	480	85,3	487	86,6
Dos	74	13,2	64	11,4
Tres o más	8	1,4	11	1,9

Dosis (mg/día)					
	N	%***	N	%***	
Diclofenaco			Piroxicam		
100	70	34,5	20	83	91,2
150	103	50,7	40	8	8,8
200	19	9,3	Total	91	
Otras	11	5,4			
Total	203		Aceclofenaco		
			100	9	11,7
Ibuprofeno			200	67	87,0
800	5	7,0	Otras	1	1,3
1.200	38	53,5	Total	77	
1.800	18	25,3			
Otras	10	14,1	Rofecoxib		
Total	71		12,5	169	27,6
			25	434	70,9
			Otras	9	1,5
			Total	612	

*Porcentaje respecto del total de tratamientos prescritos. **Porcentaje respecto del total de pacientes. ***Porcentaje respecto del total de pautas prescritas de cada principio activo.

Características de la artrosis

La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de artrosis y la inclusión en el estudio fue de 7,5 años (recorrido intercuartílico [RIC], 3-13 años). La mayoría de los pacientes (el 77,2%; IC del 95%, 73,5-80,5%) presentaba artrosis generalizada primaria y las localizaciones más frecuentes fueron la rodilla y la columna (tabla 1). El tipo y localización de la artrosis variaron según el sexo: entre las mujeres había un mayor porcentaje de artrosis generalizada frente a los varones (el 80,5 y el 64%, respectivamente), mientras que un 30,6% de éstos refería artrosis monoarticular frente al 17,7% obser-

TABLA 3. Efectos adversos gastrointestinales (n = 562)

N.º EAGI/paciente	Primera fase		Segunda fase	
	N	%*	N	%*
Ninguno	508	90,4	538	95,7
Uno	43	7,6	21	3,7
Dos	8	1,4	3	0,5
Más de dos	3	0,5	—	—
Causa				
AINE	49	8,7	2	0,3
Rofecoxib	—	—	16	2,8
Otra	3	0,5	5	0,9
No contesta	2	0,3	1	0,2
Tipo de EAGI				
Dispepsia	38	6,8	8	1,4
Dolor abdominal	14	2,5	9	1,6
Reflujo gastroesofágico	8	1,4	3	0,5
Náuseas/vómitos	4	0,7	2	0,4
Diarrea	1	0,2	3	0,5
Estreñimiento	3	0,5	—	—
Hematemesis	—	—	1	0,2
Úlcera gastroduodenal	1	0,2	—	—
Otros	2	0,4	1	0,2
Total	71		27	

*Porcentaje respecto al total de pacientes. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EAGI: efectos adversos gastrointestinales.

vado en mujeres ($p = 0,001$). Analizando la localización de la artrosis, un mayor porcentaje de mujeres tenía artrosis de manos (el 18,8 frente al 9% de los varones; $p = 0,016$) y rodilla (el 69,4 frente al 58,6% en varones; $p = 0,032$).

Casi la totalidad de los pacientes presentaba sintomatología clínica, siendo el dolor el síntoma más frecuente (99,3%), seguido por la rigidez articular (76,9%).

Tratamiento con antiinflamatorios

En la tabla 2 se recogen los tipos de antiinflamatorios prescritos en cada período del estudio, el número de tratamientos por paciente y los porcentajes de las dosis de los antiinflamatorios más utilizados. En la primera fase se prescribió un total de 653 pautas terapéuticas: el 85% de los pacientes tuvo una sola pauta terapéutica durante el período de estudio, 74 (13,2%) siguieron dos pautas y ocho más de dos. El 3% tomó dos AINE simultáneamente. El diclofenaco fue el fármaco más utilizado, seguido de piroxicam (el 29,1 y el 13,2%, respectivamente). De las 653 pautas prescritas, el 20,1% se suspendió por falta de eficacia y el 4,9%, por efectos adversos gastrointestinales (EAGI). Según fármaco, el meloxicam, naproxeno e ibuprofeno fueron los que presentaron mayor porcentaje de pacientes que finalizaron el tratamiento por falta de efectividad (el 31, el 28,9 y el 18,8%, respectivamente), y el ketoprofeno, piroxicam y diclofenaco los que presentaron mayor porcentaje de suspensión del tratamiento por presentar EAGI (7,7%).

De las 612 pautas prescritas con rofecoxib en la segunda fase del estudio, 23 (3,8%) se interrumpieron por falta de eficacia (8,3% de las pautas con 12,5 mg diarios y 2,1% de las pautas con 25 mg) y 10 (1,6%) por presentar EAGI. Durante este período 10 pacientes (1,8%) siguieron dos pautas con antiinflamatorios de manera simultánea.

Efectos adversos gastrointestinales

En la primera fase del estudio, 54 pacientes (el 9,6%; IC del 95%, 7,4-12,4%) sufrieron algún EAGI (tabla 3). En 52 de los casos se especifica el motivo: 49 debido al AINE, lo que supone una incidencia de EAGI debido a AINE del 8,7% (IC del 95%, 6,6-11,4%) en los 3 meses de estudio. En la segunda fase se han registrado EAGI en 24 pacientes, de los que dos se debieron al diclofenaco, cinco a otras causas y 16 fueron atribuibles al rofecoxib, lo que supone una incidencia de EAGI por rofecoxib del 2,8% (IC del 95%, 1,7-4,7). Por tanto, se observaba una reducción en la aparición de EAGI atribuible al antiinflamatorio del 67,8%. Los pacientes en tratamiento con AINE no selectivos tienen un riesgo de 2,23 (IC del 95%, 1,37-3,63) de sufrir un EAGI con respecto a la administración de rofecoxib. En la tabla 3 se expone el porcentaje de pacientes que han presentado cada uno de los EAGI: los más frecuentes fueron la dispepsia y el dolor abdominal (el 6,8 y el 2,5% en la primera fase y el 1,4 y 1,6% en la segunda, respectivamente).

Tratamiento gastrointestinal

Se ha observado una reducción casi del 50% en la utilización de fármacos gastrointestinales tras la inclusión de rofecoxib. En el primer período, 271 pacientes (el 48,2%; IC del 95%, 44-52,4) recibieron medicación gastrointestinal: el 36,5% de manera profiláctica, el 8,2% como tratamiento de EAGI y el 3,5% porque ya los tomaba con anterioridad (tabla 4). En el segundo período, 138 pacientes (el 24,6%; IC del 95%, 21,1-28,4) recibieron medicación gastrointestinal: el 16,2% de manera profiláctica, el 3% como tratamiento de sintomatología gastrointestinal y el 5,4% porque ya los tomaba. Los fármacos gastrointestinales más frecuentes fueron los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (más del 40% en los dos períodos de estudio) y los antagonistas de los receptores H₂ (anti-H₂) (más del 30% en los dos grupos). Respecto al total de fármacos gastrointestinales, el IBP más utilizado es el omeprazol (el 35,1% en el primer período y el 33,3% en el segundo) y de los anti-H₂, la ranitidina (el 21,2% en el primer período y el 25,3% en el segundo).

Efectos adversos no gastrointestinales

No se observaron diferencias entre la primera y la segunda fases del estudio. El 98% de los pacientes

TABLA 4. Tratamientos concomitantes

Fármacos gastrointestinales				
	Primera fase		Segunda fase	
	N	%*	N	%*
Tipo				
Anti-H2	94	31,1	46	30,6
IBPs	135	44,7	61	40,6
Alcalinos	40	13,2	33	22,0
Acexamato de cinc	11	3,6	4	2,7
Misoprostol	15	5,0	2	1,3
Otros	7	2,3	4	2,7
Total	302		150	
	N	%**	N	%**
N.º de tratamientos/paciente				
Ninguno	291	51,8	424	75,4
Uno	241	42,9	126	22,4
Dos o más	30	5,3	12	2,1
Motivo de prescripción				
Prevención EAGI	205	36,5	91	16,2
Tratamiento de síntomas gastrointestinales	46	8,2	17	3,0
El paciente lo tomaba	20	3,5	30	5,4
Analgésicos				
	Primera fase		Segunda fase	
	N	%*	N	%*
Tipo				
Paracetamol	202	59,4	137	65,2
Paracetamol + codeína	35	10,3	15	7,1
Metamizol magnésico	74	21,8	39	18,6
Otros	29	8,5	19	9
Total	340		210	
	N	%**	N	%**
N.º de tratamientos				
Ninguno	284	50,5	378	67,3
Uno	225	40,0	160	28,5
Dos	44	7,8	22	3,9
Tres o más	9	1,6	2	0,4

*Porcentaje respecto del total de tratamientos prescritos. **Porcentaje respecto del total de pacientes.

no presentó ningún efecto adverso no gastrointestinal, mientras que en el 2% restante los efectos observados no revistieron relevancia y no motivaron la retirada del fármaco.

Otros tratamientos para la artrosis

Además de estos dos grupos terapéuticos, los analgésicos también son un grupo de fármacos muy usados en esta enfermedad. El 49,5% (IC del 95%, 45,3-53,7) de los pacientes recibió algún tratamiento con analgésicos en el primer período y el 32,7% (IC del 95%, 28,9-36,8) de los pacientes, en el segundo. En ambos períodos el analgésico más prescrito fue el paracetamol (el 59,4 y el

65,2% en el primer y segundo períodos, respectivamente; tabla 4).

Por último, en el período en tratamiento con AINE, el 9,4% de los pacientes recibió otros tratamientos para la artrosis: termoterapia (1,2%), electroterapia (2,1%), infiltraciones de corticoides (2,7%), capsicina (0,4%) y glucosamina (4,1%). Durante los meses en tratamiento con rofecoxib, el 5,2% de los pacientes recibió otros tratamientos para la artrosis: termoterapia (1,1%), electroterapia (0,9%), infiltraciones de corticoides (2,1%), capsicina (0,2%) y glucosamina (2,1%).

Grado de satisfacción con el tratamiento recibido para la artrosis

En la figura 1 se expresan los datos de satisfacción con el tratamiento, agrupando los extremos (categorías completamente insatisfecho y muy satisfecho, así como completamente satisfecho y muy satisfecho) para facilitar su lectura. El porcentaje de pacientes satisfechos con el tratamiento recibido (incluyendo "estoy algo satisfecho", "estoy muy satisfecho" y "estoy completamente satisfecho, no podría ser mejor") aumenta del 47,7% en la visita correspondiente al final del primer período de estudio al 81,1% tras la administración de rofecoxib (fig. 1). El porcentaje de médicos satisfechos con el tratamiento prescrito aumenta del 50% en la visita tras los primeros 3 meses de tratamiento con AINE al 83,9% tras la administración de rofecoxib. El 64% de los pacientes y el 63% de los médicos presentan un aumento en el nivel de satisfacción tras la inclusión de rofecoxib en la pauta terapéutica.

Valoración del estado de salud global

En la figura 2 se exponen los datos relativos a la valoración del estado de salud global del paciente: en la visita inicial, el 21,2% de los pacientes y el 26,7% de los médicos opinan que el estado de salud de los pacientes es bueno o muy bueno. Tras la inclusión de rofecoxib, este porcentaje aumenta al 51,7 y el 59%, respectivamente.

Cumplimiento del tratamiento

La valoración del cumplimiento se establece mediante la suma de las puntuaciones de seis preguntas que valoran si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica de su enfermedad. La valoración puede oscilar entre 0 (cumplimiento perfecto) y 70 (total incumplimiento). La mediana de puntuación obtenida en los tres primeros meses del estudio fue de 12 (RIC, 4-22) y tras la inclusión de rofecoxib fue de 8 (RIC, 1,5-16,5). Se observa una mejoría estadísticamente significativa del cumplimiento terapéutico ($p < 0,001$) cuando se prescribe rofecoxib.

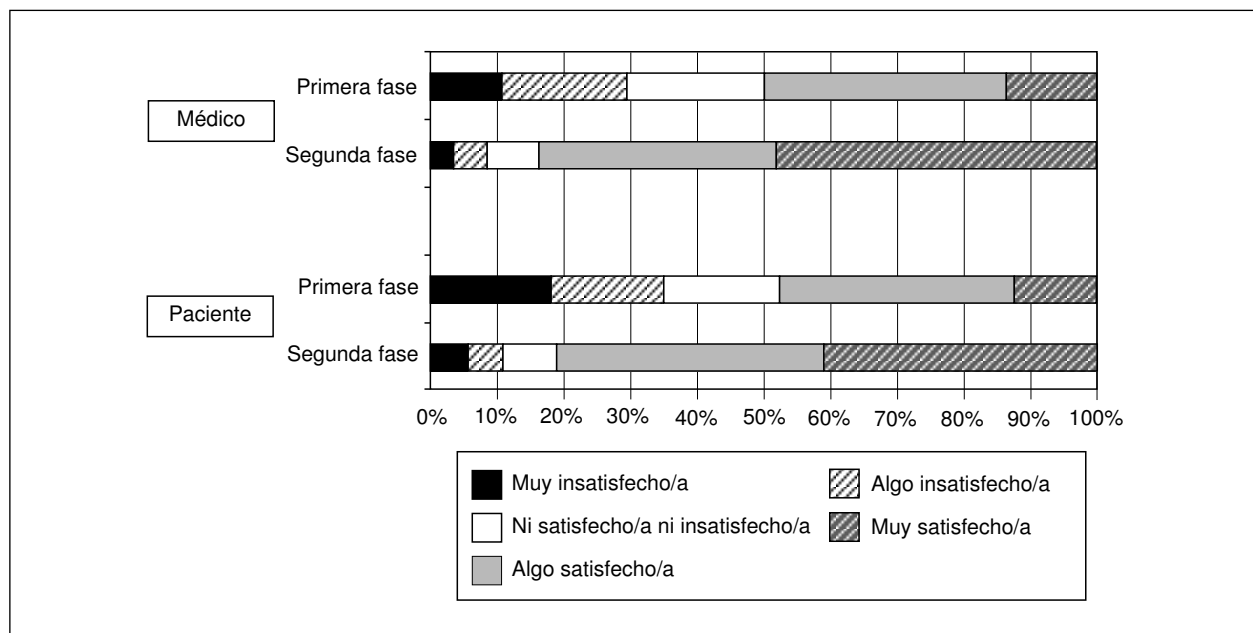


Figura 1. Grado de satisfacción de los médicos y pacientes con el tratamiento para la artrosis recibido en las dos fases del estudio.

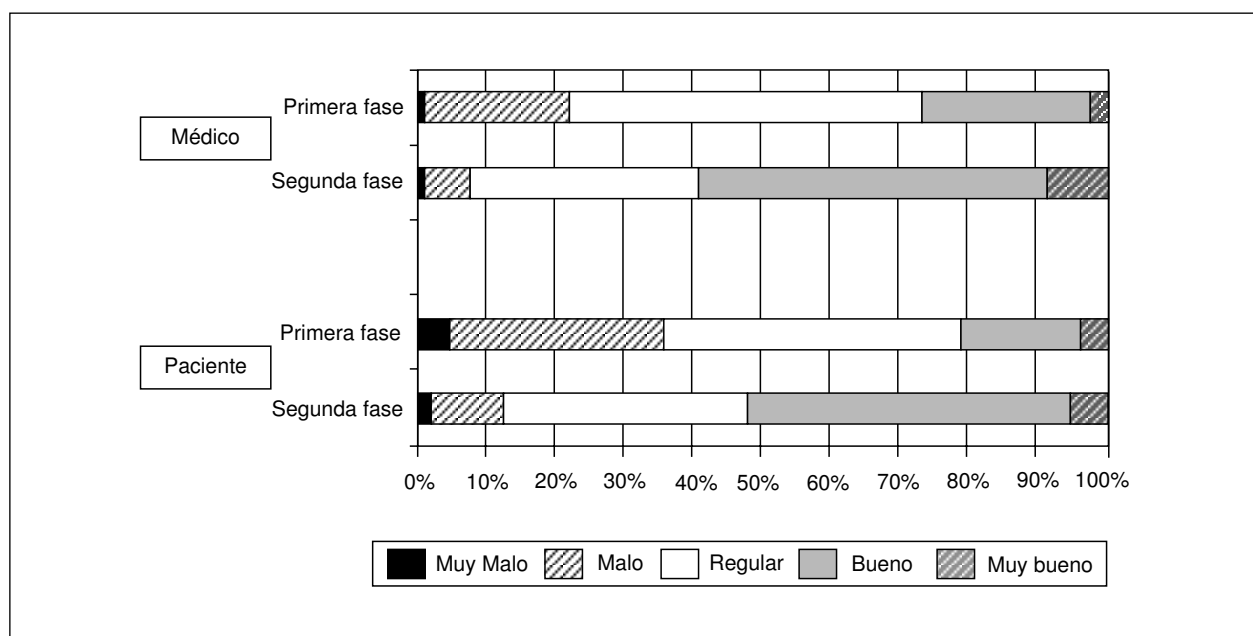


Figura 2. Valoración del estado de salud global del paciente en las dos fases del estudio. Datos de los pacientes y de los médicos prescriptores.

Cuestionario WOMAC

En la tabla 5 se exponen los resultados del cuestionario WOMAC, correspondientes a 417 pacientes que presentaban artrosis de rodilla o cadera. Tras la inclusión de rofecoxib en la pauta terapéutica, se observa una mejora estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en las tres dimensiones del cuestionario: dolor, rigidez y capacidad funcional. La escala

que presenta una mayor respuesta es la de dolor (SRM, 0,87), seguida por la de capacidad funcional (SRM, 0,84).

Discusión

Conocer el grado de satisfacción obtenido con los fármacos más comúnmente utilizados para el con-

TABLA 5. Resultados del cuestionario WOMAC para artrosis de rodilla y cadera (n = 417)

Dimensiones WOMAC (rango de puntuaciones)	Primera fase			Segunda fase			p (*)	SRM
	Mediana	Rango	RIC	Mediana	Rango	RIC		
Dolor (0-20)	8	0-19	6-10	6	0-18	4-7	0,001	0,87
Rigidez (0-8)	3	0-8	2-4	2	0-8	2-3	0,001	0,72
Capacidad funcional (0-68)	30	6-66	23-38	24	0-66	16-31	0,001	0,84

RIC: recorrido intercuartílico; SRM: *standardised response mean* (respuesta media estandarizada). *Prueba de los rangos con signos de Wilcoxon.

trol del dolor y la discapacidad en la artrosis fue el objetivo principal de nuestro estudio, cuyos resultados indican que rofecoxib presenta un perfil de aceptación por pacientes y médicos muy favorable. Más del 80% de los pacientes refiere encontrarse satisfecho con la introducción del fármaco al final del período de estudio frente a un 48% que lo estaba al inicio. Estos valores son similares a los obtenidos en la encuesta de satisfacción realizada a los médicos que efectuaron el seguimiento: un 84% refería estar satisfecho con la introducción de rofecoxib frente a un 50% en la visita inicial. Los hallazgos descritos son consistentes con los resultados de otros parámetros que analizan la eficacia y tolerabilidad de rofecoxib: el estado de salud global mejora claramente, tanto desde la perspectiva del médico como desde la del paciente, con valores que pasan del 27 y el 21% iniciales, respectivamente, al 59 y el 52% al final del período de observación. Las puntuaciones del cuestionario WOMAC se reducen, con diferencias entre el estado basal y el del final del estudio estadísticamente significativas en la valoración global y en cada una de sus dimensiones (dolor, rigidez y actividades cotidianas).

La población estudiada es superponible a la que habitualmente es atendida en las consultas de atención primaria y especializada. Un 75% de los pacientes era mayor de 60 años y la rodilla es la articulación que con mayor frecuencia genera la prescripción de un AINE. En este sentido, nuestros datos coinciden con los observados en el estudio EPISER²⁵, en el que la artrosis sintomática de manos es menos frecuente que la de rodilla, a pesar de que globalmente (incluyendo las formas asintomáticas) es mucho más prevalente. El 42% de los pacientes presentaba algún proceso cardiovascular, y la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente. A pesar de ello, se mantuvieron los mismos valores de seguridad extradigestiva, tanto en los que siguieron tratamiento con AINE como tras la introducción de rofecoxib.

Recientemente, en un metaanálisis²⁶ que incluyó los datos de más de 28.000 pacientes procedentes de 23 estudios que representaban más de 14.000 pacientes-años de riesgo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de episodios trombóticos cardiovasculares en los pacientes tratados con rofecoxib y los tratados con AINE con bajo

poder antiagregante (diclofenaco, nabumetona e ibuprofeno), mientras que existía una ligera elevación del riesgo frente a naproxeno (1,69; IC del 95%, 1,07-2,69), un fármaco con una capacidad de inhibición de la agregación plaquetaria similar a la aspirina. En nuestro estudio no hemos recogido diferencias entre las dos fases, y por tanto, entre rofecoxib y los AINE comparadores, en cuanto a seguridad extradigestiva.

A pesar de la amplia variedad de AINE utilizados, casi las tres cuartas partes de los pacientes fueron tratados con uno de los siguientes fármacos: diclofenaco (29,1%), piroxicam (13,2%), aceclofenaco (10,7%), ibuprofeno (10,6%) y meloxicam (8,9%). Es destacable el hecho de que un 3% de los pacientes son tratados con más de un AINE, cuando es sobradamente conocido y existen recomendaciones explícitas desde hace muchos años que indican que tal asociación no es aconsejable debido a que se produce un notable incremento de la toxicidad gastrointestinal sin aumento paralelo de la eficacia. Otro hallazgo destacable es que los AINE de vida media más corta son utilizados en dosis muy inferiores al techo recomendado para el tratamiento de la artrosis (en el caso del ibuprofeno, menos del 15% se trata con dosis de 2,4 g/día), mientras que los AINE de vida media más larga suelen prescribirse a dosis plenas (un 91% en el caso del piroxicam). Estos datos podrían explicar, al menos en parte, los hallazgos de los estudios observacionales de casos y controles, en los que mientras piroxicam presentaba los mayores riesgos relativos de toxicidad gastrointestinal grave, ibuprofeno aparece de manera constante en los valores inferiores de la tabla de riesgo comparativo. Cuando se analizan los efectos de los AINE a dosis equivalentes, estas diferencias en su toxicidad desaparecen casi por completo, quedando un gradiente diferencial que puede ser atribuido a sus diferentes perfiles de selectividad frente a las dos ciclooxigenasas.

La tolerabilidad y los efectos adversos gastrointestinales de los AINE son una de las razones principales que más limitan su prescripción. En un intento de incrementar los valores de tolerabilidad, se suele recurrir a la utilización de dosis subóptimas o bien la asociación de AINE y analgésicos, como se demuestra en el presente estudio. Estas alternati-

vas, de eficacia clínica no demostrada, suelen ser también la causa más frecuente de falta de cumplimiento terapéutico en la artrosis, sobre todo en su utilización a largo plazo. Además, los efectos adversos gastrointestinales son motivo de coprescripción de fármacos que encarecen el coste global del tratamiento en valores que han sido estimados en 0,66 por unidad de coste. En el presente estudio, el 48% de los pacientes estaba utilizando un fármaco gastrointestinal asociado al AINE, la mayor parte indicado como gastroprotector (36,5%). Este porcentaje se redujo al 16,2% tras la introducción de rofecoxib. Un dato interesante es el porcentaje de pacientes en los que la indicación de estos fármacos era el tratamiento de los síntomas: el 8,2% inicial se transformó en un 3% al final, lo que es un indicador indirecto de que rofecoxib presentaba un mejor perfil de tolerabilidad. Cuando se analizan los datos teniendo en cuenta el grado de participación de cada fármaco en la producción del efecto adverso, observamos que la reducción en la incidencia de EAGI era del 67,8%, con un riesgo relativo de sufrir un EAGI de los AINE frente a rofecoxib de 2,23 (IC del 95%, 1,37-3,63). Estos resultados son consistentes con los hallazgos publicados en los ensayos clínicos, en los que se observó una reducción marcada de la incidencia de úlcera sintomática y de complicaciones de la misma.

El estudio VICOXX es el primero de estas características que se realiza en un entorno de atención primaria en España. Existe otro²⁷, realizado en Bélgica, con un diseño similar al nuestro, pero que abarcaba además el entorno de atención especializada (EVA survey), en el que las puntuaciones de satisfacción con rofecoxib obtenidas oscilaron entre el 73 y el 84%, según procedieran los pacientes del medio especializado o de atención primaria, respectivamente. Estas preferencias se producían tanto en los pacientes sin tratamiento con AINE previos como en los que eran cambiados a rofecoxib. El 21% de los pacientes recibía medicación gastroprotectora, lo que indica un número muy inferior al que se obtuvo en nuestros pacientes al inicio y que se puede atribuir a patrones diferentes de práctica clínica.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que es preciso señalar. Al tener un diseño no experimental cuya finalidad se limita a observar la realidad asistencial en atención primaria, pueden aparecer sesgos en la selección de pacientes. De esta forma, existe la posibilidad de que se incluya con más frecuencia a los pacientes con mayor grado de insatisfacción con el tratamiento recibido previamente y, como consecuencia de ello, con una posible tendencia a presentar un mayor grado de satisfacción con el cambio a rofecoxib. No obstante, estas tendencias tienden a minimizarse, ya que los pacientes actúan como sus propios controles y se evalúan las variables finales antes y después del cambio de la pauta terapéutica. A pesar del posible

sesgo de medición de este tipo de estudios, el control de múltiples variables, la monitorización directa del estudio y la amplia muestra analizada confieren validez a los resultados porque nos acercan más a la realidad asistencial. Aunque los estudios experimentales son imprescindibles antes de la comercialización de un fármaco para evaluar la eficacia y son los que mejor determinan la relación causa-efecto, sus resultados son difícilmente generalizables, porque las condiciones de realización y los criterios de selección de los sujetos incluidos en el estudio son muy estrictos y limitan la validez externa de los resultados. Por ello es necesario realizar estudios de efectividad, en condiciones de práctica clínica habitual y que incluyan un grupo heterogéneo de pacientes más representativos de la población real a la que va dirigida la intervención. Además, hay que tener en cuenta que, especialmente en la investigación en atención primaria, es imposible diseñar un estudio absolutamente libre de sesgos, y la rigidez en el diseño puede conducir a la imposibilidad de su realización.

Como conclusión, nuestro estudio, realizado en una muestra de pacientes obtenida del entorno habitual que acude a los centros de atención primaria españoles, demuestra que el grado de satisfacción con los AINE utilizados para el tratamiento de la artrosis es excesivamente bajo, tanto en lo que se refiere a eficacia como a tolerabilidad. Además, es muy frecuente la coprescripción de medicación gastroprotectora, con frecuencia sin indicación ajustada a las recomendaciones, lo que eleva el consumo inapropiado de recursos de manera muy acusada. En los pacientes con artrosis sintomática, la introducción de rofecoxib se asocia con una significativa elevación de los grados de satisfacción de pacientes y médicos sobre los parámetros relacionados con su eficacia y seguridad digestiva, a la vez que reduce marcadamente la utilización de medicación profiláctica de efectos adversos gastrointestinales, hechos que, tomados en su conjunto, deberán tenerse en cuenta al analizar el coste comparativo de las diferentes intervenciones terapéuticas.

Grupo de estudio VICOXX, en orden alfabético:

Abanto A, Adán FM, Aiarzaguena JM, Ajuria Gogascoa S, Alcalá MD, Alonso JF, Alonso R, Alonso RF, Antón E, Antón J, Arias F, Arranz A, Avellanedo P, Barroeta L, Barrón TFJ, Benavent J, Bernal A, Blanco JA, Bláñez I, Borge M, Borrego A, Bravo JC, Cabrera P, Campos FJ, Cánovas JJ, Carbonero A, Casado JJ, Casas I, Cascón A, Celotli B, Codes MJ, Compaire V, Culebras A, Cuñarro PR, de la Cruz M, de la Figuera E, del Río FJ, Díaz MA, Domínguez A, Domínguez F, Escobar CJ, Fernández A, Fernández A, Fernández C, Fernández E, Fernández EF, Fernández MS, Ferriols J, Fransi L, Frías X, Gago C, García E, García J, García L, García S, García T, García-Galbis JA, Gavagnach M, Gea P, Gil MF, Gó-

mez A, Gómez JE, Gómez N, Gómez-Calcerrada D, González B, González F, González M, Granja Y, Grilo A, Gutiérrez A, Gutiérrez A, Hazaña MP, Fernández J, Irizar JM, Iza F, Izco V, Jaudenes ML, Larrañaga F, Leal T, Luque JM, Llordés M, Marín A, Mariño P, Marmesat F, Márquez E, Martínez FJ, Martínez J, Martínez JJ, Martínez JL, Martínez JM, Mateos CJ, Méndez MJ, Merino AM, Montii JA, Montoya P, Mora C, Moreno MA, Mur MT, Murciano J, Nieto M, Nova J, Orive JM, Orriach P, Pazos R, Pedrero JE, Peiro R, Perea MC, Pereira A, Pérez JA, Pidal B, Pintado H, Poyatos FM, Pujol M, Rabell MV, Recio M, Recio MJ, Rico F, Rivera I, Rodríguez-Arbolea L, Rodríguez A, Rodríguez Z, Romero A, Sala MC, San Marcos J, Sánchez M, Santiago JE, Santiago L, Santos E, Sayago JJ, Sebastián L, Sebastián R, Serrano A, Sierra I, Simal C, Torres MJ, Tournal E, Troitino MT, Turégano M, Ucha J, Uribe L, Valpuesta Y, Vázquez I, Vergara J, Zambrana J, Zorita-Viota LM.

Bibliografía

1. Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
3. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J, et al. Cox-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double-blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000;47:527-32.
4. Hunt RH, Bowen B, Mortensen ER, Simon TJ, James C, Cagliola A, et al. A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am J Med* 2000;109:201-6.
5. Lanza F, Rack MF, Simon T, Quan H, Bolognese JA, Hoover ME, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:761-7.
6. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
7. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
8. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seinderberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. Results of a one-year, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:978-87.
9. Ehrlich EE, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, et al. for the rofecoxib osteoarthritis pilot study group. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week, double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J Rheumatol* 1999;26:2438-47.
10. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH Jr, Geenwall M, DeTora L, Zeng Q, et al. for the Phase III Rofecoxib Geriatric Study Group. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2001;13:112-21.
11. Fosslien E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. *Ann Clin Lab Sci* 1998;28:67-81.
12. Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase inhibitor rofecoxib compared with non-selective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
13. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
14. Day R, Morrison B, Luza A, Castañeda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:1781-7.
15. De Pouvoirville G. The economic consequences of NSAID-induced gastropathy: the French context. *Scand J Rheum* 1992;96(Suppl):49-53.
16. Knill-Jones RJ. The economic consequences of NSAID-induced gastropathy in the United Kingdom and commentary on the article by G. de Pouvoirville. *Scand J Rheum* 1992;96(Suppl):59-62.
17. Johnson RE, Hombrook MC, Hooker RS, Woodson GT, Schneidman R. Analysis of the costs of NSAID-associated gastropathy: experience in a US health maintenance organization. *Pharmacoeconomics* 1997;12:76-88.
18. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum* 2000;43:917-24.
19. Moore RA, Phillips CJ. Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ* 1999;2:45-55.
20. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85:169-82.
21. Wolfe NM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of NSAID. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
22. Lanas A, Arroyo MT. Efectos secundarios gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE. ¡Qué caros! En: Actualizaciones en Gastroenterología: prevención de la gastropatía por AINE. Barcelona: Prous Science, 2000; p. 67-76.
23. Dolce JJ, Crisp C, Manzella B, Richards JM, Hardin M, Bailey WC. Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:837-41.
24. Battle Gualda E, Esteve Vives J, Piera Riera MC, Hargreaves R, Cutts J. Traducción y adaptación del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:38-45.
25. Carmona L. Artrosis. En: Estudio EPISER. Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid, 2001; p. 61-75.
26. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of Rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
27. Steinfeld S, Poriau S. Patient and physician satisfaction with rofecoxib in osteoarthritis: results of the EVA survey. *Cur Med Res Opin* 2001;17:1-7.