



Gaceta Bibliográfica de Atención Primaria

IX

www.cap.semfi.com/Sesbib/Indice.htm

LA VARICELA EN VACUNADOS SANOS PUEDE SER TAN CONTAGIOSA PARA LOS SUSCEPTIBLES COMO LA VARICELA EN NO VACUNADOS

Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347(24):1909-1915.

Pregunta clínica: ¿Cuál es la efectividad de la vacuna de la varicela y cuáles son los factores asociados a la misma?

Antecedentes: Desde la aprobación para su uso en EE.UU., en 1995, se han publicado varios estudios que apoyan la efectividad de la vacuna de la varicela (vacuna constituida por virus vivos atenuados de varicela zóster [VZV] de la cepa Oka)(1), con resultados similares a los obtenidos en la fase anterior a su aprobación(2), con una efectividad del 95% al 100% para varicela moderada y algo inferior, del 71 al 100%, para varicela con independencia del grado de severidad. Con posterioridad se han realizado observaciones que apuntan a que las hospitalizaciones por causas relacionadas con la varicela han disminuido en EE.UU. en un 80%(3). Por otra parte, es conocida la aparición de casos de varicela de moderados a leves en vacunados, con una frecuencia cercana al 5% anual(4;5).

Población estudiada y ámbito del estudio: Niños escolarizados en una guardería de una comunidad de 4500 habitantes, de New Hampshire, EEUU, entre el 1 de diciembre de 2000 y el 11 de enero de 2001.

Diseño del estudio y validez: Estudio de un brote de varicela. La enfermedad fue definida como leve (menos de 50 lesiones y sin complicaciones); moderada (de 51 a 500 lesiones) y severa (más de 500 lesiones o la aparición de alguna complicación, tal como neumonitis varicelosa, encefalitis, fiebre (> 38,5°C) durante cinco días, ingreso hospitalario o fallecimiento).

Se realizaron determinaciones de IgG mediante ELISA y micrométodos en los niños sin antecedentes de varicela o de vacunación, se determinó la cepa de virus (salvaje o vacunal) en los casos vacunados. Se obtuvo información sobre la vacuna administrada y su conservación.

La efectividad de la vacuna para evitar un caso se estimó a partir de los sujetos mayores de 12 meses, sin antecedentes de varicela natural.

Efectos más importantes (resultados) medidos: Efectividad de la vacuna. Factores asociados a fallos de la vacunación.

Resultados principales: El rango de edad de los 88 niños escolarizados más de una semana durante el período de interés fue de 6 meses a 8,9 años (mediana 4,1 años). El porcentaje de vacunados entre los mayores de 12 meses fue del 73,1% (49 de 67).

Se observaron casos de varicela en 25 de los 88 niños. El caso índice fue un niño sano, vacunado tres años antes, y que transmitió la enfermedad al 50% de sus compañeros de clase sin antecedentes de varicela, dando lugar a 15 casos secundarios: 11 de 24 entre los vacunados (45,8%) y 4 de 7 entre los no vacunados susceptibles (57,1%).

La efectividad de la vacuna fue del 44% (IC95% de 6,9 a 66,3%) para evitar cualquier tipo de varicela y del 86% (IC95% de 38,7 a 96,8%) para evitar enfermedad moderada o severa.

Los niños vacunados tres o más años antes del inicio del brote soportaron un mayor riesgo de fallo vacunal que los vacunados más recientemente (RR de 2,6; IC95% de 1,3 a 5,3%).

Conflictos de interés: Inexistente.

Recomendaciones para la práctica

Conclusión: En este brote la vacuna protegió de forma insuficiente frente a la varicela. La varicela en vacunados sanos puede ser tan contagiosa para los susceptibles como la varicela en no vacunados.

Comentario: Los resultados de la efectividad vacunal en este brote son desalentadores ya que estudios observacionales anteriores habían confirmado la efectividad de la vacuna en los ensayos pre licencia.

Aunque ya era conocido que el porcentaje de fallos de la vacuna de la varicela era substancial (alrededor del 13 al 15% de vacunados), la peor noticia de este estudio es que no será posible garantizar que un vacunado no pueda transmitir la enfermedad a un susceptible o a otro vacunado, con lo que será imposible el control de la enfermedad, tanto casos aislados, como brotes, con la estrategia de vacunación actual.

El fallo vacunal puede ser de origen primario (la vacuna no estimula una respuesta inmunitaria) o secundario (la inmunidad desaparece con el tiempo). Varios factores explican un fallo primario de la vacuna de la varicela: el primero es un almacenamiento y manejo inadecuado de la vacuna (en este estudio no se pudo demostrar que esta fuese la explicación de la efectividad observada); se ha descrito la historia de asma; la edad de menos de 14 meses y un intervalo de menos de 30 días entre la administración de la vacuna triple vírica y la vacuna de la varicela, aunque su administración simultánea, en lugares separados, no se ha asociado a menor inmunogenicidad (tampoco estos tres últimos supuestos explican los hallazgos).

La observación de que el tiempo desde la vacunación se asoció a un mayor riesgo de infección estaría a favor de un fallo secundario. La solución, de ser esta la causa de la protección insuficiente observada, sería el cambio de las recomendaciones actuales de una sola dosis en menores de 13 años y recomendar la administración, tal como ya se hace con la triple vírica, de dos dosis de vacuna. ¿Habrá que añadir la vacunación de los adolescentes y adultos jóvenes susceptibles y la dosis de recuerdo a intervalos regulares (de 10 a quince años) para los adultos?

Los resultados del estudio brote apoyan la impresión de que esta vacuna abre más que cierra la historia de nuestra relación con el virus de la varicela(6). (JPB)

Referencias

- (1) Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002;186:102-105.
- (2) Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991;9:643-647.
- (3) Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611.
- (4) White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand CS, Isganitis KL, Patterson CM et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:19-23.
- (5) Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1041-1046.

(6) Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-2507.

COSTE DE LA DIABETES TIPO 2 EN ESPAÑA

Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002;16:511-20.

Pregunta clínica: ¿Cuál es el coste de la atención sanitaria al paciente diabético tipo 2?

Antecedentes: La diabetes tipo 2 (DM2) supone el 90% de todos los diabéticos con una prevalencia de aproximadamente el 3%. Durante su evolución aparecen complicaciones crónicas que son las responsables de una elevada proporción de los gastos generados por esta enfermedad.

El estudio CODE-2 nació como una iniciativa a escala europea para estimar los costes de la DM2 en el continente teniendo en cuenta los costes independientemente de quién o qué institución los soporta. Se llevó a cabo en 8 países europeos (Reino Unido, Alemania, España, Italia, Francia, Suecia, Países Bajos y Bélgica).

En este trabajo se presentan los datos del estudio CODE-2 en España con el objetivo de estimar el coste de la atención a los DM2 atendidos en el ámbito de la atención primaria.

Población estudiada y ámbito del estudio: 1004 pacientes (561 mujeres DM2) de 29 centros de atención primaria de toda España con una media de edad de 67,42 años y una media de evolución de la enfermedad de 10,7 años.

Diseño del estudio y validez: Estudio de análisis económico. Recogida retrospectiva del consumo de recursos a partir de la historia clínica y la entrevista personal de una muestra de pacientes seleccionados por muestreo aleatorio simple a partir del registro de diabéticos de cada centro. Al analizar los gastos se definieron los tipos de costes en directos (directamente relacionados con consumo de servicios sanitarios), indirectos (pérdidas de productividad por faltar al trabajo o de los familiares que tienen que atenderlos) e intangibles (relacionados con la calidad de vida y grado de sufrimiento del paciente).

Se pasó un cuestionario de salud EQ-5D y la EVA.

Efectos más importantes medidos: Prevalencia de complicaciones y coste anual sanitario por paciente sin complicaciones, con complicaciones macro, microvasculares o ambas. Calidad de vida de los DM2 y el grado de asociación con complicaciones.

Resultados principales: El 50,9% no presentaba complicaciones, el 17,7% sólo macrovasculares, el 19,5% sólo microvasculares y el 11,9% ambas.

El coste anual sanitario por paciente fue de 1305,15 euros. De este coste el 28,6% (373,27 euros) estaba relacionado directamente con el control de la diabetes, el 30,51% (398,20 euros) con sus complicaciones y el 40,89% (533,68 euros) no estaba relacionado.

El coste medio de un paciente sin complicaciones fue de 883 euros frente a 1403 de uno con complicaciones microvasculares, 2022 cuando existían complicaciones macrovasculares y 2133 cuando coexistían ambas.

El coste hospitalario supuso el 32% (417 euros) del gasto total, debido fundamentalmente a ingresos en planta de una duración media de 9,7 días, y una media de 1,2 hospitalizaciones por paciente.

El coste farmacéutico se incrementó fundamentalmente por los medicamentos cardiovascular (32,7% del gasto farmacéutico y 14% del total). El gasto por consumo de antidiabéticos orales supuso un 22% del gasto farmacéutico y un 9,3% del coste sanitario total. El gasto en antidiabéticos oral es muy similar al de insulinas.

En los test de calidad de vida se obtuvo una media en EQ-5D de 0,684 y en EVA de 61,72. Se valoró mejor en los varones (0,78) que en las mujeres (0,61) con el EQ-5D y 65,84 frente a 58,43 respectivamente con la EVA. Se observó disminución de la calidad de vida al aumentar la edad: 67,94 en pacientes hasta 49 años y 59,67 en los mayores de 70. Así mismo, valoran peor su calidad de vida los pacientes tratados con insulina. Y, se observa una asociación entre la presencia de complicaciones con peor calidad de vida EVA de 64,46 en pacientes sin complicaciones frente a 53,38 en pacientes con complicaciones micro y macrovasculares.

Conflictos de interés: Financiación de Glaxo-SmithKline.

Recomendaciones en la práctica

Conclusión: El coste del tratamiento de la DM2 y sus complicaciones es elevado. Por lo que mejorar su control y evitar complicaciones podría no sólo alargar la supervivencia, sino aumentar la calidad de vida y reducir los costes asociados.

Comentario: El estudio económico de la DM2 tiene gran utilidad para conocer el impacto que dicha enfermedad tiene para la colectividad y evaluar la capacidad de las distintas estrategias terapéuticas, así como de seguimiento y control.

Los autores advierten que el hecho de que los pacientes procedan del ámbito de la atención primaria puede introducir un sesgo si se compara con el ámbito hospitalario, puesto que allí se atienden complicaciones y patologías más graves que requieren atención especializada, lo cual elevaría el coste de la enfermedad. (GRM)

Referencias

- (1) Clua Espuny JL, Puig Junoy J, Queral Tomás ML, Palau Galindo A. Análisis coste-efectividad de la automonitorización de la glucosa sanguínea en diabéticos tipo 2. *Gac Sanit* 2000;14:442-8.
- (2) Badía X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del Euro-Qol: descripción y sus aplicaciones. Escala Europea de Calidad. *Med Clin (Barc)* 1999;112:79.
- (3) Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, et al. Kosten des typ-2-diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2 Studie. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:585-9.
- (4) Henriksson F, Agardh CD, Berne C, et al. Direct medical cost for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000;248:387-96.

LOS ESTUDIOS FINANCIADOS POR LA COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS OBTIENEN RESULTADOS FAVORABLES CON MAYOR FRECUENCIA QUE LOS ESTUDIOS QUE OBTIENEN FINANCIACIÓN DE OTRAS FUENTES

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1176.

Pregunta: Los estudios sobre fármacos subvencionados por la industria farmacéutica, ¿obtienen resultados más favorables para el medicamento estudiado que los patrocinados por otras instituciones?

¿Es diferente la metodología utilizada en ambos tipos de estudios?

Antecedentes: La industria farmacéutica subvenciona un número creciente de ensayos clínicos en distintos estadios, influyendo los resultados de los mismos en la práctica diaria de los médicos (1). Los resultados poco favorables a la empresa patrocinadora (ensayos clínicos que demuestran que el fármaco estudiado es menos efectivo o menos seguro que aquel con el que se comparan para tratar una misma enfermedad) pueden suponer un considerable riesgo económico para la compañía financiadora, por lo que la presión para obtener resultados positivos puede acarrear sesgos en el diseño de los trabajos y en la presentación de los resultados (2).

Población a estudio y ámbito: Se analizaron 30 estudios que comparaban trabajos de investigación subvencionados por la industria farmacéutica en cuanto a resultados y calidad metodológica con estudios con otras fuentes de financiación.

Diseño del estudio y validez

Revisión sistemática con meta-análisis: Se realizó una búsqueda en Medline desde Enero de 1966 hasta Diciembre de 2002, Embase desde Enero de 1980 a Diciembre de 2002, también se revisaron las referencias de cada uno de los artículos, se lanzaron mensajes buscando estos artículos en grupos de discusión de internet y se contactó con expertos. En el caso en que los resultados de los estudios estaban incompletos se contactó con los autores de los mismos. La búsqueda fue realizada por uno de los autores, la selección y resumen de los mismos los realizaron los tres autores del estudio resolviendo los desacuerdos mediante consenso.

Resultados: Los estudios subvencionados por la industria tenían menor probabilidad de ser publicados que los que obtenían recursos de otras fuentes. Los estudios subvencionados por las compañías farmacéuticas obtenían resultados que favorecían con mayor probabilidad a los patrocinadores que aquellos con otros patrocinadores (OR 4,05 con IC 95% de 2,98 a 5,51; en 18 comparaciones). En ninguno de los trece estudios en los que se comparó la calidad metodológica se observó que los estudios financiados por la industria fueran de calidad inferior.

Conflictos de interés: No se detectan.

Recomendaciones en la práctica

Conclusión: Existen sesgos sistemáticos que favorecen los productos elaborados por las compañías que financian los estudios. La explicación podría incluir la selección inadecuada del producto con el que comparar la sustancia estudiada y el sesgo de publicación.

Comentarios: Los autores proponen cuatro posibles explicaciones a los resultados del estudio: en primer lugar las compañías farmacéuticas pueden financiar de forma selectiva los estudios en los que claramente el fármaco estudiado se suponga eficaz, los datos del estudio, sin embargo, indican que los autores no podían predecir sus resultados. En segundo lugar los resultados positivos podían ser consecuencia de la mala calidad metodológica, lo que no confirman los resultados. En tercer lugar podrían deberse a una comparación inadecuada en los ensayos clínicos: en muchos casos las dosis del medicamento estudiado y de aquel con el que se compara no son equivalentes siendo las dosis más altas las del producto financiado por la industria. Finalmente los resultados del estudio parecen señalar la existencia de un sesgo de publicación, no siendo publicados, quizás, aquellos estudios con resultados negativos, presentándose más bien a simposios o congresos.

La industria farmacéutica proporciona a los médicos gran parte de su formación influyendo esta en sus decisiones prescriptivas. Los médicos deberíamos ser conscientes del sesgo que la industria imprime a nuestra actividad planteando seriamente una redefinición de la financiación de las mismas (no digo ya de los regalos, comidas, viajes, etc) implicando a la administración y demás instituciones. (VCG)

Referencias

- (1) Wyatt J. Use and sources of medical knowledge. *Lancet* 1991; 338: 1368-73.
- (2) Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Tech Assess Health Care* 1996; 12: 209-37.

EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE CANNABIS Y EL DESARROLLO DE ESQUIZOFRENIA, PERO LA CONSIDERACIÓN DE ÉSTE COMO FACTOR DE RIESGO ES CONTROVERTIDA

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002 (7374); 325: 1199-1203.

Pregunta clínica: ¿Existe alguna asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia?

Antecedentes: El Cannabis es una planta que se consume habitualmente fumada con fines recreativos, tanto sus inflorescencias secas (marihuana), como la resina más o menos adulterada de la planta hembra (hashish). El THC (su principal principio activo) se sintetiza químicamente o es extraído de la planta y tiene aprobado el uso medicinal para distintas indicaciones en algunos países europeos y en algunos estados norteamericanos. Un metaanálisis reciente demostró la eficacia en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia (1) de una preparación con cápsulas de THC via oral.

A pesar de que su efecto agudo parece producir en ocasiones una psicosis tóxica, la relación de su consumo crónico con la aparición de enfermedad psicótica no está establecida.

En la misma cohorte sueca que el estudio que nos ocupa, pero con un seguimiento de sólo 15 años, un estudio de 1987 (2) obtuvo unos resultados que parecían indicar una relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia, pero se le atribuyeron dificultades en la interpretación de la relación, ya que no se tuvieron en cuenta

posibles efectos de confusión, como el consumo de otras drogas –anfetaminas, por ejemplo–, la existencia de una personalidad premórbida previa, o la linealidad de la asociación –si consumían cannabis previo al desarrollo de la enfermedad o precisamente porque eran esquizofrénicos, a modo de automedicación. Los autores del presente estudio decidieron retomar aquella misma cohorte, pero ahora con un período mayor de seguimiento (27 años) y analizar los resultados ajustando para los distintos factores de riesgo, como los rasgos de personalidad, que pudiesen actuar como factores de confusión.

Población estudiada y ámbito: 50087 personas de sexo masculino, correspondientes a > 97% de la población sueca de sexo masculino nacida durante los años 1969-1970, de 18-20 años de edad, captados en el momento del reclutamiento para el servicio militar, a los que pasaba un cuestionario para documentar consumo de cannabis y otras variables.

Diseño y validez: Estudio de cohortes históricas.

Mediciones principales realizadas: Regresión logística para calcular Odds ratios e intervalos de confianza del 95% para desarrollar esquizofrenia en sujetos con historia de consumo de cannabis frente a historia de no consumo, tras ajustar por posibles variables de confusión en el modelo de regresión. Las 11 variables que se incluyeron fueron: otra enfermedad psiquiátrica personal o familiar, coeficiente intelectual, tipo de personalidad, edad de los padres, hábito tabáquico, alteraciones del comportamiento en la infancia, historia de abuso de alcohol, situación socioeconómica familiar, ocupación del padre y, por último, una variable referente a la falta de integración social, que se calculó a partir de un cuestionario donde se recogían datos sobre número de amigos íntimos, historia de relaciones con chicas (sin especificar si sexuales) y sensibilidad personal. Se estratificó a los pacientes por inicio de enfermedad, los diagnosticados de 1 a 5 años tras el reclutamiento y los diagnosticados después de 5 años.

Resultados: El cannabis se asoció con un riesgo de desarrollar esquizofrenia de manera dosis-dependiente, tanto para sujetos que habían consumido cannabis y otras drogas (OR ajustada para una tendencia lineal de mayor consumo, de 1,2, IC 1,1-1,4, p<001) como para cannabis sólo (OR 1,3, IC 1,1-1,5, p<0015). La OR ajustada para el consumo de cannabis en más de 50 ocasiones fue la mayor: 6,7 (2,1- 21,7). Tras ajustar por cada una de las variables se mantuvo una asociación significativa, incluso para el consumo de otras sustancias (tabaco, alcohol, otras). Se obtuvieron resultados similares cuando el diagnóstico de esquizofrenia se hizo más de 5 años después del reclutamiento.

Conflictos de interés: Ninguno.

Recomendaciones

Conclusión: Los autores acaban concluyendo que el consumo de cannabis se asocia a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, y que esta asociación puede ser de causalidad, hecho que deducen de la temporalidad de la asociación: antes han fumado “porros” y después desarrollan esquizofrenia. También concluyen que, al ajustar por las 11 variables citadas, esta asociación no se explica por el uso de otras sustancias psicoactivas o por rasgos de personalidad y que por ello puede considerarse factor de riesgo de la esquizofrenia.

Comentario: Actualmente existe el debate sobre la legalización del uso médico del cannabis en algunos países, y por ello se ha aumentado la investigación con esta planta en forma de cápsulas de THC. Pero al estudiar el consumo de cannabis tal como se hace de manera recreativa, es decir, fumado, nos encontramos con varias objeciones a priori: El consumo de “canutos” (“porros” o “joints”), es más difícil de investigar debido, entre otras cosas, a la forma de administración –frecuentemente asociada a tabaco–, a la dificultad de calcular la dosis por esta vía, y al problema de la variabilidad de contenido de THC de cada cigarrillo.

También nos encontramos al estudiar la esquizofrenia, con algunas otras objeciones a priori: es una enfermedad de la que actualmente se desconoce su fisiopatología en profundidad. Esto mismo nos pasa con el funcionamiento del cannabis y sus principios activos en las neurotransmisiones cerebrales, ya que se postula la existencia de un sistema endógeno de endocannabinoides, y de receptores para los mismos, así como de una posible relación entre el aumento de actividad dopaminérgica que induce el canna-

bis en el sistema mesolímbico y el posible efecto de éste en la producción de síntomas positivos de la esquizofrenia, pero todo esto se encuentra aún en una fase de investigación muy inicial. Por todo ello, pensamos que en estas condiciones, sin una hipótesis fisiopatológica clara, con una heterogeneidad tal en el consumo, y con tantas otras variables que en esta misma cohorte podrían funcionar como variables ocultas (¿es realmente el cannabis el que se asocia a la enfermedad u otra variable asociada a su vez a su consumo, de índole más psicosocial que desconocemos?) o como sesgo debido a la falta de información en este campo (¿es lo mismo un único "porro" en la vida en un paciente con un sistema endógeno de endocannabinoides determinado, que varios "porros" al día en otro sujeto con otras características neuroquímicas?) como otras referentes al análisis (¿es un buen ajuste considerar como variable referente a la falta de integración social, la calculada sólo a partir de un cuestionario donde se recogen datos sobre número de amigos íntimos, historia de relaciones con chicas y sensibilidad personal? ¿pueden existir algunas variables asociadas específicamente a esta cohorte sueca, como la exposición a algún agente ambiental?). Todo ello nos hace rechazar, tras este estudio, que fumar cannabis pueda considerarse factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia y debemos esperar a próximas investigaciones que nos aclaren el papel de otros factores de riesgo en una enfermedad tan desconocida como la esquizofrenia y sobre el peso de esta variable concreta o de otras variables ocultas en el desarrollo de la enfermedad. (EOR)

Bibliografía

- (1) Tramèr MR, Carroll D, Campwell FA, Reynolds DJ, Moore A, Mc Quay H. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
- (2) Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987 (2):1483-6.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO QUE COMPARA EL EFECTO DE BAJAS DOSIS DE MIFEPRISTONA CON DOS PAUTAS DE TRATAMIENTO CON LEVONORGESTREL, PARA LA CONTRACEPCIÓN DE EMERGENCIA

Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *THE LANCET* 2002; 360: 1803-1810

Pregunta clínica: Resultarían igual de eficaces bajas dosis de mifepristona como el levonorgestrel, para la contracepción de emergencia.

Antecedentes: Existen estudios (1,2) que avalan la mayor efectividad y mejor tolerancia de dos dosis de 0.75mg de levonorgestrel, para la contracepción de emergencia, si se compara con la pauta clásica de Yuzpe (dos dosis de 0.1mg de etinilestradiol y 0.5mg de levonorgestrel, cada 12 horas). Esto ha llevado a que esta pauta haya sido aprobada en más de 80 países y haya ido reemplazando progresivamente a la de Yuzpe.

Por otra parte existen estudios que han valorado la efectividad de la mifepristona a distintas dosis, para este objetivo, observando que existe una evidencia de la eficacia no dosis dependiente (3).

El presente trabajo realizado por el grupo de la OMS dedicado a la búsqueda de métodos para regular la fertilidad, ha intentado valorar la eficacia de varias pautas útiles para la contracepción de emergencia.

Población estudiada y ámbito del estudio: Estudio realizado en 15 clínicas de Planiicación Familiar de 10 países, donde se asignaron de forma aleatoria 4136 mujeres con ciclos menstruales regulares que precisaran contracepción de emergencia, dentro de

las primeras 120 horas tras un coito no protegido, a recibir una de las tres pautas de tratamiento: 10mg de mifepristona, 1.5mg de levonorgestrel en dosis única, o dos dosis de 0.75mg de levonorgestrel cada 12 horas.

Diseño del estudio y validez: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego.

Efectos más importantes medidos: Se midió el riesgo relativo de quedar embarazada para cada una de las tres pautas, y la tolerancia a cada una de las pautas de tratamiento.

Resultados: Las características basales de los tres grupos eran similares. La media de edad de las mujeres era de 27 años (rango 14-52 años), con un peso medio de 56 Kg, y un 26% de ellas habían utilizado contracepción de emergencia en el pasado. Más de la mitad (60%) habían estado embarazadas con anterioridad. La mitad de las mujeres (52% [2131]) requirieron contracepción de emergencia por no haber usado método anticonceptivo alguno, un 44% (1799) tuvieron una rotura de preservativo, y un 3-4% (141) tuvieron fallos de otros métodos.

La proporción de embarazos fue de 1.5% (21/1359) para las que tomaron mifepristona, de 1.5% (20/1356) para las que tomaron una dosis única de levonorgestrel, y 1.8% (24/1356) para las que tomaron dos dosis de levonorgestrel. No se observaron diferencias significativas en la proporción de embarazos de los tres grupos ($p=0.83$). El riesgo relativo (RR) de quedar embarazada al tomar una dosis única de levonorgestrel comparado con la toma de dos dosis, era de 0.83 (IC 95% 0.46-1.50), y al comparar las dos pautas de levonorgestrel con la toma de mifepristona era de 1.05 (0.63-1.76).

Los efectos secundarios fueron leves (un 1% tuvieron vómitos) y no diferían entre los grupos. La menstruación se tuvo antes en los grupos que tomaron levonorgestrel, que con la mifepristona ($p<0.0001$).

Conflictos de interés: No se declaran.

Recomendaciones en la práctica

Conclusión: Las tres pautas estudiadas presentan similar eficacia en la contracepción de emergencia y previenen en un alto porcentaje los embarazos si se toman antes del 5º día después de un coito desprotegido. Mifepristona y levonorgestrel no presentan diferencias. Una dosis única de 1.5mg de levonorgestrel puede sustituir a la pauta con dos dosis.

Comentario: Según los resultados de este estudio, cualquiera de las tres pautas estudiadas sería igual de eficaz, y con similares efectos secundarios, para prevenir un embarazo no deseado tras un fallo contraceptivo. De todas formas en la actualidad se recomienda la pauta con dos dosis de levonorgestrel, según el documento de consenso editado por las sociedades SEGO, SEC, SemFYC, que puede consultarse en la página web de la Sociedad Española de Contracepción (4). (FJE)

Referencias bibliográficas

- (1) Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- (2) Cheng L, Gülmezoluglu AM, Ezcurra E, Van Look PFA. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 2:CD001324.
- (3) Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 697-702.
- (4) Guía de actuación en anticoncepción de emergencia. Documento de Consenso de las sociedades SEGO, SEC y SemFYC. www.sec.es

Redacción: Los trabajos que se resumen en la Gaceta han sido seleccionados por el Grupo de Bibliografía en Atención Primaria (Eina/PV), conforme a criterios predefinidos de pertinencia y validez.

Forman el Grupo Eina/PV: Vicente Cabedo García, Ana Costa Alcaraz, Alicia García Testal, Luis González Luján, Francisca Juan Espert, Estel Ortells Ros, Joan Puig-Barberà, Gloria Rabanaque Mallén y Ana Ramos Pérez.