

Trabajos Originales

¿SON LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA?

José Leal F.¹, Francisco Vargas S.¹, Cristián Taladriz R.¹

¹ Servicio de Ginecología, Hospital Parroquial de San Bernardo.

RESUMEN

Antecedentes: Una de las asociaciones más controversiales con respecto al uso de anticonceptivos orales (ACO) corresponde al eventual aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de mama. *Objetivo:* Determinar si la evidencia disponible en la actualidad apoya esta asociación. *Método:* Se analizaron cinco trabajos de un total de doce revisados, de acuerdo a los criterios y niveles de evidencia propuestos por la Universidad de Oxford. *Resultados:* Pudimos inferir que en base a la evidencia actual el uso de ACO sí se relaciona con un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama durante y una vez suspendido su uso. Sin embargo, este riesgo se iguala al de la población no usuaria a los diez años post suspensión de ACO. Esta relación sería independiente a la cantidad de años de uso de anticonceptivos, y tendría relación con la cantidad de estrógeno contenida por cada tipo particular de anticonceptivo. *Conclusión:* Serán necesarios nuevos estudios que evalúen las formulaciones más recientes de anticonceptivos cuando las usuarias alcancen la edad de mayor incidencia de cáncer de mama (40-60 años).

PALABRAS CLAVE: **Anticonceptivos orales, cáncer de mama, riesgo**

SUMMARY

Background: One of the most controversial associations regarding the use of oral contraceptives has been the possibility of increasing risk of developing breast cancer. *Objective:* To determine if the available evidence supports that association. *Methods:* We analyzed 5 articles of a total of 12 that were reviewed. We used the levels of evidence and grades of recommendation of the Oxford-Centre for Evidence-Based Medicine. *Results:* We were able to infer that, based on the available evidence, the use of oral contraceptives correlates with an elevated risk of developing breast cancer during and after ending its use. This risk equals that of the non users after 10 years post cessation of use. This association would be independent of the amount of years the contraceptives were used but would be correlated with the amount of estrogen that they contain. *Conclusion:* New studies that evaluate the new contraceptive formulations must be undergone when their users reach the age of highest incidence of breast cancer (40-60 years).

KEY WORDS: **Oral contraceptives, breast cancer, risk**

INTRODUCCIÓN

El uso de la contracepción hormonal femenina (AC) se inició a principios de los años 60 con los anticonceptivos orales de primera generación. Hasta la fecha unos 200 millones de mujeres en el

mundo la han utilizado (1). El método más utilizado es el anticonceptivo oral (ACO) combinado, que contiene estrógenos y progestágenos, que se prepara a partir de varios componentes, en distintas dosis y combinaciones. Otros tipos contienen solo progestágenos, que pueden ser orales (APO) o

inyectables (API). La dosis de esteroides sexuales ha declinado significativamente en los últimos 40 años. Antes de 1992, el componente estrogénico consistía tanto en etinilestradiol como mestranol. Actualmente, etinilestradiol es utilizado en todas las preparaciones modernas, conteniendo 35 µg o menos de estrógenos.

Las formulaciones de los ACO han evolucionado dramáticamente a través de los años (2). Actualmente las formulaciones de ACOs contienen dosis bastante menores de estrógenos; desde 150 µg en los años 60, han pasado en la actualidad a contener sólo 15 a 35 µg de etinil estradiol. Todos estos cambios han sido realizados para disminuir los riesgos de enfermedad tromboembólica asociados a su uso.

Inicialmente la mayoría de las píldoras contenían una dosis fija de estrógenos y progestágenos a lo largo del ciclo (monofásicos). Las preparaciones multifásicas (bi o trifásicas) se desarrollaron en los '80 para reducir la dosis total de progestágeno a lo largo del ciclo sin aumentar el riesgo de metrorragia.

Hace alrededor de cinco años se introdujeron los progestágenos de tercera generación para reducir los efectos androgénicos y metabólicos secundarios producidos por las formulaciones más antiguas. Los efectos secundarios principales de los ACOs se detallan en la Tabla I. Otro tipo de píldoras anticonceptivas son aquellas que contienen sólo progestágenos (*minipills*). Estas píldoras están disponibles hace alrededor de 30 años en EEUU, pero su venta sólo corresponde a un 0,2 % del total de

Tabla I

EFFECTOS NO DESEADOS Y RIESGOS DE LOS ACOs

<i>ACO combinados</i>	<i>ACO progestágenos</i>
1. Efectos generales: náuseas, mastalgia, aumento de peso, goteo intermenstrual, amenorrea, cefalea, depresión, ansiedad y disminución de la libido	1. Efectos generales: náuseas, mastalgia, cefalea, irregularidades menstruales y amenorrea
2. Disminución de fertilidad después de discontinuado su uso	
3. Trombosis venosa	
4. Hipertensión	
5. Aterogénesis e infarto	
6. Adenoma hepatocelular	
7. ¿Cáncer de mama? ¿Cáncer de ovario?	

ACO. Se utilizan en mujeres con contraindicación para utilizar ACO combinados o durante la lactancia (3).

Los ACOs producen diversos efectos colaterales en paralelo a su uso habitual. Una de las asociaciones más controversiales corresponde a la del cáncer de mama. Varios estudios epidemiológicos han analizado el efecto de los AC como eventual factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Nuestro objetivo es determinar si la evidencia disponible en la actualidad apoya esta asociación.

MÉTODO

El objetivo de esta revisión bibliográfica consiste en evaluar si el uso de ACO constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Para esto, realizamos una búsqueda en internet en diferentes bases de datos (Tufts University Libraries, EBSCO, Cochrane, PubMed y Google). Combinamos las palabras claves listadas en la Tabla II utilizando "AND" en los distintos buscadores. Esta búsqueda nos permitió encontrar treinta y ocho artículos, de los cuales seleccionamos doce. Los

Tabla II

PALABRAS UTILIZADAS EN LA BÚSQUEDA DE LOS ARTÍCULOS

Palabras clave

1. Oral contraceptives
2. Breast
3. Breast cancer
4. Risk

Tabla III

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
1. Tipo de estudio (en orden de prioridad: meta-análisis, cohortes y caso-control)	1. Análisis de la relación de terapia hormonal de reemplazo con cáncer de mama
2. Acceso al abstract y artículo completo	2. Análisis del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en usuarias de ACO que presentaban ciertas genopatías específicas (como alteraciones de BRCA-1)
3. Año de publicación posterior a 1995	
4. >5000 casos estudiados	
5. Revista de publicación según índice de impacto	

Tabla IV

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE DAÑO SEGÚN EL CEBM DE LA UNIVERSIDAD DE OXFORD (4,6)

<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Fuente</i>	<i>Grado de recomendación y fuerza de la evidencia</i>	
1a	Revisión sistemática de un ensayo controlado aleatorizado (ECA), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección	Grado A (extremadamente recomendable)	Estudios consistentes de nivel 1
1b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)		
1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación		
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	Grado B (recomendación favorable)	Estudios consistentes de nivel 2 o 3 + extrapolaciones de estudios de nivel 1
2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)		
2c	Investigación de resultados en salud.		
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		
3b	Estudios de casos y controles individuales		
4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad	Grado C (recomendación favorable pero no concluyente)	Estudios de nivel 4 + extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3
5	Opinión de experto sin evaluación crítica, basada en fisiología o investigación básica	Grado D (No se recomienda ni se desalienta)	Estudios de nivel 5 + estudios no concluyentes o malos de cualquier nivel

Tabla V

PREGUNTAS ANALIZADAS PARA CADA ESTUDIO CASO CONTROL (5)

- ¿Los grupos de pacientes estaban claramente definidos y eran similares en todo menos en la exposición al factor de riesgo o patología estudiada? (según sea estudio de cohorte o caso-control)
- ¿Se midió la exposición al factor de riesgo de la misma manera en ambos grupos?
- ¿Se realizó un seguimiento de los pacientes completo y de duración adecuada?
- ¿Los resultados satisfacen alguna de las pruebas de causalidad?
 - La exposición precede el resultado analizado
 - Existe una gradiente de respuesta dosis dependiente
 - La asociación es consistente entre los diferentes estudios
 - La asociación tiene lógica biológica
- ¿Se realizó ajuste por las diferencias en el análisis?

criterios de selección y eliminación se detallan en la Tabla III. Después de leer los 12 estudios seleccionados inicialmente, decidimos analizar 5 de ellos.

Tabla VI

PREGUNTAS UTILIZADAS PARA EL ANÁLISIS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA (7)

- ¿Es una revisión de estudios randomizados?
- Existe una sección de métodos que:
 - describa la conclusión de todos los estudios relevantes
 - evalúe la validez individual de cada estudio
- ¿Los resultados de los estudios analizados fueron consistentes entre ellos?

Los trabajos finalmente seleccionados fueron clasificados según los niveles de evidencia propuestos por el Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de la Universidad de Oxford (4-6) (Tabla IV). Para realizar lo propuesto debimos determinar la validez de los primeros cuatro estudios (estudios de cohortes o casos y controles) según los puntos que se listan en la Tabla V. La validez de la revisión sistemática publicada en *The Lancet* en el año 1996 se analizó de acuerdo a los puntos que se detallan en la Tabla VI (7). Los artículos seleccionados para análisis se enumeran en la Tabla VII, y se analizan

Tabla VII

ARTÍCULOS ANALIZADOS (8,9,10,11,12)

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27. (Cita 8).
2. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(1):65-72. (Cita 9).
3. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025-32. (Cita 10).
4. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1375-81. (Cita 11).
5. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105(6):844-50. (Cita 12).

a continuación.

Estudio 1

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27, (8). Esta es una revisión de estudios randomizados, dado que la información analizada, corresponde a los datos obtenidos por 54 estudios epidemiológicos previos, que representaban al 90% de los trabajos que estudiaban alguna relación entre ACO y cáncer de mama, independientemente si los resultados mostraban una relación positiva para ACO y cáncer de mama o no. Los estudios se seleccionaron de acuerdo al número de pacientes estudiadas que presentaron cáncer (mayor a 100 casos). Todos los estudios analizaban los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Además se excluyeron a las pacientes menores de 15 años o mayores de 90 años y aquellas pacientes con información dudosa respecto del uso de ACO. Los datos de los

diferentes estudios fueron estratificados, combinados y analizados mediante la técnica de Mantel-Haenszel. Esto permite la estratificación de los estudios para asegurar que las comparaciones se hagan entre grupos de mujeres similares y permite eliminar las variables confundentes como historia reproductiva, paridad, menarquia y antecedentes familiares de cáncer de mama. Se incluye una sección de métodos en que se describen los hallazgos de todos los estudios relevantes y se muestran los riesgos relativos encontrados para los ACO como cáncer de mama en tablas. No se describen las conclusiones individuales ya que el estudio realizado tiene como objetivo recolectar y unir la información aportada por ellos para realizar un nuevo análisis estadístico con conclusiones propias. Se analizó la validez individual de cada trabajo al momento de la selección. Los resultados individuales de cada estudio analizado no son consistentes entre ellos ya que no se seleccionaron según sus conclusiones individuales sino que según su planteamiento inicial de investigar la existencia de alguna relación entre los ACO y el cáncer de mama. Al combinar los resultados de los diferentes estudios los autores redujeron los errores debidos al azar. Además, a pesar de que la cantidad de pacientes enroladas en los diferentes estudios diferían entre ellos, ninguno de los estudios fue lo suficientemente grande como para dominar los resultados.

Conclusión: el nivel de evidencia del estudio es 2a, lo que corresponde a una recomendación grado B.

Estudio 2

Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8(1): 65-72, (9). Los sujetos seleccionados tenían entre 30-55 años. Se eliminaron del estudio a aquellas pacientes con antecedentes o con diagnóstico actual de cualquier tipo de cáncer. Como se realizaron actualizaciones bianuales de la información entregada por las pacientes, sólo permanecieron en el estudio aquellas cuyo único antecedente o factor de riesgo era el uso de ACO. Todas las pacientes, tanto usuarias de ACO como las no usuarias de ACO recibieron el mismo cuestionario. Además, se realizó una revisión del 95% de las fichas clínicas de las pacientes estudiadas. Junto con consultar respecto al uso de ACO, se analizaron otras variables como menarquia, paridad, edad del primer embarazo, antecedentes familiares de cáncer de mama, tabaco y consumo de

alcohol. El estudio se realizó entre los años 1976-1992 con un seguimiento de 1,6 millones de años/persona. Fue completo, dado que el seguimiento de las pacientes fue mayor a 5 años y el porcentaje de seguimiento fue del 90%. Los análisis del estudio se realizaron una vez completado el tiempo de exposición a los ACO, por lo que se satisface la prueba de causalidad.

Conclusión: el nivel de evidencia del estudio es 2b, lo que corresponde a una recomendación grado B.

Estudio 3

Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 346(26): 2025-32, (10). Se analizaron 5982 mujeres entre 35 a 64 años de edad diagnosticadas con cáncer de mama invasor entre 1994 y 1998. Sólo se entrevistó al 76% (4575 pacientes). Los controles se seleccionaron de manera randomizada mediante llamadas telefónicas aleatorias, con lo cual los grupos quedaron claramente definidos. De 5956 mujeres seleccionadas se entrevistaron personalmente a 4682 (79%). Un error importante de este análisis es que no se excluyeron a las mujeres que habían utilizado o estaban utilizando TRH al momento de la entrevista. Estas últimas son un 38% del grupo de casos y un 41% de las controles. Además, un 76% de los casos y 78% de los casos usaron ACO. Existe un sesgo propio del método ya que se analizan las poblaciones según presencia/ausencia de enfermedad y no por presencia/ausencia de factor de riesgo. La exposición al factor de riesgo fue medida similarmente en ambos grupos. Las pacientes fueron entrevistadas en persona para responder un cuestionario estandarizado que incluía preguntas detalladas acerca del uso previo u actual de ACO, historia reproductiva, familiar y de salud. Como se trata de un estudio caso-control no corresponde realizar un seguimiento de las pacientes. Por lo mismo, un error de este tipo de estudios es que la selección de los controles incluya pacientes que a futuro desarrollarán un cáncer de mama pero que, debido al momento de su selección, no sean detectados como casos.

Conclusión, el nivel de evidencia del estudio es 3b, lo que corresponde a una recomendación grado B.

Estudio 4

Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I,

Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(11): 1375-81, (11). Se realizó un cuestionario que consultaba por uso de ACO (alguna vez, recientemente y actualmente), su tiempo de uso, edad que fueron utilizados por primera vez y uso antes de un primer embarazo de término. Además se consultó sobre el tipo de ACO utilizados. Se excluyeron del estudio aquellas mujeres que habían utilizado anticonceptivos de depósito. La exposición al factor de riesgo se midió similarmente en ambos grupos, mediante el cuestionario señalado. El seguimiento se realizó a través del registro nacional de decesos, emigración y de cánceres que fueron creados en los años '50 en ambos países. Se estima que sus registros son casi completos por lo que su error sería despreciable. El porcentaje de mujeres que respondió el cuestionario fue de 54,5% y todas ellas fueron incluidas en el seguimiento. Se excluyeron del análisis a las mujeres que tenían algún cáncer, habían muerto o emigrado al momento del inicio del seguimiento. Por lo tanto, el porcentaje de seguimiento fue mayor a un 80% (límite considerado por el CEBM). El seguimiento terminó el 31 de diciembre de 1999, al momento de emigración, muerte o diagnóstico de cáncer primario de mama (lo que ocurriese primero). Se logró un seguimiento de más de 5 años. Los resultados satisfacen la prueba de causalidad ya que la exposición precede al resultado analizado. Además, se realizó ajuste por las diferencias en el análisis. Se estudiaron todos los posibles confundentes (edad de menarquia, edad del primer embarazo, número total de embarazos, uso de TRH, etc.) y se estudiaron por separado concluyendo que no afectaban el riesgo relativo (RR).

Conclusión: el nivel de evidencia del estudio es 2b, lo que corresponde a una recomendación grado B.

Estudio 5

Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. Int J Cancer 2003; 105(6): 844-50, (12). Este estudio se inició enviando un cuestionario vía correo a mujeres noruegas entre 30 y 70 años seleccionadas al azar, según su número único de identificación nacional (ID). Ahí se preguntaba acerca de uso de ACO y la forma específica usada (se incluyó un folleto a color con fotografías de los 36 tipos de ACO vendidos en el país entre 1967 y 1991) y se clasificaron según generación: primera, segunda, tercera generación, progestágenos y los

de tercera generación con *acetato de ciproterona* como progestágeno. Este fue excluido del estudio por existir muy poco uso en los años en que se realizó la investigación. Además, se incluyeron preguntas acerca del tiempo de uso de cada ACO, para medición de dosis total, edad de primer uso y uso actual, considerándose como "usuaria" el registro de uno o más usos. Al realizar el análisis estadístico, se parearon los grupos por edades, y en el análisis multivariable, se ajustó estadísticamente eliminando las posibles variables confundentes (factores de riesgo demostrados para desarrollo de cáncer de mama: edad, edad de menarquia, edad de primer hijo, antecedentes maternos de cáncer de mama, menopausia (edad mayor o menor de 50 años), hormonoterapia de reemplazo (HTR), índice de masa corporal (IMC) y consumo de alcohol. De esta manera, se intentó aislar el uso de ACO como factor de riesgo exclusivo, y se determinaron grupos de características muy similares. La exposición al factor de riesgo se determinó de la misma manera en ambos grupos, utilizando la encuesta mencionada anteriormente. Un posible error del estudio es una mala clasificación dada por el cuestionario, por el hecho de ser respondido por el paciente y no directamente a través de una entrevista. Sin embargo, esta mala clasificación es tanto para los casos como para los controles, lo que hace que este error sea aleatorio debiendo llevar los riesgos relativos hacia la unidad. El seguimiento se realizó a través del registro nacional del cáncer. Se estima que este registro tiene una altísima tasa de eficacia, con un error mínimo. Las muertes fueron determinadas por certificados de defunción. Las encuestas fueron enviadas en 24 series de correo durante 7 años (enero de 1991 hasta diciembre de 1997). El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 1999. De las mujeres que respondieron el cuestionario (57% de las encuestadas, 102.433 mujeres), se excluyeron 30 de la cohorte: 8 con ID no correspondiente, 10 que emigraron y 12 que fallecieron. Además, se excluyeron 3128 mujeres que tenían diagnóstico de cáncer y 2923 que contestaron la encuesta sin responder la parte de los ACO. Por lo tanto, se realizó seguimiento al 94% de la muestra, muy superior al 80% que es considerado como límite inferior por el CEBM. En este estudio no se cumplió el seguimiento mínimo recomendado por el CEBM para todas las mujeres pero es poco probable que las mujeres con menor seguimiento hayan iniciado el uso de ACO justo en el momento de la encuesta (se trata de mujeres mayores de 30 años) ya que según un estudio la edad de inicio de uso de ACO en Noruega promedio es 20 años (12,13). Las mujeres "límite" serían una

cohorte "implícita" ya que estaban expuestas al factor de riesgo desde hacía más de 10 años en promedio. Los resultados están de acuerdo con la primera prueba de causalidad, ya que el uso de ACO precede a la aparición del cáncer, y se excluyó del análisis a mujeres con diagnóstico actual de cáncer.

Conclusión: el nivel de evidencia del estudio es 2b, que corresponde a una recomendación grado B.

DISCUSIÓN

El grado de evidencia de todos los trabajos analizados fue B pero su validez individual varía según el tipo de estudio realizado. Es así como el metaanálisis tiene mayor validez que los otros cuatro.

Mediante el análisis realizado podemos inferir que el uso de ACO sí se relaciona con un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama durante y una vez suspendido su uso. Sin embargo, este riesgo se iguala al de la población no usuaria a los diez años post suspensión de ACO. Esta relación es independiente a la cantidad de años de uso de anticonceptivos. Es importante destacar, que en aquellos casos en que el uso de ACO fue menor a un año, el riesgo de presentar cáncer de mama es igual al de la población no usuaria.

Estudios analizados representan a mujeres usuarias de ACO que actualmente no se encuentran en el mercado. Esto es importante, dado que los ACO han ido evolucionando constantemente en el tiempo para disminuir los efectos secundarios de los mismos. Esto ha llevado que a las nuevas usuarias se les indique ACO de segunda o de tercera generación. Por lo tanto, para ver los efectos de esta nueva generación de anticonceptivos tendremos que esperar algunos años más.

Por otra parte, se señala en uno de los estudios analizados (12) que existiría una relación dosis dependiente entre el componente estrogénico de los ACO y la aparición de CA de mama (más de 100 mg); si esto es cierto, podríamos inferir *a priori* que con los ACO actuales (tercera generación) y los que vengan en el futuro (la tendencia es a disminuir los estrógenos) el riesgo relativo encontrado hasta ahora tendería a disminuir, pudiendo incluso igualarse con el de la población normal. Esto reafirma la necesidad de seguir estudiando el tema.

Hay algunos estudios que asocian el uso de ACO antes de un primer embarazo o de los 20 años con un mayor riesgo de presentar cáncer de mama (9,10). Debido a las razones ya planteadas, no se pueden sacar conclusiones al respecto por la va-

riación significativa que han presentado los ACO en los últimos años. Además, el único estudio que analizamos y que estudiaba esa interrogante no encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de las pacientes que habían iniciado su uso a mayor edad. Por lo tanto, las pacientes jóvenes usuarias actuales de ACO, deberían ser estudiadas en 20 a 30 años más cuando alcancen la edad de mayor incidencia de cáncer de mama (40-60 años).

La población usuaria de ACO progestágenos en forma única fue menor al 1% en todos los estudios analizados y, por lo tanto, las conclusiones obtenidas no pueden extrapolarse a esta población.

CONCLUSIÓN

Creemos que existe poca evidencia para distinguir el efecto de las diferentes formulaciones de ACO ya que las pacientes tienden a utilizar más de un tipo de ACO a lo largo de su vida (combinados de 2ª o 3ª generación, progestágenos orales o de depósito, etc.), por lo que una buena forma de orientar los estudios sería según la "dosis acumulada" en la vida del componente del ACO a estudiar, como se realizó en el primer estudio que analizamos. Serán necesarios nuevos estudios que evalúen las formulaciones más recientes de anticonceptivos cuando las usuarias alcancen la edad de mayor incidencia de cáncer de mama (40-60 años).

BIBLIOGRAFÍA

- Kleinman EL, ed. Hormonal contraception. London: IPPF Medical Publications, 1990.
- Cerel-Suhl S, Yeager B. Update on oral contraceptive pills. *Am Fam Physician* 1999;60(7):2073-84.
- Samra O, Wood E. Contraception. Hallado en: http://www.emedicine.com/med/topic3211.htm#section~aut_hor_information.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford University. Oxford Press 1998. Hallado en: <http://www.cebm.net/notes>.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Critical Appraisal Worksheet for Harm/Aetiology. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford University. Oxford Press, 1998. Hallado en: http://www.cebm.net/worksheet_harm.asp.
- Marzo M, Viana C. Síntesis de la evidencia. *Guías Clínicas* 2005; 5 Supl 1: 6. Hallado en: <http://www.fis.terra.com/guias2/fmc/sintesis.asp>.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Critical Appraisal Worksheet for Systematic Reviews of Therapy. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Oxford University. Oxford Press, 1998. Hallado en: http://www.cebm.net/worksheet_overview.asp.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(1):65-72.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2025-32.
- Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1375-81.
- Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105(6):844-50.
- Hemminki E, Luostarinen T, Pukkala E, Apter D, Hakulinen T. Oral contraceptive use before first birth and risk of breast cancer: a case control study. *BMC Women's Health* 2002; 2(1):9. doi:10.1186/1472-6874-2-9. Hallado en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/2/9>