

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DPTO. DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRIA Y SALUD PUBLICA
AREA DE SALUD PUBLICA

**META-ANALISIS DE LA RELACION ENTRE LOS
CONTRACEPTIVOS ORALES Y LOS CANCERES
DE MAMA Y CUELLO UTERINO**

TESIS DOCTORAL

que presenta para optar al grado de Doctor la Lda.

María Sillero Arenas
Granada, 1989

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 89 a 19 90

Folio 69

Número 19

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.^{ña} Maria Sillero Arenas, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Meta-analisis de la Relación entre los contraceptivos orales y los canceres de mama y cuello uterino

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto "cum laude" por unanimidad.

Granada 22 de Diciembre de 19 89.

EL PRESIDENTE.

Fdo.: Fra. S. Sillero Arenas

El Secretario del Tribunal.

Fdo.: J. Guillén

EL VOCAL.

Fdo.: Rafael Rodríguez Contreras

EL VOCAL.

Fdo.: A. Cueto Boyero

EL VOCAL.

Fdo.: F. L. L. L.

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
Compulsado y conformé
con el original.
Granada 24 de 1 19 90



FIRMA DEL GRADUANDO.

Dpto de Medicina Legal, Psiquiatria y Salud Publica



CATEDRA DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SOCIAL
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

PROF. R. GALVEZ

AVENIDA DE MADRID, 11
TFNOS. 958 - 280144
18012 - GRANADA

EL PROFESOR DR. RAMON GALVEZ VARGAS, CATEDRA-
TICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, D^a. MARIA SILLERO ARENAS, sobre el tema "META-ANALISIS DE LA RELACION ENTRE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES Y LOS CANCERES DE MAMA Y CUELLO UTERINO", ha sido realizada bajo mi dirección durante los últimos años, siendo expresión de la capacidad técnica y interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctor siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, Noviembre de 1989

Ramon Galvez



CATEDRA DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SOCIAL
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

PROF. R. GALVEZ

AVENIDA DE MADRID, 11
TFNOS. 958 - 280144
18012 - GRANADA

EL PROFESOR DR. MIGUEL DELGADO RODRIGUEZ, PROFESOR TITULAR Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DEL H.G.E. "VIRGEN DE LAS NIEVES".

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, D^{ca}. MARIA SIILERO ARENAS, sobre el tema "METAANALISIS DE LA RELACION ENTRE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES Y LOS CANCERES DE MAMA Y CUELLO UTERINO", ha sido realizada bajo mi dirección durante los últimos años, siendo expresión de la capacidad técnica y interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctor siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, Noviembre de 1989

DEDICATORIA

*A mis hijos: a Miguel y al que
está en camino; y a su padre.*

AGRADECIMIENTOS

Creo que todas las cosas hay que empezarias por el principio. El principio de mi vida profesional, en el campo de la Salud Pública, se debe al Prof. Gálvez Vargas. Mi deuda de gratitud con Don Ramón no sólo se circunscribe al ámbito profesional, sino también al familiar (Miguel es el responsable también de ello). Él me transmitió, con sencillez, prácticamente todo lo que sé en los tiempos en que fui alumna interna y becaria del Departamento que él dirige. En el momento en que culmina este tercer ciclo de formación bajo su tutoría, quisiera resaltar dos hechos que no se encuentran en los libros de texto, que he procurado mantener en la práctica en mi vida profesional, y que Don Ramón siempre nos ha intentado inculcar a sus discípulos: tener una mente sanitaria y saber adoptar en todo momento una actitud sanitaria (y menos numerología). Sé que sin el consejo y dirección de él, el presente trabajo no hubiera sido posible concluirlo. Quizás todo lo anterior pueda resumirse en una frase de Confucio: «El Maestro enseña cuatro cosas: literatura, conducta, fidelidad y veracidad».

En siguiente lugar, mi recuerdo y mi agradecimiento para el Prof. Cueto Espinar, actualmente rigiendo la enseñanza de la Salud Pública en la Universidad de Oviedo. Fue la «voz de la conciencia», el que diariamente, incluso tras abandonar el Departamento, me acicateaba para que no abandonara el Doctorado. Quiero darle las gracias desde aquí por todas las enseñanzas y estímulos de él recibidos.

En mis orígenes como sanitario ocupa también un lugar preeminente el Prof. Fernández-Crehuet Navajas, dirigiendo en el momento presente el Departamento de Salud Pública de la Universidad malacitana. A su ejemplo y magisterio les debo mucho en el ejercicio de mi vida profesional.

Faltan dos elementos de lo que yo llamaría la «vieja guardia» del Departamento en el que me formé y a los que también quiero agradecer. El primero es el Prof. Guillén Solvas. Su bondad y amabilidad, sus palabras de ánimo, fueron y son razón de mi deuda de amistad con él.

El segundo lo he dejado para el final por el esquema cronológico seguido. El Prof. Rodríguez-Contreras es, tras los directores del presente trabajo, la persona que más debo en el aspecto formal del presente estudio. El contacto con él me permitió apreciar la elegancia de su forma de ser. Sus comentarios, siempre oportunos, mejoraron sensiblemente la calidad del presente trabajo.

Quisiera también expresar mi agradecimiento y mi recuerdo a todos aquellos que compartieron la formación que recibí mientras permanecí aquellos cuatro años en el Departamento, un poco lejanos en el tiempo, pero aún cercanos en mi sentimiento.

Para el final he guardado el más especial de mis agradecimientos, dirigido a la persona más unida a mí. Este trabajo ha supuesto, por satisfacer un anhelo íntimo, un sacrificio de nuestra vida familiar. Él fue el autor de la idea del presente estudio y mi mayor sostén en su realización. Me gustaría poder decirle muchas más cosas desde aquí, pero me faltan las palabras (él también las adivina). Gracias, Miguel.

INDICE

INTRODUCCION	1
Justificación	2
Epidemiología del cáncer de cuello uterino	4
Historia natural y anatomía patológica	4
Epidemiología descriptiva	5
Epidemiología analítica	7
Epidemiología del cáncer de mama	20
Epidemiología descriptiva	20
Epidemiología analítica	22
Contraceptivos orales y cáncer	36
Meta-análisis	44
Meta-análisis cualitativo	45
Meta-análisis cuantitativo	50
Estructura de un meta-análisis	50
Objetivos	54
MATERIAL Y METODOS	55
Recogida de la información	56
Estimación de parámetros resumen	59
1. Análisis de la exposición	59
1.1. Datos necesarios de un estudio original	59
1.2. Estimación de parámetros resumen	64
1.2.1. Método de Woolf-Haldane	65
1.2.2. Método de Mantel-Haenszel	66
1.3. Análisis de la heterogeneidad de efecto	68
1.4. Comparación entre riesgos relativos	69
2. Análisis de la relación dosis respuesta	69
3. Análisis de la exposición por otros factores	70
Planificación del análisis	71
1. Método	71
1.1. Análisis para cada tópico por tipo de diseño ..	71
1.2. Análisis por estratos	71
1.3. Análisis de resultados negativos	72
1.4. Análisis en función de la calidad del estudio .	72
2. Material	73
Criterios para la evaluación de estudios	74
Anexo 1: Cuestionario de evaluación de estudios	85

RESULTADOS	92
I. Contraceptivos orales y cáncer de cervix	92
A. Descripción general	93
B. Análisis	97
B.1. Análisis global del efecto de los contraceptivos orales	112
B.1.1. Se asume que la displasia, el CIS y el cáncer invasor son epidemiológicamente similares	112
B.1.2. Se asume que la displasia, el CIS y el cáncer invasor son epidemiológicamente distintos	114
B.1.3. Se asume que las etapas contiguas de la histo- ria natural de la enfermedad son similares epi- demiológicamente	116
B.2. Análisis de la duración del consumo de contracep- tivos orales	118
B.2.1. Análisis de todos los efectos conjuntamente ..	120
B.2.2. Análisis de cada efecto independientemente ...	121
B.3. Otros análisis del hábito	123
Tablas y figuras de los resultados entre contracepti- orales y cáncer de cervix (ver Índice de Tablas)	125
II. Contraceptivos orales y cáncer de mama	164
A. Descripción general	165
B. Análisis	168
B.1. Análisis global del efecto	183
B.1.1. Se asume que la situación menopáusica no influ- ye en la epidemiología de la enfermedad	183
B.1.2. Se asume que la situación menopáusica influye en la epidemiología de la enfermedad	185
B.2. Análisis de la duración del consumo de contracep- tivos orales	189
B.2.1. Se asume que la situación menopáusica de la mu- jer no influyen en la asociación	189
B.2.2. Se asume que el status menopáusico influye en la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de mama	191
B.3. Análisis por otros factores que influyen el ries- go	193
B.3.1. Tiempo transcurrido desde la primera vez que se consumieron los contraceptivos orales	193
B.3.2. Tiempo transcurrido desde la última vez que se consumieron los contraceptivos orales	194
B.3.3. Análisis de la exposición en función de la edad en la que se diagnosticó el cáncer	195
B.3.4. Consumo de contraceptivos orales antes de los 25 años y riesgo de cáncer de mama	196
B.3.5. Consumo de contraceptivos orales antes del pri- mer embarazo a término y cáncer de mama	198

B.3.6. Antecedentes familiares de cáncer de mama y consumo de contraceptivos orales en el riesgo de cáncer de mama	199
B.3.7. Contraceptivos orales y riesgo de cáncer de mama según la paridad	200
B.3.8. Contraceptivos orales y riesgo de cáncer de mama según antecedentes de enfermedad benigna de mama	201
B.4. Análisis de los componentes de los contraceptivos orales y riesgo de cáncer de mama	202
Tablas y figuras de los resultados entre contraceptivos orales y cáncer de mama (ver Índice de Tablas) ...	204
DISCUSION	272
I. De la búsqueda bibliográfica	273
II. De la metodología	276
a) Del tipo de diseños que constituyen la unidad de estudio	277
b) Del tipo de búsqueda bibliográfica	277
c) Del método de ponderación del riesgo relativo empleado	278
d) Del uso de las pruebas de heterogeneidad del riesgo relativo	280
e) De la utilización de criterios de restricción en el análisis	281
f) De la validez del cuestionario de calidad	282
g) De la investigación del poder de la asociación ..	284
III. De los resultados del meta-análisis	285
A. Sobre los diferentes patrones de publicación de los dos meta-análisis realizados	285
B. De los resultados del meta-análisis entre contraceptivos orales y cáncer de cervix	288
1. De los sesgos que afectan fundamentalmente a estas investigaciones	288
2. De la repercusión en la literatura de los estudios originales	290
3. Del riesgo relativo encontrado en el meta-análisis	291
4. Sobre la plausibilidad biológica y coherencia de la asociación	297
5. De las dificultades de la inferencia de los resultados	299
C. Del meta-análisis entre contraceptivos orales y cáncer de mama	301
1. De los sesgos que afectan a este tipo de estudios	301
2. De la repercusión en la literatura que han tenido estos estudios	302

3. Del riesgo relativo ponderado obtenido	305
4. De la plausibilidad biológica y coherencia de la asociación	318
CONCLUSIONES	336
BIBLIOGRAFIA	340

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Contraceptivos orales y cáncer de cervix: distribución mundial de los estudios	137
Figura 2: Calidad de los estudios de CO y cáncer cervical por año de publicación	138
Figura 3: Riesgo relativo de CO y displasia por año de publicación	140
Figura 4: Riesgo relativo de CO y CIS por año de publicación	141
Figura 5: Riesgo relativo de CO y cáncer invasivo de cervix	142
Figura 6: Riesgo relativo de CO y displasia por tamaño muestral	143
Figura 7: Riesgo relativo de CO y CIS en función del tamaño muestral	144
Figura 8: Riesgo relativo de CO y cáncer invasivo de cervix por el tamaño muestral	145
Figura 9: Duración del consumo de CO y c. cervical (todas etapas)	157
Figura 10: Contraceptivos orales y cáncer de mama: distribución mundial de los estudios	214
Figura 11: Calidad de los estudios de CO y c. de mama por año de publicación	215
Figura 12: RR de los CO en el C. de mama por año de publicación	217
Figura 13: RR de los CO en el C. de mama en función del tamaño muestral	218
Figura 14: Duración del consumo de CO y RR de cáncer de mama	227
Figura 15: Tiempo desde 1ª vez de CO y riesgo de cáncer de mama	234
Figura 16: Tiempo desde última vez y riesgo de cáncer de mama	238

INDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino en el mundo	7
Tabla 2:	HSV-2 y cáncer de cervix	13
Tabla 3:	Estudios entre tabaco y cáncer de cervix	19
Tabla 4:	Tasa de incidencia de cáncer de mama en el mundo	21
Tabla 5:	RR de cáncer de mama en familiares de cáncer de mama	28
Tabla 6:	Primeros preparados anticonceptivos orales en los EE.UU.	37
Tabla 7:	Consecuencias del uso de los anticonceptivos orales	43
Tabla 8:	Distribución de un estudio de casos y controles o de un estudio de cohortes acumulado	61
Tabla 9:	Distribución de un estudio de cohortes de densidad	61
Tabla 10:	Criterios a utilizar en la evaluación de los principales diseños epidemiológicos	83
Tabla 11:	Puntuación máxima de las preguntas del cuestionario por tipo de diseño	84
Tabla 12:	Generalidades de los estudios de cáncer de cervix y contraceptivos orales	125
Tabla 13:	Generalidades de los estudios de cáncer de cervix y contraceptivos orales	127
Tabla 14:	Selección de participantes en el análisis de contraceptivos orales y cáncer cervical	129
Tabla 15:	Riesgo relativo y poder de la asociación entre contraceptivos orales y cáncer cervical	131
Tabla 16:	Ajuste, tamaño muestral y valoración de los estudios entre cont. orales y cáncer cervical ...	134
Tabla 17:	Calidad de la investigación en relación con características de la investigación	139
Tabla 18:	Riesgo relativo de CO y cáncer de cervix (todos los efectos son epidemiológicamente similares	146
Tabla 19:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y displasia de cervix	147
Tabla 20:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y carcinoma <i>in situ</i> de cervix	148
Tabla 21:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y cáncer invasivo de cervix	149
Tabla 22:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y displasia o displasia más c. <i>in situ</i> de cervix ...	150
Tabla 23:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y c. <i>in situ</i> o CIS más displasia de cervix	151
Tabla 24:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y c. <i>in situ</i> o CIS más cáncer invasor de cervix	152
Tabla 25:	Riesgo relativo de contraceptivos orales y cáncer invasor o cáncer invasor más CIS	153

Tabla 26: Relación entre contraceptivos orales y cáncer cervical por duración del hábito	154
Tabla 27: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de contraceptivos orales y riesgo de displasia, CIS, o cáncer invasor	158
Tabla 28: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de displasia	159
Tabla 29: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de CIS	160
Tabla 30: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de cáncer invasor	161
Tabla 31: Tiempo desde 1ª y última vez de consumo de contraceptivos orales y riesgo de cáncer cervical	162
Tabla 32: Preparado utilizado en la contracepción oral y riesgo de cáncer cervical	163
Tabla 33: Generalidades de los estudios de anticonceptivos orales y cáncer de mama	204
Tabla 34: Generalidades de los estudios de anticonceptivos orales y cáncer de mama	206
Tabla 35: Selección de participantes en los estudios de contr. orales y cáncer de mama	208
Tabla 36: Riesgo relativo y poder de la asociación entre los c. orales y el c. de mama	210
Tabla 37: Tamaño muestral, ajuste y valoración de los estudios entre CO y cáncer de mama	212
Tabla 38: Calidad de la investigación en relación con varias características de las investigaciones ...	216
Tabla 39: Riesgo relativo de CO y c. de mama (la situación menopáusica no influye en la epidemiología de la enfermedad)	219
Tabla 40: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama en premenopáusicas	220
Tabla 41: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama en menopáusicas	221
Tabla 42: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama en estudios que no mencionan el status menopáusico ...	222
Tabla 43: Duración del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama	223
Tabla 44: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama (independientemente de la situación menopáusica) ...	228
Tabla 45: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama en premenopáusicas	229
Tabla 46: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama en menopáusicas	230
Tabla 47: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama en estudios que no diferencian status menopáusico ..	231
Tabla 48: Tiempo desde 1ª vez que se tomaron CO y cáncer de mama	232

Tabla 49: Regresión entre tiempo desde 1ª vez de CO y riesgo de cáncer de mama	235
Tabla 50: Tiempo desde última vez en el uso de CO y cáncer de mama	236
Tabla 51: Regresión lineal ponderada entre tiempo desde última vez del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama independientemente del status menopáusico	239
Tabla 52: Regresión lineal ponderada entre tiempo desde última vez del consumo de CO y riesgo de cáncer de mama en estudios que no mencionan el status menopáusico	240
Tabla 53: Riesgo de cáncer de mama por consumo de CO y edad de la mujer	241
Tabla 54: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama por edad de la mujer	243
Tabla 55: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama por edad de la mujer y fecha de publicación	244
Tabla 56: Consumo de CO antes de los 25 años de edad y cáncer de mama	246
Tabla 57: Riesgo relativo de CO antes de los 25 años y cáncer de mama	248
Tabla 58: Regresión lineal ponderada entre duración del consumo de CO antes de los 25 años y riesgo de cáncer de mama	249
Tabla 59: Consumo de CO antes del primer embarazo a término	250
Tabla 60: Riesgo relativo de CO antes del 1º embarazo a término y riesgo de cáncer de mama, independientemente de la situación menopáusica	252
Tabla 61: Riesgo relativo de CO antes del 1º embarazo a término y riesgo de cáncer de mama en premenopáusicas	253
Tabla 62: Riesgo relativo de CO antes del 1º embarazo a término y riesgo de cáncer de mama en estudios que no diferencian status menopáusico	254
Tabla 63: Riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman CO y tengan o no antecedentes familiares	255
Tabla 64: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama en ausencia de antecedentes familiares	257
Tabla 65: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares	258
Tabla 66: Riesgo de cáncer de mama por consumo de CO según la paridad de las mujeres	259
Tabla 67: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama por paridad	260
Tabla 68: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama por paridad y situación menopáusica	261
Tabla 69: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama por paridad y fecha de publicación	262

Tabla 70: Riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumieron CO según hayan padecido o no enfermedad benigna de mama	263
Tabla 71: Riesgo relativo de CO y cáncer de mama según antecedentes de enfermedad benigna de mama	264
Tabla 72: Tipo de preparado consumido y riesgo de cáncer de cáncer de mama	265
Tabla 73: RR de CO y cáncer de mama según el tipo de estrógeno, global y estratificando por el tipo de progestágeno (meta-análisis III)	269
Tabla 74: Regresión lineal ponderada entre concentración de estrógenos de los CO, estratificando por concentración de progestágenos	270
Tabla 75: Regresión lineal ponderada entre concentración de progestágenos de los CO, estratificando por concentración de estrógenos	271
Tabla 76: Repercusión del sesgo de clasificación diferencial en los valores del RR observado	310
Tabla 77: Meta-análisis de terapia hormonal substitutiva y cáncer de mama	324
Tabla 78: Resultados del meta-análisis de terapia hormonal substitutiva y cáncer de mama (meta-análisis III)	327

*El máximo conocimiento
reside en la investigación
de las cosas.*

(CONFUCIO, La Gran Enseñanza)

INTRODUCCION

Confucio dijo: «Yo no nací sabiendo; a mí me gusta la antigüedad y en ella investigo diligentemente»

(ANALECTAS DE CONFUCIO: Libro SHÒ ÉR)

JUSTIFICACION

La información existente entre los contraceptivos orales y los cánceres de cuello uterino y de mama es muy numerosa. La mayoría de ella publicada en revistas de carácter general de epidemiología y salud pública, y no en las de Ginecología y Obstetricia [639]. Esto, unido al hecho de que la metodología contemplada en esos diseños es extraña a la especialidad clínica, ha motivado el que sean los epidemiólogos y sanitarios los que más hayan investigado el tema. La información reunida sobre las relaciones que nos ocupan no es consistente y esto motiva que nuevas investigaciones se sucedan con la finalidad de arrojar luz sobre unas asociaciones cuestionadas por la mayoría de los autores.

El gasto económico que supone la realización de nuevas investigaciones originales sobre el problema, el que sean los dos tumores más frecuentes en la población femenina, y el que los contraceptivos orales sean preparados farmacológicos muy consumidos en el mundo --una estimación de 60 millones de mujeres en el mundo los utilizan de forma habitual [149]-- subrayan la necesidad de una reflexión profunda sobre la información disponible en la actualidad.

Las numerosas revisiones realizadas sobre el tema, publicadas especialmente en las revistas de obstetricia y ginecología, no tienen el carácter de sistematicidad y exhaustividad necesarios para establecer conclusiones en base a la información consultada. La mayoría de ellas se limitan tan solo a relatar los resultados de las investigaciones originales, sin establecer una crítica epidemiológica de la calidad de los mismos, y cuando lo hacen no se publican en las revistas de Obstetricia y Ginecología sino en las de epidemiología, como es el caso de la

revisión crítica epidemiológica de Swan y Petiti publicada en el *American Journal of Epidemiology* [582]. Para establecer una conclusión simplemente cuentan el número de resultados positivos y negativos. La decisión caerá del lado que más votos obtenga. Este principio no es aplicable en la investigación científica, ya que un resultado negativo procedente de un estudio sesgado no tiene el mismo valor que otro con el mismo signo establecido con un diseño adecuado. La aplicación de técnicas epidemiológicas meta-analíticas tiene en cuenta estos hechos. Puede ayudar a solventar estos problemas y establecer si hay de verdad o no un efecto negativo de los contraceptivos orales sobre los tumores de mama y de cuello uterino.

Previo a la exposición de nuestro trabajo se ofrece una revisión de la epidemiología de los tumores de cuello uterino y de mama.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

El carcinoma de cuello uterino es una de las neoplasias femeninas que, junto al de mama, han merecido una mayor atención en la investigación epidemiológica. A pesar de ello, aún no se ha alcanzado una comprensión adecuada de la interrelación de los diferentes factores que lo condicionan. Sigue constituyendo una parte importante de la mortalidad por cáncer. En nuestro país supone, en base a los escasos registros de tumores existentes, el 3.78% de las neoplasias de la mujer, ocupando la séptima posición tras los de mama, piel, estómago, endometrio, recto y colon [118].

HISTORIA NATURAL Y ANATOMIA PATOLOGICA

Por los objetivos de la presente investigación es necesario hacer un breve recordatorio de estos dos aspectos. El cáncer de células escamosas es el más frecuente, constituye el 85-90% de todos los tumores de cervix [117,265], mientras que el adenocarcinoma es mucho menos frecuente, de un 5 a un 8 % de todos los tumores de cervix. Los tumores mixtos, escamosocolumnares, tienen una frecuencia similar a los adenocarcinomas, siendo muy raros los melanomas, sarcomas, coriocarcinomas y tumores metastásicos.

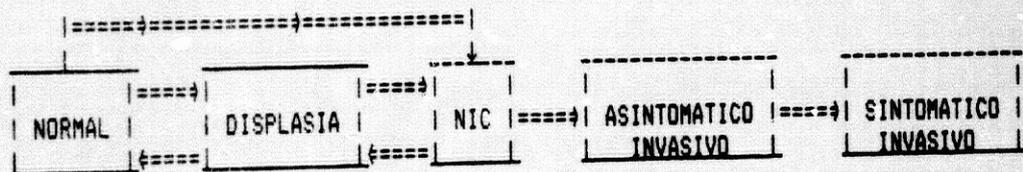
Las premisas de la historia natural de la enfermedad con respecto a esta enfermedad son las siguientes [112,113,136,253,303]:

1. El carcinoma *in situ* (actualmente llamado neoplasia intraepitelial cervical --NIC-- grado III) es una manifestación precoz del mismo proceso biológico que es el

carcinoma invasivo, pero no se conoce si su progresión es inevitable.

2. El NIC puede comenzar directamente sin necesidad de pasar por los diferentes estadios de displasia cervical.
3. El carcinoma invasivo siempre comienza como carcinoma *in situ*.
4. Una vez que el carcinoma es invasivo, el proceso es irreversible y la progresión a la enfermedad clínica es inevitable si no realiza tratamiento.
5. Todo el proceso de la enfermedad y cada etapa individual se encuentran en equilibrio.

Estas premisas se ilustran en el modelo siguiente:



EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

No conocemos estimaciones reales de la incidencia de la enfermedad en nuestro medio. Una estimación reciente de Ortega Calvo et al [440] para Sevilla daba un valor de 5.35/100,000 mujeres y año, cifra bastante inferior a la observada por término medio (Tabla 1, donde se ofrecen a modo de resumen las tasas de incidencia estimadas por Parkin y cols. [454]). La mortalidad por cáncer de cuello uterino en Andalucía subió de 0.72, en 1976, a 1.19/100,000 en 1979, siendo bastante inferior a la de Israel,

2.2, y similar a la de Grecia, 0.8 [23]. A la hora de establecer comparaciones internacionales es necesario recordar que el denominador de la tasa de incidencia y de la mortalidad del carcinoma de cuello uterino son los «úteros a riesgo», por lo que las mujeres histerectomizadas deben ser excluidas del denominador. Este detalle podría sesgar la comparación entre tasas procedentes de países en vías de desarrollo con las de los desarrollados, en los que la histerectomía es una operación frecuente. Por ejemplo, en EE.UU. la frecuencia de mujeres histerectomizadas puede alcanzar en algunos grupos etarios cifras superiores al 10% [117]. En el mundo, el cáncer de cervix ocupa el segundo lugar en la mujer, tras el de mama, con un 15% del total de la incidencia tumoral. Teniendo en cuenta a ambos sexos, ocupa el 5 lugar, con un 7.3%. Su importancia cambia cuando los datos se analizan por el nivel de desarrollo. En el mundo desarrollado, ocupa la 10ª posición, con un 3.6% del total de la incidencia; mientras que en los países en vías de desarrollo es el primero en importancia, con un 14.1% [454].

Las tasas de incidencia han sufrido a lo largo del tiempo una disminución, especialmente en los países desarrollados, y en los tumores invasivos [99,230]. Esto parece ser debido a la puesta en marcha de los programas de detección precoz del cáncer [367]. No obstante, algunos autores, entre ellos Chamberlain [89], se atreven a afirmar que la tendencia futura de la incidencia de esta neoplasia sea hacia un aumento, por la actual modificación de hábitos y de tendencias sexuales.

TABLA 1

TASA DE INCIDENCIA ($\times 10^5$) DE CANCER DE CUELLO UTERINO
EN EL MUNDO

AREA	Tasa	AREA	Tasa
Africa	18.1	China	27.4
América Central	20.9	Japón	15.5
América del Sur	30.1	Resto de Asia	20.0
América del Norte	10.8	URRS	21.2
Europa	16.9	Australia/NZ	12.7
Europa-Este*	20.9	Europa-Norte**	15.2
Europa-Sur†	11.8	Europa-Oeste††	19.4
Zaragoza, España	6.1	Asturias, España	11.0
Murcia, España	4.4		

Fuentes: [118,454]

*Países tras el telón de acero.

**Reino Unido, Irlanda, Islandia, Países escandinavos.

†España, Portugal, Grecia, Yugoslavia, Albania, Malta

††Francia, RFA, Benelux, Suiza, Austria

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

Dividiremos a los principales factores de riesgo estudiados en dos amplios grupos: ambientales o ecológicos, e individuales.

1. Factores ambientales:

En términos generales, podemos afirmar que los factores ambientales tienen escasa importancia en la epidemiología del

cáncer de cervix, al contrario de lo que sucede con otras neoplasias. Quizás justifique eso la escasez de estudios al respecto. Hakama y cols. [232] encuentran como factor de riesgo el vivir en zonas urbanizadas (RR= 1.5). Para estos autores, la industrialización también supone un aumento del riesgo de la enfermedad, pero las diferencias fueron menos importantes, especialmente cuando se ajustó por otras variables, como los ingresos y el tamaño familiar. Sin embargo, para Kleinman y Kopstein [323] la zona con mayor riesgo es la rural, aunque son los habitantes de esas zonas los que menos participan en las investigaciones diagnósticas, esto es, un sesgo de selección. El asbesto en el agua de bebida no parece tener influencia en la frecuencia de la enfermedad [302,479], aunque sí tiene efecto sobre la distribución del carcinoma de endometrio. es un hecho que aboga en favor de la disimilitud con el carcinoma pulmonar.

2. Factores individuales:

Son los más importantes en la epidemiología de esta enfermedad.

a) **Edad:** Existe una diferencia substancial según sea un país de alto o bajo riesgo. Se observa que en los países de alto riesgo, como es el caso de Colombia, existe un incremento brusco a partir de los 30 años, con un máximo entre los 40-60 años de edad, y una posterior declinación. En las áreas de bajo riesgo, el aumento es más gradual, con una amplia meseta en las edades medias de la vida [89,333].

Las displasias pueden acontecer a edades más jóvenes (el máximo en la tercera década de la vida), el NIC alcanza su máxima incidencia entre los 35 y 45 años de vida y el carcinoma invasivo suele ser más frecuente en el decenio sexto [99,379]. Estos hechos apoyan la ligazón de estas tres manifestaciones en la historia

natural de la enfermedad. En el estudio de esta variable se puede cometer un sesgo, ya que las mayores de 45 años --las de mayor riesgo-- participan en las investigaciones diagnósticas en una proporción inferior que las menores de dicha edad, siendo estas últimas las que presentan mejor pronóstico al tratamiento y evolución de la enfermedad [394,543].

b) **Raza y etnia:** La raza, como factor de riesgo, está fuertemente comprometida por los condicionamientos culturales y el desarrollo de cada una de ellas. Fue Kenneway, en 1948 [117], el primero en resaltar la baja incidencia de esta enfermedad entre las mujeres judías, siendo también muy rara en las mujeres procedentes de las Islas Fiji [460]. La enfermedad es más frecuente en las de raza negra que en las blancas, aunque se atribuyen las diferencias a factores socioeconómicos [94,530]. Hendersoth [248] encontró diferencias tan solo entre las judías y el resto, pero no entre las restantes etnias. De los distintos estudios se deduce, ya que no hay uno solo que aglutine a todas las razas y etnias, que la gradación del riesgo sería, de menor a mayor, la siguiente: asiática, caucásica, hispánica y negra. En este apartado también surge el sesgo mencionado por varios autores en la variable anterior [178,247,323].

c) **Religión:** Lyon y cols. [364,365] refieren que la incidencia entre las mujeres mormonas del estado norteamericano de Utah varía de un quinto a la mitad de las correspondientes a las no mormonas del mismo estado. Sin embargo, para Gardner y Lyon [191,192] a pesar de las diferencias encontradas, éstas no fueron significativas y los propios autores en su argumentación colocaron al azar como responsable de sus hallazgos. Hendersoth [248] sólo encontró diferencias entre los judíos y el resto de religiones. En base a los datos disponibles se podría confeccionar una lista de «tendencias» [200] crecientes de riesgo, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas: judías, mormonas y

adventistas del séptimo día, católicas y protestantes. No podemos olvidar en esta variable el fuerte sesgo que pueden producir las actividades culturales a que conducen cada práctica religiosa asumida y, como Martin [372] sugiere, es posible que las bajas tasas que se producen en ciertos grupos religiosos se deban a la práctica de la endogamia y monogamia, que conllevan una disminución de las enfermedades venéreas.

d) **Situación socioeconómica:** La incidencia aumenta conforme la clase social desciende [117,460,574,631,638]. Respecto a la educación, factor íntimamente unido a la clase social, varios autores [95,232,593] encuentran diferencias significativas entre casos y controles, aunque no en las displasias [593]. También se ha observado como aumenta el riesgo (RR entre 1.5 y 2) con el nivel de vida de una población [232] o con la categoría profesional del marido [631]. El nivel de vida de las mujeres con adenocarcinoma cervical es superior a las que tenían carcinoma escamoso [265]. El sesgo de selección también puede presentarse aquí dado que las de mayor riesgo son las que menos participan en la investigación diagnóstica.

e) **Edad del primer matrimonio y/o del primer coito:** Desde los tiempos de Rigoni-Stern (1842) se sabe que el carcinoma de cuello uterino es una neoplasia que afecta fundamentalmente a las mujeres casadas [117]. Casi todos los autores coinciden en dar una gran importancia a unas relaciones sexuales precoces como factor de riesgo. Cramer [117] da los siguientes valores de RR por edad: de 2 si el matrimonio se celebró antes de los 20 años, y de 2.5 si el primer coito se produjo antes de esa misma edad. Terris y cols. [593] encuentran resultados similares para el cáncer pero no para las displasias. Brinton y cols. [51] no encuentran esa diferencia entre displasia y cáncer. En las mujeres con adenocarcinomas, las relaciones sexuales suelen comenzar más tarde que en las que han desarrollado un cáncer epitelial [265]. Curiosamente, en un

estudio español [379], en el que es adivinable un sesgo de selección en la elección del grupo de referencia aparte de no ajustar por ninguna variable, se observó que la edad precoz del primer coito era un factor protector, con un RR de 0.31.

f) **Promiscuidad sexual:** Casi todos los autores insisten en este conocido factor de riesgo. Para Cramer [117], el haber tenido más de un compañero representa un RR entre 2 y 3 frente a las que han tenido uno sólo, e incluso 4 para otros autores [129]. Slattery et al [557] han encontrado recientemente que tener 10 ó más compañeros sexuales supone un exceso de riesgo del 800% para la mujer y del 760% si la mujer tiene compañero estable, pero éste tiene al menos otras nueve compañeras más. Clarke 1982 [95] apoyan estos datos en lo que han llamado inestabilidad sexual. Terris y cols [593] observaron en su estudio que las mujeres con carcinoma tenían más matrimonios que las displásicas y los controles, y que esas diferencias no fueron una función de la edad cuando se ajustó por la misma. Sin embargo, ni Brinton y cols. [51], ni Graham y cols. [204] hallaron esas diferencias y comprobaron que el número de compañeros sexuales ejercía un efecto independiente de la edad del primer coito, pero no a la inversa. Estas últimas investigaciones no sustentan la hipótesis de que la adolescencia es el período en el que el cervix es más vulnerable a los efectos de la conducta sexual.

g) **Paridad:** Para Pérez y cols. [460] el aumento del número de embarazos es un factor de riesgo positivo. Por el contrario, para otros [593,516], la sugerencia de una alta paridad como factor de riesgo desaparece tras el ajuste por las variables sexuales. Matorras et al [379] también lo encuentran (>4 partos supone un RR de 3), pero al no ofrecer ningún tipo de análisis multivariable no se sabe si ese riesgo puede ser debido a otro factor de riesgo.

h) **Frecuencia sexual:** Para varios autores [117,516] parece no aumentar el riesgo, pero Malhotra [recogido en 117], opina lo contrario, y postuló que la excesiva frecuencia sexual producía un semen alcalino que era peligroso para el cervix.

i) **Duchas vaginales:** En 1931, Smith encuentra un RR de 4 para el cáncer cervical en las mujeres que se duchaban vaginalmente con jabones que contenían alquitranes. Otros autores [204] encuentran un detalle similar, pero referido al número de duchas, y proponen que aumente el número de estudios sobre este punto, insuficientemente investigado.

j) **Enfermedades venéreas:** Briggs y cols. [48] encuentran un número elevado de displasias en las personas que han contraído una enfermedad venérea. Los autores no realizan, como hubiera sido de desear, un análisis de la distribución de displasias por diagnóstico, planteando tan solo la necesidad de seguimiento de este tipo de mujeres. Cramer [117] insiste en el papel de la *tricomonirosis*, aún insuficientemente estudiado. Starreveld y cols. [572] analizan dos tendencias, la tasa de *gonorrea* y la del cáncer de cervix, por cohortes etarias y utilizando un modelo compartimental. Relacionan el aumento brusco de las *gonorreas* en 1967 y el aumento del cáncer en 1973, y asumiendo que los agentes causales del cáncer y de la *gonorreas* se transmiten de forma similar, entresacan que el período de latencia de aparición del cáncer es de 5 años. Estos hechos han de ser considerados con precaución mientras los autores no nos proporcionen las demás variables que han tenido en cuenta en su análisis ecológico [200]. Los *citomegalovirus* tampoco se han encontrado correlacionados con la enfermedad [205]. El resto de las enfermedades venéreas fueron descartadas hace tiempo.

Desde el estudio de Naib y cols. en 1966 [recogido en 117] la *vedette* en la epidemiología de la enfermedad ha sido durante

casi 15 años la relación entre esta enfermedad y el virus *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2), actualmente llamado herpesvirus 2. Cramer [117] revisó los estudios que han encontrado esa relación. En la Tabla 2 se sintetizan los valores máximos y mínimos de RR encontrados entre el HSV-2 y el cáncer. Estas variaciones se deben esencialmente a si los autores han tenido en cuenta en el análisis la presencia de factores de confusión. Más recientemente, otros autores [204,558] corroboran estos hechos. Los RR encontrados por estos últimos fueron los siguientes: 1.23 para la displasia (no significativo), 2.01 para el carcinoma *in situ* y 3.61 para el invasivo (todos ellos valores ajustados). Mayberry y cols. [382] estudiaron el RR de cáncer cervical en mujeres con exposición al tabaco y al HSV-2 y obtuvieron los valores siguientes de RR sin ajustar: 6.3 para fumadoras y HSV-2; 4.25 para ex-fumadoras y HSV-2; y 3.71 para no fumadoras y HSV-2.

TABLA 2

HSV-2 Y CANCER DE CERVIX

Grado de Enfermedad	RR mínimo (estudio)	RR máximo (estudio)
Cáncer invasivo	2.8 (Adam et al, 1972)	• (Royston y Aurelian, 1970)
C. <i>in situ</i>	1.6 (Adam et al. 1972)	• (Royston y Aurelian, 1970)
Displasia	1.2 (Adam et al, 1972)	24 (Royston y Aurelian, 1970)

Fuente: [117] modificado

La hipótesis de causalidad del HSV-2 sobre el cáncer de cuello uterino ha encontrado apoyo en los siguientes hechos experimentales [93,117]: la identificación de antígenos víricos en células exfoliadas de cáncer de cervix; la demostración de la

oncogenicidad del virus al comprobar que los embriofibroblastos del hámster transformados por el HSV-2 fueron oncógenos cuando se inocularon en los hámsters recién nacidos, notándose además que había antígenos de membrana específicos del virus; la presencia de un antígeno tumoral posiblemente inducido por el virus en un 90% de los cánceres, que desapareció en las mujeres tratadas con éxito; y la comprobación de que los supervivientes a largo plazo tienen títulos más altos de anticuerpos que las que han muerto por la enfermedad. Pero el hecho de que tan solo excepcionalmente se haya podido aislar el ADN viral en el tejido tumoral está en contra de la postulada relación causal entre cáncer de cervix y HSV-2 [240,318].

En la actualidad, el agente viral más claramente relacionado con este tumor son los *Papillomavirus* [240,241,646], aislándose incluso en los adenocarcinomas [648]. Es un agente de transmisión sexual, estando asociado no solo a la promiscuidad de la mujer, sino también del marido de ella [129]. Los serotipos que se han encontrado en las lesiones tumorales han sido por orden de importancia el 16a, 18, 31, 33, 6 y 11 en los tumores de epitelio escamoso [179,241,603,646], y en los adenocarcinomas los tipos 18 y 16 [648]. De forma general, parece que los serotipos 6 y 11 se encuentran esencialmente en las lesiones benignas (displasias leve y moderada), por lo que han recibido el nombre de serotipos de «bajo riesgo», mientras que los restantes serotipos, sobre todo el 16 y 18, se encuentran en el NIC y en el invasivo, y constituyen el llamado grupo de «alto riesgo» [179,241,646]. Sin embargo, en un reciente trabajo de Syrjänen et al [590] también se han encontrado con una elevada frecuencia los serotipos de bajo riesgo en las lesiones tumorales. Se afirma en términos generales que las mujeres con lesiones por papillomavirus presentan un RR entre 10 y 15 de desarrollar una NIC frente a las que no presentan estas lesiones [226,318,319,496], aunque parece ser que no ejercen ningún efecto pronóstico, esto es, su presencia o ausencia no

modifican la historia natural de la enfermedad una vez iniciada [314].

Los hechos a nivel experimental que sustentan su papel etiológico en la enfermedad se basan en el frecuente aislamiento en las lesiones neoplásicas de antígenos específicos y de ADN de estos virus, con una frecuencia que oscila entre el 15 y el 92% en las lesiones invasivas y entre el 14 y 84% de las NIC [240,241,318,319,646], el que sea un agente transmisible por vía sexual, y que también se aisle el ADN viral, con mayor frecuencia los tipos 16 y 33, en las células tumorales del carcinoma intraepitelial de pene en compañeros sexuales de mujeres con NIC [21]. Un detalle importante es que el ADN viral se encuentra libre en citoplasma y núcleo celular en las lesiones benignas, pero integrado en el genoma celular en las malignas [646]. No todos los autores sustentan la hipótesis de estos agentes en el cáncer de cervix. Recientemente, Kjaer y cols. [320], al comparar ecológicamente las tasas de enfermedad en Dinamarca y Groenlandia con la frecuencia de infección por HPV en la población, encuentran que el cáncer es más frecuente en Groenlandia donde la infección por HPV es más rara. Lo interpretan en contra de la hipótesis HPV-cáncer, pero estos resultados han de ser interpretados con precaución puesto que pueden ser explicados por falacia ecológica, que los autores no mencionan en su discusión. Brisson et al [59] comprueban como los factores de riesgo de los condilomas son muy similares a los de la NIC, cuando los comparan frente a un grupo control, mientras que Villa et al [627] no. Esta comunidad etiológica apoyaría la relación entre HPV y cáncer de cervix. Un hecho comprobado *in vitro* es que los HPV son transformadores celulares, en términos modernos las «inmortalizan», pero parece ser que no pueden por sí mismos iniciar el proceso tumoral, necesitando un cofactor para la producción del cáncer. Cofactores que pueden ser el tabaco, los anticonceptivos orales, otras

infecciones genitales, u otro tipo de factores aún por determinar [226,240,241,318,319,646].

Un hecho comprobado recientemente con respecto a las lesiones producidas por el HPV es que la conización del NIC va seguida de frecuentes recidivas de lesiones papillomatósicas, que han llegado hasta el 85% [33,79,590]. Ello podría ser causado por que las infecciones cervicales van acompañadas en un 81% de afectación vulvar, esto es, los papillomavirus producen una infección generalizada del tracto genital femenino [562]. Esto supone que las mujeres con este tipo de lesiones necesitan con una mayor frecuencia acudir a los servicios de detección precoz del cáncer genital. Sin embargo, algunos autores [76] han comprobado que las displasias leves o moderadas asociadas a HPV rara vez progresan a NIC.

k) **Factores maternos:** Está suficientemente probada la asociación que existe entre la administración de dietilestilbestrol a embarazadas y la aparición de carcinoma de cervix precoz en las hijas [460].

l) **Factores masculinos y coitales:** La *circuncisión*, práctica frecuente en los judíos que mereció mucho interés en el pasado, ha perdido su importancia tras varios estudios, entre ellos el de Rotkin [516], que demostraron su falta de asociación con la enfermedad. De todas formas, Cramer [117] cree que sea un factor débil --por la menor proporción de circuncisos entre los casos-- más por higiene personal (sesgo con la conducta sexual) que por los efectos carcinogénicos del esmegma. Zunzunegui et al [663], en un estudio de casos y controles de mujeres hispanas de clase social baja, han encontrado que el factor de riesgo más importante es la frecuencia de contactos sexuales extramaritales del marido, con una desigualdad relativa de 5.3, resistente al ajuste de otros factores de riesgo (incluidas las enfermedades de transmisión

sexual). Esto habla en favor de un factor masculino, aunque no se sabe si será extrapolable a otros grupos.

Se ha señalado un posible *factor masculino* tras observar la asociación de cánceres en mujeres que estuvieron casadas con el mismo hombre [117]. El *ADN seminal*, ya fuera por su contenido en histonas o la relación histona/protamina, es también una hipótesis débil ya que no existe relación entre frecuencia coital y cáncer [89,117]. Otros factores masculinos aducidos han sido el *semen con alto contenido en proteínas* [497], la ausencia de vasectomía [582], y la asociación de cáncer de pene con el de cervix [89]. Sin embargo, recientemente Hellberg y Nilsson [244] no han hallado la relación entre cáncer de pene y cáncer de cervix.

m) **Factores nutricionales:** Un déficit de vitamina C en la dieta ha sido implicado como factor de riesgo, resistente a todos los ajustes por edad y conducta sexual [614,639]. Los β -carotenos plasmáticos, y su ingesta, la vitamina E, y los jugos de frutas han sido también implicados en la enfermedad [60,338,614]. Así, por ejemplo, La Vecchia y cols. [338] han encontrado que la ingesta pobre de β -carotenos ejercía una influencia sobre la enfermedad, con un RR de 4.7 en las mujeres que consumían menos de 100,000 UI/mes frente a las consumidoras de >150,000 UI/mes. La relación con las vitaminas encuentra apoyo en el hecho constatado de que una dieta carente de folatos favorece la progresión de displasia a carcinoma [42,91]. Estos hechos ponen de manifiesto la similitud existente entre el cáncer de pulmón y éste.

n) **Tabaco:** Existe en la actualidad una gran cantidad de bibliografía respecto a este agente como factor de riesgo. Se considera que el tabaco, junto a las relaciones sexuales precoces y la promiscuidad sexual, son los tres grandes factores de riesgo del cáncer cervical de origen epitelial escamoso. En los adenocarcinomas el tabaco no parece jugar ningún papel [265].

Winkelstein [652] comenzó a estudiarlo tras observar la analogía entre el carcinoma bronquial y el de cervix: ambos son en su mayoría de origen escamoso y el estudio del sueco Cederlof, en 1975, que encontraba un RR de 7.2 de padecer carcinoma de cuello uterino en las fumadoras de más de 15 cigarrillos/día frente a las no fumadoras. Estos dos hechos fundamentales condujeron a Winkelstein a examinar los datos del Third National Cancer Survey y a encontrar una correlación de 0.6 entre ambos tipos de tumores. Ello le indujo a emitir la hipótesis del tabaco como factor de riesgo. Posteriormente, otros autores iniciaron el estudio del tabaco como agente etiológico del cáncer de cuello uterino. En la Tabla 3 se encuentran resumidos algunos de los estudios que han investigado esta relación. El trabajo de Mayberry y cols. [382] apoya esta hipótesis, siendo el tabaco el iniciador de la lesión luego continuada por la acción del virus [652] y también la sustenta el que haya sido comprobado que el benzopireno se fija *in vitro* a los cultivos hísticos de tejido endometrial y potencia la estimulación androgénica del endometrio [652], y el que se detecte cotinina y nicotina en el moco cervical [205]. Recientemente, Slattery y cols. [556] han comprobado que el riesgo en las fumadoras pasivas es similar al de las fumadoras, 3.42 versus 3.43. A pesar de ello, varios estudios recientes [255,661], no encuentran esta relación al ajustar por el número de compañeros sexuales y otras variables.

TABLA 3

ESTUDIOS ENTRE TABACO Y CANCER DE CERVIX

Estudio	Año	RR (ajustado)
Cederlof	1975	7.2*
Wright y cols.	1978	2.0
Thomas y cols.	1980	2.0
Brinton y cols. [51]	1980	2.0
Hirayama y cols.	1980	1.7
Stellman y cols. [574]	1980	1.5**
Gardner y Lyon [192]	1982	2
Clarke y cols. [95]	1982	2
Lyon y cols. [365]	1983	3
La Vecchia y cols. [334]	1986	1.7
Zaninetti y cols. [661]	1986	1**
Nischan y cols. [429]	1988	1.2***†
Grail y Norval [205]	1988	3.2*
Herrero y cols. [255]	1989	1**
Slattery y cols. [554]	1989	3.4

* No ajustado

** No significativo

† En las mujeres con un solo compañero fue de 2.7

Fuente: [200] modificado

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es indiscutiblemente el tumor más importante en la mujer, donde constituye el 20% del total de las muertes por cáncer [118]. Es además uno de los tumores sobre los que existen una mayor cantidad de literatura epidemiológica, ya que aún no se ha terminado de comprender la relación existente entre los numerosos factores de riesgo que hasta el momento han sido identificados.

EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

El cáncer de mama es el primer tumor en la mujer, con un 18.4% de toda la incidencia mundial, ocupando en ambos sexos el tercer puesto con un 9% [454]. La tasa de incidencia del cáncer de mama (CM) muestra una enorme variación en nuestro planeta. De la Tabla 4 se deduce que es una enfermedad que afecta especialmente a los países occidentales y desarrollados: EE.UU., Canadá, países del norte y oeste de Europa. Otros países con un elevado nivel de desarrollo, como el Japón, tienen tasas mucho más reducidas, aunque discretamente más elevadas que el resto de países asiáticos. La diferencia entre Norteamérica y Europa con África y el resto del continente americano podría ser explicada en parte, por las diferencias etarias poblacionales. El CM, como será posteriormente discutido, es una enfermedad que afecta sobre todo en las edades avanzadas de la vida, siendo la estructura poblacional de África y del resto de América típicamente progresiva. En los países industrializados el cáncer de mama ocupa el tercer lugar, con 13%, tras el de pulmón y el colorrectal, mientras que en los en vías de desarrollo, ocupa la quinta posición con un 8.6%, tras los tumores de cervix, estómago, faringe-boca, y esófago [454].

TABLA 4

TASA DE INCIDENCIA ($\times 10^5$) DE CANCER DE MAMA
EN EL MUNDO

AREA	Tasa	AREA	Tasa
Africa	12.3	China	6.4
América Central	12.8	Japón	21.0
América del Sur	39.9	Resto de Asia	15.0
América del Norte	91.0	URRS	28.0
Europa	69.3	Australia/NZ	67.4
Europa-Este*	41.4	Europa-Norte**	84.4
Europa-Sur†	63.4	Europa-Oeste††	86.4
Zaragoza, España	34.7	Asturias	41.2
Navarra, España	38.7	Murcia, España	29.4

Fuentes: [118,454]

*Países en la órbita soviética.

**Reino Unido, Irlanda, Islandia, Países escandinavos.

†España, Portugal, Italia, Grecia, Yugoslavia, Albania, Malta

††Francia, RFA, Benelux, Suiza, Austria

Los estudios de emigrantes en EE.UU. comprueban como las hijas de las familias procedentes de zonas de bajo riesgo tienen el mismo riesgo que las norteamericanas --los asiáticos necesitarían dos generaciones para ello--, sugiriendo que los factores ambientales pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Estos hechos reflejan un fenómeno de cohorte, que también se ha comprobado en otros países, como Dinamarca [156].

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

La historia natural de la enfermedad aún está en discusión. Se asume que en dos tercios de la duración de la misma, el cáncer es indetectable [229]. Utilizando esta estimación, asumiendo que la transformación de una sola célula es suficiente para la producción del cáncer, y siendo la probabilidad de transformación para cada célula la misma e independiente y que el tiempo de latencia es poco variable, Moolgavkar et al [420] elaboran un modelo de carcinogénesis en dos etapas que permite predecir bien los riesgos del cáncer y establecer que el período latencia es de 5 a 8 años. Recientemente, en 1988, Simpson et al [552] han planteado el origen premenopáusico de todos los tumores al comprobar que la tasa de crecimiento tumoral es menor en las postmenopáusicas, el pronóstico es más favorable en ellas, siendo a estas edades los tumores más diferenciados e incidir los factores de riesgo de la enfermedad esencialmente en la premenopausia. Siendo este último hecho apoyado por los estudios de Paffenbarger et al [450] y Hislop et al [262].

a) **Edad:** Es muy raro antes de la menarquia en la mujer. La tasa aumenta de manera importante hasta la quinta década de la vida, momento a partir del cual el incremento es más lento [310,467]. En algunas series de datos es posible comprobar el llamado «gancho de Clemmensen», esto es, un descenso en la tasa de incidencia en el grupo de edad de 50-54 años, para luego seguir aumentando [90,310].

b) **Clase social:** Quizás sea de las pocas enfermedades que en la actualidad se correlacionan positivamente con la clase social, afectándose más las clases sociales superiores [90,310,337,467].

c) **Factores reproductivos:** Han sido profusamente investigados en esta enfermedad. El *status marital* es uno de ellos. Ya Ramazzini,

en 1700, observó que las monjas tenían mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y lo atribuyó a que eran célibes. En general, las mujeres solteras tienen un mayor riesgo que las casadas y esto es verdad sobre todo en los tumores postmenopáusicos, no siendo tan claro en los premenopáusicos [467].

El embarazo es otro de los factores importantes en la enfermedad. Las nulíparas tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad [49,190,302,426,450]. La alta paridad parece en la actualidad que es un factor protector independiente de la edad en la que se tuvo el primer hijo [245,302,310,330,337,348]. Los partos múltiples han sido recientemente estudiados [288], hallándose que cuando se producen en último lugar ejercen un efecto protector (OR= 0.6) independiente de otras variables. El hecho de que algún embarazo terminara en aborto también ha sido considerado como factor de riesgo (OR=2 en el aborto inducido y de 1.5 en el espontáneo) [270,472,623].

La edad al primer parto (tras un embarazo a término) se asocia con un riesgo menor en la mayoría de las investigaciones [49,55,138,245,302,337,348,426,450], aunque algunos autores no lo hayan encontrado [331]. Las mujeres que dan a luz antes de los 18 años tienen un RR de 0.33 en comparación con las que paren después de los 35 años, y existe una correlación lineal positiva entre la edad del primer parto y el riesgo de la enfermedad. También se ha encontrado que las mujeres que dan a luz después de los 30 años tienen un riesgo mayor que las nulíparas. MacMahon y cols. [369] justifican esto afirmando que la edad precoz del primer parto a término previene la iniciación del tumor, mientras que un primer parto tardío favorece (como factor promotor) a las células ya transformadas.

La lactancia, considerada como uno de los clásicos factores protectores del cáncer de mama, pierde este carácter cuando se

tienen en cuenta a la paridad [310]. Sin embargo, tres investigaciones recientes han encontrado significativo este factor en premenopáusicas, aunque su valor del riesgo relativo fue de escasa importancia [71,393,553].

La *menopausia artificial* también ha sido encontrada como factor protector [162]. Sin embargo, en numerosos casos se administra terapia hormonal substitutiva y no está nada claro cual puede ser el efecto combinado de ambos, de las hormonas y de la ooforectomía bilateral [55,310,606].

Numerosos estudios han comprobado que la *precocidad de la menarquia* y la *menopausia tardía* son factores de riesgo, sugiriendo que cuanto más largo es el período sexual mayor es el riesgo de la enfermedad. Ambos factores pueden ejercer su papel independientemente [49,302,310,332,426,450,467]. A pesar de la internacionalidad de este hecho, en dos estudios españoles de casos y controles [190,378] encuentran como detalle sorprendente todo lo contrario: la *menarquia tardía* en cánceres es un factor de riesgo frente a los controles. Y en otro [373], no encuentran diferencias en la *menarquia*. Presumiblemente un sesgo de selección es el responsable de estos hechos.

En la valoración de la edad de la *menopausia* se ha constatado la existencia de un sesgo hacia el valor nulo [451], por lo que el efecto de este factor de riesgo es en realidad mayor de lo obtenido.

d) **Enfermedades benignas de mama:** Muchos autores concuerdan en que ciertas enfermedades benignas de la *mama* se asocian o son precursores del cáncer de *mama*. La *mastopatía fibroquistica* multiplica el riesgo de dos a cuatro veces, y persiste largo tiempo [130,160,285,310,419,467]. Ebbs et al [141] no lo encuentran, pero con 101 mujeres seguidas durante 3.5 años es

difícil demostrar algo. Con respecto al fibroadenoma, hay menos claridad en su papel como factor de riesgo. Hay varios tipos de mastopatía fibroquística. Clasificándola por su anatomía patológica, se ha encontrado que los papilomas ductales múltiples, la mastopatía quística gruesa, el carcinoma lobular in situ, las hiperplasias ductales, papilares, y lobulares están asociados con el cáncer de mama, siendo mayor el riesgo cuanto mayor es el grado de atipia [36,77,137,326,452]. Además, existe una interacción positiva con los antecedentes familiares [137,452]. La base biológica de esta relación no se conoce. Puede ser una lesión precancerosa, aunque se haya detectado el cáncer en la mama contralateral a la que parece la mastopatía. En autopsias se ha hallado que la mastopatía puede estar presente de forma subclínica. Por otra parte, la mastopatía puede tener en común con el cáncer a varios factores de riesgo, hecho que se ha comprobado en Israel a nivel ecológico al mostrar el cáncer invasivo y la mastopatía fibroquística benigna el mismo patrón de distribución por las diferentes etnias [36]. Otros autores [52,308,528] no encuentran ningún factor etiológico común con el cáncer, como no sea la nuliparidad [308]. Otros autores, como Parazzini et al [453] si encuentran que la baja paridad, la edad tardía tras el primer embarazo, la menopausia tardía son factores de riesgo significativos --la menarquia precoz fue un factor de riesgo no significativo-- para el cáncer de mama, y concluyen que hay similitud etiológica entre ambas entidades.

La revisión de Ernster [154] sobre los factores de riesgo de la enfermedad benigna de mama pone de manifiesto la paradoja siguiente: Una gran cantidad de estudios epidemiológicos son consistentes con que los anticonceptivos orales disminuyen la enfermedad benigna; la enfermedad benigna aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama; de ello debería derivarse que los contraceptivos previenen el cáncer, lo que no es así, ya que la asociación de enfermedad benigna + contraceptivos orales aumenta

el riesgo del cáncer. Es cierto que numerosos estudios muestran una disminución del riesgo de enfermedad benigna de mama, incluyendo el fibroadenoma, en mujeres que consumen este tipo de preparados [52,81,261,357,358,435,441,457,518], pero no todos, ya que otros [174,430,453,528] no la encuentran, o sólo tras un largo consumo de los mismos [309]. Algunos autores encuentran un efecto diferente según el estado de la mujer. En las premenopáusicas se ha descrito un efecto protector de los contraceptivos orales para el fibroadenoma, mientras que es un factor de riesgo en la postmenopausia [75]. Resultados similares obtienen Berkowitz et al [30], en la premenopausia no encuentran asociación entre los anovulatorios y la mastopatía fibroquística, siendo positiva esta relación en la postmenopausia. También los resultados han sido matizados según el grado de atipia epitelial. Se ha encontrado que la enfermedad benigna de mama con alto grado de atipia no son evitadas por los contraceptivos orales [357,467], aunque otros afirman lo contrario [275,358].

Un problema frecuente en la valoración epidemiológica de este tipo de estudios es que, como resaltaron Janerich et al [289, 290], muchas mujeres una vez iniciada la mastopatía son aconsejadas por su médico la discontinuación del uso de los anovulatorios. Esto podría suponer una alteración en el signo de la relación entre los anticonceptivos y la enfermedad benigna de mama.

e) **Cánceres primarios múltiples de mama y de otros lugares anatómicos:** Las mujeres con un cáncer de mama tiene de 4 a 5 veces más riesgo de desarrollar un cáncer en la mama contralateral. Suelen ser más jóvenes y tener antecedentes familiares de cáncer de mama que el resto de cánceres mamarios. El riesgo de desarrollar cáncer de mama tras un cáncer de ovario es de 1.4 a 4. Las mujeres con cáncer endometrial tienen un RR de 1.2-2 de tener un cáncer de mama. Este tipo de relación es menos cierto para el

cáncer de colon. La razón de estas asociaciones puede residir en una comunidad de factores de riesgo: dieta, hormonales o menor fertilidad [310,467].

f) **Historia familiar y genética:** Las mujeres cuyas madres o hermanas han desarrollado la enfermedad tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad, y aún mayor si la madre y al menos una hermana lo han desarrollado con anterioridad [426,446,467,608]. Este efecto es mayor en los tumores premenopaúsicos que en los postmenopaúsicos [446,450]. En la Tabla 5 podemos ver un resumen de los distintos RR para cada una de las situaciones familiares. A pesar de las relaciones claras que se observan entre los familiares de cáncer de mama, y el elevado grado de concordancia entre los gemelos monocigóticos, aún no se ha encontrado ningún marcador genético de la enfermedad ni ningún tipo de herencia [466]. La hipótesis genética podría explicar las diferencias geográficas observadas en la incidencia de la enfermedad. Se ha encontrado que en las asiáticas, donde es más abundante que en las caucásicas el genotipo de cerumen seco, las cifras de cáncer son inferiores. El genotipo mencionado condiciona una menor secreción por parte de las células epiteliales mamarias y, disminuyendo así la posible actuación de carcinógenos ambientales [467].

Los antecedentes familiares ejercen un efecto aditivo con otros factores. Así, una mujer de edad entre los 40 y 49 años, que haya tenido su primer hijo después de los 24 años y que haya tenido una hermana con cáncer bilateral de mama, tiene un riesgo de desarrollar un cáncer de mama del 19.1% [4].

TABLA 5

RR DE CANCER DE MAMA EN FAMILIARES DE CASOS DE CANCER DE MAMA

Familiares con CM	Lateralidad	Status menopáusico	RR	IC vital
Madre y hermana	Uno o ambos	Ambos premenopausia	8	0.51
o	bilaterales	Uno pre- y otro post-	4	0.23
Madre y abuela materna		Ambos postmenopausia	4	0.28
	Ambos	Ambos premenopausia	5	0.33
	unilaterales	Uno o ambos post-	±1	0.13
Madre y tía materna	Uno o ambos	Ambos premenopausia	7	0.50
o	bilaterales	Uno o ambos post-	±1	0.11
Dos hermanas				
	Ambos	Ambos premenopausia	3	0.20
	unilaterales	Uno o ambos post-	±1	0.07
Ningún familiar			1	0.07

IC vital: riesgo para toda la vida. Fuente: [467]

g) **Factores endocrinos:** A pesar del gran número de publicaciones existentes al respecto, hay una gran falta de certeza en la forma en que los factores hormonales producen su efecto. Desde los estudios de Beatson, en 1896, en los que comprobó que la ooforectomía era seguida de una regresión en el crecimiento del cáncer de mama, se sabe que las hormonas ováricas afectan al tejido tumoral mamario [467]. Esto unido a que prácticamente afecte en exclusividad al sexo femenino, se relacione con la reproductividad, y que la administración de estrógenos puede

producir cáncer de mama en varones, ha justificado la relación entre estrógenos y cáncer. Todo esto motivó el que Cole y MacMahon [102], modificando una hipótesis de Lemon, postularan que cuanto mayor es la cantidad producida de estriol frente a la de estrona y estradiol en la década siguiente a la menarquia, menor es el riesgo de cáncer de mama. De esta manera se explicaría el que un parto a término a edades precoces tuviera su efecto protector. Además, se comprobó que el cociente estriol/(estrona+estradiol) en orina era mayor en las asiáticas que en las caucásicas, teniendo niveles intermedios las asiáticas emigradas a occidente, y que el estriol como mucho era un carcinogénico débil a nivel experimental, en comparación con la estrona y el estradiol. El grupo de MacMahon [607] también justifican el riesgo por clase social en base a su hipótesis, al encontrar el cociente elevado en las mujeres de clase social baja. A pesar de estos hechos, a esta hipótesis se le objetó que los niveles de estriol en orina no son representativos de los plasmáticos, ya que el estriol se concentra en orina; que el estriol se une débilmente a los receptores estrogénicos tumorales; que no es mutagénico por el test de Ames; y que los tumores en ratón también pueden ser producidos por el estriol. Sin embargo, algunas de estas críticas han sido contrarrestadas. Se ha comprobado que el estriol protege contra los tumores mamarios inducidos en ratas y que es capaz de competir con el estradiol por los receptores estrogénicos. A pesar de la discusión existente sobre su carácter de factor de riesgo, no se le puede negar como mínimo un carácter de marcador de riesgo [310,467].

La estrona también ha llamado la atención, ya que es carcinogénico en animales. En las postmenopáusicas, casi todos los estrógenos circulantes lo hacen en forma de estrona, tras la transformación de la androstendiona en el tejido adiposo. En las cancerosas postmenopáusicas, existe otra fuente desconocida que suministra el 25-35% de la estrona. La obesidad aumenta la

cantidad de estrona. De aquí que la dieta, a través de la obesidad, podría tener un papel en la enfermedad.

La progesterona es un cocarcinógeno en roedores. Se ha dicho que la estrona, sin la progesterona puede crear un ambiente favorable para el desarrollo del cáncer de mama, pero no existen evidencias claras de que esto sea así [317,327]. Korenman [327], en 1980, enuncia una hipótesis en la que sostiene que el status endocrino meramente influencia la susceptibilidad a los carcinógenos ambientales, el riesgo es mayor acorde con la duración de una estimulación estrogénica sin oposición, y que el riesgo disminuye con una fase lútea del ciclo adecuada. Desgraciadamente para esta hipótesis y para la de MacMahon, dos estudios recientes [63,659] no han encontrado diferencias hormonales entre las mujeres que luego desarrollaron un cáncer de mama o no.

El papel que puedan ejercer otras hormonas, como la prolactina y las tiroideas, está muy discutido en la actualidad, necesitándose mayor investigación para clarificar su relación con el cáncer de mama. Recordemos que existen interacciones complejas entre todas las hormonas entre sí, de tal manera que es difícil determinar el efecto específico de cada una de ellas. Los andrógenos, aunque también discutidos, han sido nuevamente involucrados en el cáncer de mama. Un estudio de casos y controles italiano [546] ha encontrado que las mujeres premenopáusicas que tienen niveles de testosterona sérica por encima del percentil 75 tienen un riesgo relativo de 3.4 frente a las que tienen niveles inferiores. Igualmente hallan un riesgo elevado para la testosterona urinaria y la dehidrotestosterona sérica. Esto también es sustentado por una reciente investigación, en la que fueron estudiadas mujeres con cáncer de cuello uterino irradiadas en la pelvis, y en las que se apreció un descenso del riesgo del cáncer de mama de un 30%. Riesgo que los autores atribuyen a una

disminución no significativa de los niveles séricos de androstendiona, testosterona y estrona [143].

h) **Dieta:** Desde principios de este siglo, se ha sugerido que la dieta, la nutrición, juega un papel en el cáncer de mama. Se ha comprobado a nivel experimental, en ratas, que la dieta rica en grasas, aumenta el riesgo de cáncer de mama. Este factor aún se encuentra muy discutido en la actualidad, no todos los estudios son consistentes. Sería más bien un promotor que un iniciador de la carcinogénesis. Recientemente, Byers [72] revisando todos los estudios epidemiológicos de dieta grasa y cáncer de mama publicados entre 1982 y 1987, un total de 8, concluye que esa asociación postulada no es consistente.

A nivel ecológico se ha comprobado que existe una correlación entre el consumo per capita de grasas y aceites y las tasas de mortalidad por cáncer de mama [534]. Los estudios de emigrantes, indirectamente apoyarían este hecho, al comprobarse que sus tasas de mortalidad se hacen similares a la de los nativos de su nuevo país. Sin embargo, estas observaciones de tipo ecológico no son definitivas por el peligro de la falacia ecológica.

El hecho de que se hayan apreciado correlaciones entre el índice de Quetelet [337,362], el peso [53,245], la talla [585], la masa corporal total, la estructura medida por la anchura del codo [585], con el cáncer de mama, especialmente en las postmenopáusicas [245,344,362,374,426,450], constituiría una evidencia indirecta del papel de la dieta en la enfermedad. Además, ha sido comprobado que puede afectar el peso negativamente el pronóstico de la enfermedad [427].

Se han sugerido varias hipótesis por las que la dieta podría ejercer un efecto carcinógeno: la dieta rica en grasas

aumentaría las sales biliares, alterándose la flora intestinal y favoreciendo la producción de carcinógenos de procarcinógenos contenidos en la propia dieta [262]; por aumentar los niveles de prolactina [310]; por favorecer la obesidad y así aumentar la conversión de estrona procedente de androstendion [103]; un déficit de iodo en dieta disminuiría el cociente de estriol/(estrona + estradiol) [563].

El selenio también ha sido encontrado como un posible factor protector, fundamentalmente a nivel ecológico y animal. La base biológica en la que podría residir su efecto sería que el Selenio es un cofactor de la glutatión peroxidasa, involucrada en los peróxidos lipídicos. Las grasas no saturadas son peroxidadas hasta formar aldehído malónico, que es carcinogénico y mutagénico [310,467].

Otros factores dietéticos que han sido encontrados en diferentes estudios han sido la vitamina A [305], consumo por encima del percentil 90 frente a una ingesta por debajo del percentil 10 produce un riesgo relativo de 0.46; los niveles de retinol plasmático, no dietéticos [374]; y los niveles de vitamina E en plasma, como factor de riesgo [195].

El consumo de café también ha merecido la atención de los epidemiólogos. Tres estudios recientes descartan su papel como factor de riesgo [468,503,509].

El consumo de alcohol si ha sido encontrado como un factor de riesgo de nivel bajo-moderado. A nivel ecológico mundial ha sido encontrado como factor de riesgo, aunque su efecto desapareció tras el ajuste por el consumo de grasas [534]. Un estudio de casos y controles francés [341] encuentra que el consumo de cerveza en las comidas suponía una desigualdad relativa de 2.44, mientras que el vino era de 1.46 --ambos parámetros

ajustados por las restantes covariables. Resultados similares, aunque sin tener en cuenta el tipo de bebida, obtuvieron otros dos estudios [257,504], con riesgos relativos de 1.4 para el consumo de alcohol. Schatzkin et al [533], analizando la cohorte de Framingham, no lo encuentran. El tema ha merecido la atención del grupo de Chalmers [359], que han realizado un meta-análisis sobre el tema, y concluyen que existe un efecto del alcohol sobre el riesgo de cáncer.

i) **Radiaciones:** La radiación es un claro factor de riesgo para el cáncer de mama. Se ha comprobado en las fluoroscopias por tratamiento antituberculoso [274], en las mastitis postparto agudas radiadas y tras las explosiones de las bombas atómicas de la segunda guerra mundial. El riesgo parece ser de seis casos/1,000,000 mujeres/año/rad. El máximo riesgo se produce en el período alrededor de la menarquía, cuando la mama se está desarrollando. El riesgo es mínimo alrededor de la menopausia [310,467].

j) **Tabaco:** El tabaco también se ha intentado asociar al cáncer de mama. A nivel ecológico, Horton [266] ha relacionado las tasas de cáncer de pulmón con las de mama y con el consumo de tabaco en la población. Los resultados fueron significativos, incluso controlando por el alcohol, única variable que tuvo en cuenta. Brinton et al [57] no encontró relación en un estudio de casos y controles entre el tabaco y el cáncer de mama. Sin embargo, tres estudios más recientes [62,505,535] sí han coincidido en que el tabaco es un factor de riesgo independiente, resistente al ajuste por otros factores de riesgo, que ejerce su efecto especialmente en las premenopáusicas con un riesgo relativo entre 2 y 2.5. Sin embargo, uno de ellos [535] ha negado posteriormente esa asociación [536]. De existir algún efecto, no es fácilmente explicable, ya que ha sido sugerido que el tabaco tiene un efecto

antiestrogénico y parece inducir una menopausia precoz (factor protector del cáncer de mama) [20].

k) **Corriente eléctrica:** Recientemente, Stevens [578] ha sugerido como hipótesis del cáncer de mama la exposición crónica a campos electromagnéticos de baja frecuencia, de unos 60 Hertzios. Esta hipótesis explicaría el aumento de las tasas encontradas conforme avanza el presente siglo y por el grado de industrialización de los diferentes países. Se basaría en que la utilización de la luz eléctrica produciría una disminución de la melatonina secretada por la glándula pineal. Ello conduciría a un nivel de estrógenos constantes producidos por el ovario y de prolactina hipofisaria, que ocasionarían un aumento del recambio celular mamario --y enlazaría con la hipótesis de Korenman enunciada anteriormente. La consecuencia sería un aumento del riesgo de cáncer mamario. No deja de ser atractiva la hipótesis, pero le falta confirmación observacional y experimental.

l) **Patrones mamográficos del parénquima mamario:** Ha sido sugerido recientemente que ciertos patrones mamográficos pueden ser indicadores del riesgo de cáncer de mama. El patrón P2 (densidades lineares y nodulares ductales prominentes en el 25-100% de la mama) junto al DY (caracterizado por regiones irregulares laminares de densidad homogénea) tienen un riesgo 2.8 veces superiores al N1 (patrón esencialmente graso) [525].

m) **Receptores de estrógenos:** No se detectan normalmente en los sujetos normales y sí en un 50% de los tumores. Su importancia deriva de que mejoran el pronóstico de la enfermedad, al estar la células más diferenciadas, posibilitando un tratamiento farmacológico del tumor. Se cree que el nivel estrógenos los estimulan mientras que el nivel de progestágenos los inhiben. A pesar de ello la mayoría de los estudios han encontrado una relación inversa o ausencia entre la concentración de receptores y

los niveles endógenos de estrógenos. Se sabe que aumentan con la edad y que se encuentran disminuidos en los tumores premenopáusicos. No se ha encontrado relaciones consistentes entre su concentración y los principales factores de riesgo de la enfermedad: edad de la menopausia, edad de la menarquia, edad al primer parto de niño vivo, paridad, lactancia, etc. [19,282,571].

n) **Otros factores:** Un tumor tan intensamente estudiado como el de mama puede haber motivado el que se hayan encontrado asociaciones, calificables en principio como sorprendentes, como es el caso de la mayor frecuencia de recaídas en relación con el nivel de estrés [485]; la reserpina, en principio ligada como agente etiológico presumible [41,368], actualmente no es considerada así [269], etc.

CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER

Los estógenos, como arma farmacológica, se introdujeron por vez primera en 1929 [347]. Su principal utilización hasta los años sesenta fue la terapia substitutiva en casos de menopausia, fundamentalmente inducida por la cirugía. El conocerse gradualmente mejor los órganos diana de los estrógenos motivó la utilización de la terapia hormonal con otros fines, como la disminución de la osteoporosis, la prevención de la enfermedad arterioesclerótica, las disfunciones génito-uritarias, alteraciones neurológicas, y disfunciones sexuales [527].

A finales de los años cincuenta se introducen en forma de preparados hormonales con fines contraceptivos y administrados por vía oral (Tabla 6). Existen en la actualidad dos tipos de preparados: los combinados, que incluyen varias dosis de dos tipos de estrógenos (el etinil estradiol o el 3-metil éter de etinil estradiol, mestranol) y cinco progestégenos (noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, noretinodrel, norgestrel y levonorgestrel) [416]; y los que incorporan sólo un derivado progesterónico (el acetato de medroxiprogesterona). La píldora combinada es la más utilizada en la actualidad, aunque presenta la desventaja frente a los preparados monohormonales de que es más frecuente el olvido [176].

Desde su introducción las dosis de administración de anticonceptivos orales han sufrido una clara reducción. Uno de los primeros preparados aprobados en el mercado tenía 150 μg de mestranol y 10 mg de noretinodrel [279]. Los preparados actuales oscilan entre 0.3 y 1 mg de progestágeno y 20 a 50 μg de estrógeno [235,279,416]. Esto evidentemente va a suponer una dificultad accesoria en la investigación epidemiológica de los efectos adversos de este tipo de medicaciones, especialmente en los

estudios de casos y controles, ya que la mujer ha de dar información exacta sobre los preparados consumidos a lo largo del tiempo, para una correcta ponderación de la exposición.

TABLA 6

PRIMEROS PREPARADOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN USA

Año de introducción	Composición	
	Progestágeno	Estrógeno
1956	Noretindrona 10 mg	+ Mestranol 60 µg
1957	Noretinodrel 10 mg	+ Mestranol 150 µg
1958	Noretinodrel 5 mg	+ Mestranol 75 µg
1959	Noretinodrel 2.5 mg	+ Mestranol 100 µg

Fuente: Tyler [609]

Desde su introducción, los estudios epidemiológicos de valoración de los efectos indeseables de este tipo de preparados han sido y son una constante en la literatura científica, que podríamos interpretar como la fase IV de cualquier fármaco, la de su vigilancia. La introducción de hormonas o derivados hormonales en el organismo humano tiene efectos colaterales. Los efectos más estudiados han sido los metabólicos, ya que necesitan de un menor tamaño muestral para su estudio y el tiempo de latencia de producción del efecto es corto.

Entre los efectos metabólicos que producen se ha constatado que: los estrógenos causan un incremento de la producción hepática de varias globulinas, algunas de las cuales afectan el proceso de coagulación produciendo hipercoagulabilidad y los fenómenos que de

ello derivan [235]; otras, como el angiotensinógeno, elevan la tensión arterial [416,445]; las lipoproteínas de alta densidad -- HDL-- son aumentadas por los estrógenos y disminuidas por los progestágenos y lo contrario sucede con las de baja densidad; los estrógenos inducen cambios en los niveles de catecolaminas péptidos vasocactivos, prostaglandinas, neurotransmisores [416, 527,548], triglicéridos y glucemia [445]. En la Tabla 7 se encuentran las principales condiciones que se relacionan con los contraceptivos orales, tanto a nivel de factor protector como de riesgo.

El otro gran grupo de efectos colaterales estudiados ha sido los neoplásicos. Numerosas investigaciones han sido publicadas en este terreno. Existen varios problemas en la investigación de estos efectos, señalados por Huggins y Zucker [279]:

1. No hay un modelo experimental apropiado en la mayoría de los casos.
2. La fase de latencia para la producción de la neoplasia es prolongada.
3. La incidencia de la enfermedad suele ser baja en las mujeres jóvenes.
4. El problema de la multicausalidad de la enfermedad.

A ellos podríamos añadir la dificultad de valoración de la exposición, dada la evolución de la industria farmacéutica en este tipo de preparados, y el desconocimiento del tiempo/dosis de inducción de la neoplasia.

A pesar de ello, el número de investigaciones realizadas en este campo es muy amplio. La información es consistente con una disminución del riesgo de los tumores benignos y malignos de ovario; aumenta el riesgo de enfermedad trofoblástica tras una mola si se dan a dosis altas. El carcinoma de endometrio se ha relacionado de una forma clara con los preparados hormonales secuenciales (14-16 días con un estrógeno a 80-100 µg de dosis y luego 5-6 días de un combinado estrógeno-progestágeno), retirados del mercado norteamericano en 1976, e igualmente con la terapia substitutiva hormonal ovárica en casos de menopausia. Estos efectos parece deberse a una estimulación estrógena continuada, sin oposición. Los preparados combinados utilizados en la actualidad se asocian consistentemente con un riesgo disminuido de padecer la enfermedad frente a las que no usan este tipo de contracepción [277-279,548].

En 1972 Horvath et al [recogido en 277] fue el primero en sugerir una asociación entre el hepatoma y el uso de contraceptivos orales. Desde entonces, la información reunida sobre tumores benignos hepáticos ha sido consistente. Sobre los tumores malignos, la información es más limitada por la rareza de la enfermedad, aunque sugieren fuertemente una asociación entre el carcinoma hepatocelular y el uso de esta medicación [277-279,548, 599].

El papel que pueden presentar como factores de riesgo en otras tumoraciones está más discutido. Los tumores pituitarios, esencialmente los prolactinomas, aunque han sido sugeridos como efectos secundarios de la ingesta de estos preparados, aún dista esta asociación de ser confirmada como causal. Igualmente sucede con los miomas uterinos [277-279,548].

El papel más discutido de los anticonceptivos orales como factor de riesgo está en los cánceres de mama y de cuello uterino,

sobre todo el primero. Numerosas revisiones han sido publicadas sobre el tema [61, 98, 104, 134, 135, 147, 155, 161, 175, 176, 189, 202, 207, 256, 277-279, 313, 354, 363, 375, 395, 416, 417, 463, 478, 481, 482, 499, 542, 548, 555, 579, 584, 595, 597, 599, 640, 641]. No se discutirán en este apartado los resultados individuales de cada investigación realizada por ser el objetivo del presente trabajo. Sin embargo, si se puede afirmar que todas las revisiones realizadas han carecido del carácter de exhaustividad y de sistematicidad. Todas han insistido en que los contraceptivos orales/terapia hormonal substitutiva no parecen incrementar el riesgo de cáncer de mama, a pesar de existir estudios que si han encontrado esta relación, y sólo una ha resaltado la posibilidad de efecto sobre el cáncer de cuello uterino [272]. No obstante estos hechos el problema dista de estar resuelto, la relación de este tipo de productos con los tumores de mama y cervix son aún motivo de revisión, siendo la última publicada, de la que tenemos conocimiento, la de Schlesselman, en el número de julio de la revista Contraception [542].

Los cánceres de mama y de cuello uterino son los más frecuentes en la mujer. Se estima que 60 millones de mujeres en el mundo utilizan los contraceptivos orales [151], y que la tendencia es a aumentar en ciertos países europeos [628]. Si ejercen un efecto tumoral, por pequeño que sea, dará lugar a un aumento substancial de las cifras de cáncer. El intento de relacionar el consumo de anovulatorios con el cáncer de mama es lógico si pensamos que los estrógenos producen un crecimiento de la mama. Esto podría significar que su efecto podría ser a nivel de iniciador tumoral o, más probablemente, de promotor bajo ciertas condiciones de riesgo, ya que no todas las mujeres que producen y/o toman estrógenos desarrollan la enfermedad [135, 155, 554]. Estudios a nivel ecológico han mostrado que el aumento de consumo de la píldora ha llevado aparejado un aumento de las cifras de cáncer de mama y de cuello uterino. Esta asociación podría también

deberse a que con el tiempo el nivel de vida medio de la población también ha aumentado (siendo la clase social un factor de riesgo claro para el cáncer de mama) y las costumbres sexuales se han liberalizado (un factor de riesgo para el de cervix) [207].

Los estudios de mortalidad en consumidoras de este tipo de preparados no han demostrado una mayor frecuencia de las neoplasias de mama y cervix [480,519,520,619,621]. En el estudio del Royal College of General Practitioners [519,520], compuesto de 46000 mujeres, se detectaron tan solo 3 muertes por tumores de mama en las expuestas a los contraceptivos orales, y 6 en las no expuestas. El mismo problema de números pequeños se plantea en el estudio de Seattle [480] y en el de Oxford [619,621]. Además, se podría argumentar que si las mujeres que toman anovulatorios visitan más a su médico, los tumores se detectan en un estadio más precoz y tienen mejores cifras de supervivencia.

En las revisiones clásicas de estos efectos se encuentra que los estrógenos son cancerígenos a nivel experimental. Todo parece derivar de dos trabajos realizados en la primera parte de este siglo. En 1939 Lacassagne y en 1940 Lipschutz y Vargas [citados en 347] comprobaron la elevada incidencia de cáncer de mama tras la administración de estrógenos en el ratón macho de la cepa RIII. Es necesario aclarar que esta cepa tenía una alta tasa de cáncer espontáneo, del 50%, y que las dosis de estrógenos añadidas eran gigantescas. Los estudios sobre modelos animales experimentales de ratón, rata, perro y mono fueron revisados por Drill [134,135]. Su conclusión principal es que de esas experiencias no puede derivarse el que los estrógenos y progestágenos sean tumorigénicos. En ese sentido se podrían interpretar los resultados de Anderson [5-7], cuando comprueba en el tejido mamario humano que los anticonceptivos orales no inducen cambios de mitosis y apoptosis (delección celular) en comparación a las que no los consumen. Sin embargo, recientemente Dutkowski et

al [140] han comprobado sobre cultivos celulares humanos que aunque los contraceptivos orales no inducen transformación blástica, sí favorecen en un tercio de los casos (2 de 6) el intercambio de cromátidas y el aumento de formación de micronúcleos (en 3 de 6). Ello les lleva a concluir que pueden ser mutagénicos en ciertas situaciones. El problema de esta investigación es que el número de muestras analizado es demasiado pequeño, sólo 6, y no les permite establecer en que circunstancias se producen esos efectos, y si esos efectos pueden llevar aparejado un mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, Husum et al [284] comparan la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en mujeres que toman anovulatorios y en las que no la toman, controlando por el consumo de tabaco. La tasa de intercambio fue similar en ambos grupos. Los autores de este artículo no dicen nada acerca de si las mujeres del grupo de referencia tomaban o no otros preparados.

Independientemente de estos resultados, los estudios observacionales sobre la relación cáncer de mama y cuello uterino versus anticonceptivos orales siguen apareciendo y creemos con Thomas [599], "... que es necesario un preexamen más detallado sobre el papel que puedan jugar esos productos en el cáncer ...".

TABLA 7: CONSECUENCIAS DEL USO DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

CONDICIONES QUE PUEDEN SER MEJORADAS O EVITADAS

1. Embarazo y sus complicaciones
Intrauterino y ectópico
2. Cáncer
Endometrial y ovárico
3. Tumores y quistes benignos
Mama, ovario y endometriosis
4. Infecciones e infestaciones
Enfermedad inflamatoria pélvica
Síndrome del colapso tóxico
Tricomoniasis
5. Anemia
Ferropenias
6. Enfermedad del tejido conectivo
Artritis reumatoide
7. Problemas menstruales
Dismenorrea, menorragia y
síndrome premenstrual
8. Otras
Enfermedad tiroidea
Úlcera duodenal

CONSECUENCIAS ADVERSAS DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES

1. Causadas o precipitadas

- | | |
|-------------------|--|
| Cardiovasculares: | Coronariopatías
Hipertensión
Accidentes cerebrovasculares
Tromboembolismo venoso
Migraña |
| Neoplasia: | Cuello uterino?
Mama?
Adenoma hepático |
| Congénitas: | Dismorfogénesias de escasa
importancia |
| Vesícula: | Colecistitis, colelitiasis |
| Infertilidad: | Amenorrea post-píldora |
| Lactancia: | Supresión parcial |
| Otros: | Candidiasis, cloasma,
infección urinaria, enfermedad
hepática, colitis, otosclerosis,
leiomiomas, infección respiratoria. |
2. Exacerbadas (pacientes con los problemas anteriores)
- | | |
|--------------|---|
| Metabólicas: | Diabetes, hiperlipidemias |
| Hepáticas: | Defectos enzimáticos congénitos,
colestasis obstétrica, porfiria,
hepatitis |

Fuente: [176]

META-ANALISIS

Los trabajos de revisión son necesarios tanto en cuanto proporcionan una síntesis de la literatura existente hasta el momento. En ese sentido se comportan como un puente entre la investigación pasada y futura.

Las revisiones tradicionales de la literatura científica, indiscutiblemente útiles para el investigador y para la actualización profesional, han adolecido en general de una serie de defectos: Su carácter subjetivo, al incluir en ellas trabajos de escasa calidad, junto a otros de elevado rigor metodológico, puede condicionar el sacar conclusiones que sean inadecuadas; el que no se puede establecer un método científico común a todas ellas; y el que constituyen una forma poco eficiente para la obtención de información útil [351, 352, 465].

Estos inconvenientes se pueden soslayar mediante la aplicación de técnicas que permitan la combinación adecuada de los resultados obtenidos en diferentes trabajos. El meta-análisis es precisamente el conjunto de esas técnicas, que toma como unidad de investigación cada trabajo original [360]. Es relativamente reciente. Aunque los primeros métodos estadísticos de combinación de resultados datan de los años 30, su aplicación a las ciencias sociales (principalmente psicología y educación) es bastante posterior, en los años 70 [242]. Su difusión a la medicina no se produce hasta la presente década. Es un préstamo, por lo tanto, de otros campos, como ya sucedió con los estudios de casos y controles y los ecológicos o agregados que surgieron en el terreno de la sociología [353].

El meta-análisis lo podríamos entender como una investigación del principio de consistencia en la indagación

causal, segundo criterio de causalidad que enunció Sir Austin Bradford Hill en 1965 [259]. Este análisis del principio de consistencia puede contribuir a encontrar nuevos hallazgos, ayudar a la interpretación de otros, resolver hipótesis conflictivas y aportar nueva metodología a la investigación [351].

De una forma general, el meta-análisis ha sido subdividido en dos grandes partes: la cualitativa y la cuantitativa. Son dos aspectos de un mismo proceso.

META-ANÁLISIS CUALITATIVO

El meta-análisis cualitativo supone la revisión crítica de los procesos de investigación sometidos a estudio. Ello hace referencia fundamentalmente a los errores de diseño y análisis de los mismos. En el campo que nos ocupa, la epidemiología, las diferentes investigaciones deben ser analizadas en función de los sesgos que puedan presentar. Las investigaciones con errores sistemáticos no corregibles no deberán ser incluidas en la parte cuantitativa del proceso. Diferentes autores [242,294,351] insisten en que antes de la realización de un meta-análisis es necesario un grado de conocimiento elevado de las técnicas generales de diseño y análisis de los diferentes formatos que se pueden emplear en investigación. En la hipótesis de trabajo que nos ocupa, los diseños son observacionales, englobables todos ellos bajo los grupos generales de estudios de casos y controles, estudios de cohortes o estudios de corte. No se detallarán aquí las características generales de estos formatos, sobre los que existen excelentes textos y publicaciones [1,46,105,153,163,182,183,217,271,293,299,312,321,381,410,502,515,524,538]. Por el contrario si se mencionarán sucintamente los principales errores que se pueden detectar en su diseño y/o análisis de la información.

1. Sesgo de selección

Error sistemático producido por los criterios de inclusión que han sido aplicados para la incorporación de los sujetos a la investigación. Puede producir tanto infra (sesgo negativo) como supravaloraciones (sesgo positivo) del riesgo relativo y, aunque puede ocurrir tanto en estudios de cohortes como de casos y controles, es más frecuente en estos últimos [167,172,322,411,433,630]. Este sesgo puede producirse en varias situaciones y en ocasiones es muy difícil de diferenciar del sesgo de confusión. Se asume como carácter diferenciador entre ambos el que el sesgo de confusión es controlable mediante el análisis, mientras que una selección sesgada nunca puede ser soslayada a través de los datos del propio estudio. Ejemplos de sesgo de selección son los siguientes.

a) El sesgo de Berkson, producido cuando existe una probabilidad diferencial de hospitalización en función de la exposición que se investiga mediante un diseño de casos y controles [166,501,636].

b) Por un sesgo de respuesta [15,212,214], es decir, una representación errónea de la experiencia de la enfermedad y/o exposición de la población diana producida por los participantes en la investigación.

c) El sesgo de selección introducido por el apareamiento en los estudios de casos y controles [120,215,301,329,406,601,602].

d) Los sesgos por criterios de exclusión/inclusión de ciertas enfermedades que tengan relación con la exposición que se estudia en el grupo de referencia en los estudios de casos y controles [164,269,361].

e) La utilización de casos prevalentes en los estudios de casos y controles o falacia de Neyman [183,312,523,538] puede motivar este sesgo, ya que los casos supervivientes de una enfermedad no tienen porqué ser representativos del total de casos generados en una colectividad, por la existencia de factores pronósticos.

f) Muy relacionado con el anterior es el muestreo sesgado por la duración de la enfermedad o muestreo proporcional, al utilizar para la investigación etiológica los casos detectados en la primera fase de campañas de despistaje [177,422,551]. Los casos seleccionados así son los que tienen una fase de latencia clínica más prolongada, que no tienen porqué ser homogéneos con respecto al total de enfermedad que se produce en una comunidad.

g) La utilización de controles muertos impide una correcta valoración de los factores de riesgo, ya que no permite diferenciarlos de los factores pronósticos [385,386].

h) También lo es el sesgo por el pequeño tamaño muestral [295], ya que el tamaño muestral condiciona los errores tipo I o α y el II o β . En este sentido, es importante conocer en cualquier estudio a la hora de su valoración y crítica el poder $(1-\beta)$, la máxima precisión que se puede alcanzar, y el riesgo relativo mínimo estadísticamente significativo que se puede determinar [11, 108,438,456,635].

i) El sesgo de seguimiento en los estudios de cohortes [212], esto es el problema de las pérdidas diferenciales en los grupos de expuestos y no expuestos con arreglo al riesgo de padecer el efecto, produce en definitiva un sesgo de selección desde el punto de vista del análisis de los datos.

j) El sesgo de detección [133,523] también provoca un error sistemático en la selección de los diseños de casos y controles. Se produce cuando la exposición condiciona una mejor asistencia y vigilancia, facilitándose el diagnóstico de la enfermedad.

2. Sesgo de clasificación errónea

Producido de una forma general cuando los sujetos no son correctamente catalogados como expuestos y no expuestos, y como enfermos y no enfermos. Puede ser de dos tipos: no diferencial y diferencial. El primero hace referencia a que el procedimiento utilizado para clasificar a los sujetos se comporta de la misma manera en los dos grupos que se comparan: expuestos y no expuestos en los diseños de cohortes, y enfermos y no enfermos en los casos y controles. Es un sesgo que tiene siempre un sentido negativo, infraestimando el verdadero valor del riesgo relativo. Por el contrario, la clasificación errónea diferencial en los dos grupos se produce cuando el procedimiento de catalogación se comporta de manera diferente en ambos grupos de comparación, condicionado al status de la variable por la que se compara. La dirección del sesgo en estos casos puede ser positiva o negativa [111,168,213, 216,218,219,222,276,371,532]. Este sesgo puede producirse en varias situaciones:

a) Porque la sensibilidad y especificidad del procedimiento de clasificación no son del 100% [321]

b) Por sesgo del observador [507,637]. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles, el encuestador conocedor del status de enfermedad de los participantes aplica el cuestionario sobre exposición de manera diferencial según sean casos o controles.

c) Por una información de familiares y amigos sesgada [470], que se produce cuando éstos condicionan sus respuestas a su

conocimiento del status de enfermedad de los participantes. Es una forma particular del sesgo anamnésico.

d) Por un sesgo anamnésico en general [183,538], producido cuando la capacidad de recuerdo de los participantes se ve condicionada por el status de enfermedad.

e) El sesgo protopático [164], que se produce cuando el efecto bajo investigación en un estudio de casos y controles motiva que la exposición se produzca con más frecuencia. Esto es, cuando interpretamos una relación entre una exposición y un efecto como si la primera precediera al segundo sin tener en cuenta que también podría el efecto ocasionar una mayor frecuencia de la exposición.

3. Sesgo de confusión

Producido por variables extrañas. Se dice que una variable es un factor de confusión cuando es un factor de riesgo para la enfermedad en estudio, se encuentra asociada a la exposición que se investiga y no es una variable intermediaria en el posible efecto producido por la exposición estudiada. La dirección del sesgo depende de la dirección de la asociación entre el factor de confusión y la exposición. Será positivo cuando la asociación sea positivo y viceversa. Es controlable en el análisis de los datos [16,38,110,210,219,405,407-409,537,637]. En este apartado podríamos incluir el sesgo de susceptibilidad [164,268] o sesgo de indicación [45], producido cuando los sujetos con riesgo elevado de padecer el efecto tienen una mayor probabilidad de estar expuestos al factor que se investiga; y la falacia ecológica [421,469] cuando se utilizan datos agregados (aunque en realidad también se produzca cuando existe una modificación del efecto condicionada a los grupos o áreas que se comparan [223]).

Los errores que podrían producirse en la inferencia cuando no se tienen en cuenta los efectos de edad, período y cohorte en el análisis de la información [321,446,581], podrían ser englobables en este grupo, dado que son controlables con un análisis correcto.

El empleo de métodos estadísticos incorrectos puede llevar a errores. Sirva de ejemplo el uso de coeficientes de regresión y de correlación como mediciones de efecto [220] o el empleo inadecuado del análisis de regresión logístico [471].

META-ANÁLISIS CUANTITATIVO

Los errores mencionados condicionarán en gran medida la segunda parte de todo meta-análisis ya que los estudios seriamente sesgados no deberán ser incluidos en la investigación. La parte cuantitativa del meta-análisis puede perseguir varios fines: obtener una estimación más estable del factor que se analiza (un tratamiento, un procedimiento diagnóstico, o un factor de riesgo); examinar la variabilidad entre los distintos estudios; realizar análisis de subgrupos; y establecer la necesidad de nuevas investigaciones [65,180]. La aplicación de métodos cuantitativos es de especial interés cuando en la literatura se encuentran resultados conflictivos sobre el mismo punto. No es muy interesante meta-analizar una situación en la que los 100 estudios disponibles encuentran un efecto significativo.

ESTRUCTURA DE UN META-ANÁLISIS

1. Formulación de una hipótesis de trabajo

Es el primer paso de toda investigación: la enunciación de objetivos y metas a alcanzar. Es importante cuando se realiza un

estudio de este tipo es necesario diferenciar si se piensa Investigar una determinada hipótesis o Explorar la información disponible, ya que en el primer caso deseamos aplicar métodos cuantitativos, mientras que en el segundo no se plantea pasar de un estudio cualitativo de la información [351,352].

El meta-análisis ha sido considerado como una técnica apropiada para la investigación de efecto en subseries de pacientes, para el que las investigaciones originales, debido a la disminución en el tamaño muestral producida por la estratificación, no tienen un poder $(1-\beta)$ suficiente para detectar o [194]. Igualmente, presenta la ventaja frente a los estudios individuales de que pueden detectarse con más facilidad efectos moderados o pequeños del factor bajo análisis, para el que los diseños originales pueden no tener un tamaño de muestra apropiado [107,252]. En resumen, el empleo del meta-análisis sobre un tópico determinado aumenta el poder de la investigación.

2. Recogida de la información

La primera opción sería utilizar todos los estudios disponibles en la hipótesis de trabajo, publicados y no publicados, incluyendo Tesis y Tesis, conferencias, informes de organismos oficiales, investigaciones realizadas que no han visto la luz, etc. El inconveniente que presenta esta opción es el tiempo y dinero a emplear para alcanzarlo, no estando seguro si de verdad si se han localizado todos. Su gran ventaja es que se dispone de toda la información y que intenta evitar el sesgo de publicación. Ha sido comprobado por varios autores la tendencia a publicar sólo los estudios que hayan alcanzado resultados positivos. Si eligiéramos como segunda opción tan solo tener en cuenta las investigaciones publicadas, por el sesgo de publicación, tendríamos una sobrerrepresentación de trabajos con resultados positivos [107,180,351,352]. La selección de los

estudios adecuados, sin sesgo, habrá de hacerse sin tener en cuenta el resultado de cada uno de ellos. Será una forma de intentar evitar el sesgo del observador en el meta-análisis [88, 1801.

En la recogida de la información es necesario, al igual que con una investigación normal, el empleo de criterios de inclusión/exclusión de los estudios originales, definir cuál va a ser la exposición y el/los efectos y cómo deberían estar cuantificados [360].

3. Análisis de la información

No se detallarán aquí las diferentes técnicas estadísticas existentes para combinar resultados de diferentes investigaciones [18,123,242,294,351], sino los principios generales de aplicación. El análisis de los datos se hará tomando como unidad a cada investigación, y dada la variabilidad existente en cada estudio, se intentará reconciliar las diferencias observadas en las investigaciones seleccionadas [18] en función de las características del estudio (lugar, diseño, análisis) y de los sujetos individuales de cada investigación.

4. Generalización de resultados

Depende de varios factores: la forma en que los estudios fueron seleccionados en la investigación, la manera en que los sujetos fueron enrolados en cada estudio individual, las características generales de los sujetos participantes en cada investigación, de la propia exposición y su medición, etc.. Es lo que se ha dado en llamar «mezclar naranjas y manzanas» [180,294, 351]. Otro de los problemas que presenta la inferencia surge de la metodología aplicada. El meta-análisis resulta de la combinación de estudios epidemiológicos que usan modelos probabilísticos de

causalidad. Por lo tanto sirve para establecer la dirección general de un efecto, pero no nos dice a nivel individual quién se beneficiará o padecerá el efecto. En ese sentido, se le puede criticar que no contribuye excesivamente a la decisión clínica individual [432,655,660]

OBJETIVOS

1. El principal propósito de este trabajo es la revisión y la valoración de la literatura epidemiológica existente entre 1965 y 1989 sobre la asociación de los anticonceptivos orales con los cánceres de mama y de cuello uterino en la mujer mediante el uso del meta-análisis.
2. Se intentará establecer un parámetro resumen del riesgo relativo del uso de contraceptivos orales para las neoplasias de mama y cervix.
3. Se valorará la existencia de una relación dosis-respuesta entre los contraceptivos orales y los efectos bajo estudio.
4. La relación será estudiada estratificando en el cáncer de cuello uterino por las tres etapas reconocidas de la historia natural (displasia, carcinoma *in situ* y cáncer invasivo), mientras que en el cáncer de mama se diferenciará por el status menopáusico.
5. Se intentará valorar el efecto de interacción con otros factores de riesgo. Se persigue con ello dilucidar su papel de promotor del cáncer, cuando se han producido otros factores de riesgo que se presuponen iniciadores del proceso neoplásico (ejemplo: los antecedentes familiares).

RESULTADOS

Confucio dijo: «Zìgòng, ¿piensas tú que yo estudio y aprendo un sinnúmero de cosas diversas?»

Zìgòng respondió: «Así es, ¿acaso no lo hacéis?»

Confucio dijo: «No, lo que hago es unificarlas con lo que a todas ellas une.»

(Analectas de CONFUCIO: Libro WÈI LÍNG GONG)

Se considerarán independientemente los dos tópicos sometidos a análisis. En primer lugar nos referiremos a la relación entre contraceptivos orales y cáncer de cuello uterino, y posteriormente a los contraceptivos orales en el cáncer de mama.

I. CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CERVIX UTERINO

La búsqueda bibliográfica nos ha proporcionado 46 estudios originales (generadores de 51 publicaciones originales) que han estudiado la relación entre la píldora y las lesiones malignas y precancerosas del cuello uterino entre los años 1965 y 1989 (hasta julio). El idioma fue el inglés en 49 de las publicaciones, una en francés y otra en alemán.

Las displasias también han sido incluidas en el estudio ya que forman parte de la historia natural de la enfermedad. La relación de los trabajos encontrados, junto a algunas de sus características, figuran por orden de fecha de publicación en las Tabla 12 a 16. Aunque se anotan todas las publicaciones, entre paréntesis y debajo del informe final de la investigación figuran otros informes previos de la misma investigación. En la tabla 12 se refiere la revista de publicación, el año el país donde se realizó la misma, el tipo de diseño empleado y el efecto que se valoró, ya sea displasia (D), carcinoma *in situ* (CIS) o carcinoma invasivo (CI).

En la tabla 13 se anota las fechas en la que se recogen los casos o cuando se realizó el seguimiento, la edad de las participantes, si en la publicación figura un epidemiólogo o no, el número de centros o unidades en los que se llevó a cabo la investigación, la fuente de financiación y la institución ejecutora de la misma.

La tabla 14 nos indica de donde se tomaron los grupos índice y de referencia, si hubo o no apareamiento y en base a que variables se realizó.

La tabla 15 establece el tipo de comparación que se realiza --si es bajo la forma de alguna vez o consumo actual de contraceptivos orales--, el valor del riesgo relativo (ya sea estimado por la desigualdad relativa o la razón de densidades de incidencia), su intervalo de confianza del 95%, y la varianza del mismo. Se indica si el cálculo es ofrecido por los autores o fue estimado por nosotros en base a los datos publicados de los mismos. Se ha diferenciado la estimación del mismo para diferentes fases de la historia natural de la enfermedad. En esta Tabla se anota por último el valor del potencia $(1-\beta)$ de la asociación.

En la tabla 16 se indica el tamaño muestral de los grupos que se comparan, necesario para hallar el RR ponderado por el método de Mantel-Haenszel, las variables por las que se ajustó y la valoración global del estudio, hallada mediante la aplicación del cuestionario de evaluación y que se utilizará también como criterio de ponderación.

A. DESCRIPCION GENERAL

1. Países en los que se llevó a cabo la investigación: Del total de los estudios, 19 de ellos fueron realizados en los EE.UU. El país que les sigue en frecuencia es el Reino Unido, con 4. Por áreas, siguen los EE.UU. en cabeza, seguidos de la Comunidad Económica Europea, con 11 (de los que ningún estudio era español). Tras ellos, los países del este e hispanoamérica están empatados a 5 (figura 1).

2. Revistas en las que se publicaron las investigaciones: Veinte (40%) de las mismas fueron difundidas a través de las revistas propias de Obstetricia y Ginecología. Las revistas médicas de carácter general les siguen en frecuencia, con 12 (24%). Tan solo 4 trabajos aparecieron en revistas de nuestra especialidad. Las revistas de cáncer aportaron 9 trabajos y las 5 publicaciones restantes aparecieron en otro tipo de revistas (Science, Metabolism, Acta Cytol, Am J Clin Pathol, Canad Cytol). Llama la atención el hecho de que con anterioridad al año 1979, se publicaron 15 artículos originales en revistas de obstetricia y ginecología, mientras que a partir de esa fecha sólo 5 (de 22) aparecieron en ese tipo de revistas.

3. Diseños empleados: Todos los diseños fueron observacionales. Quince de ellos fueron estudios de prevalencia, 11 de cohortes y 20 de casos y controles. Destaca el hecho de que todos los estudios de corte se realizaron con anterioridad al año 1979, mientras que tan solo se realizaron en ese período 5 estudios de casos y controles. A partir de ese año, la situación cambia, de los 20 estudios publicados, 15 fueron diseños de casos y controles.

4. Colaboración de epidemiólogos/bioestadísticos: Consideramos que este es un parámetro a considerar, ya que el diseño epidemiológico suele ser extraño al clínico. De las 46 investigaciones realizadas, se constató esa colaboración en 19 ocasiones (41%), de las que en 13 un epidemiólogo lo firmaba en primer lugar. Al igual que en el caso anterior, el año 1979 marca un punto de cambio. Antes de 1979, hubo participación sanitaria en 4 estudios, mientras que tras ese año, en 15 de los 20 trabajos figuran.

5. Institución ejecutora: Como era de esperar, la Universidad, sola o en colaboración con otras instituciones, fue la fuente de

la mayor parte de las publicaciones. La Universidad realizó sola un 28% de los estudios, y en colaboración con otros un 46%. Hospitales no universitarios ejecutaron tan solo 5 (11%). El resto fue organizado por otro tipo de instituciones. Antes de 1979, fueron ejecutadas 10 de las 13 investigaciones en solitario de la Universidad. Tras 1979, 13 de los 20 estudios fueron realizados por una colaboración entre la Universidad y otras instituciones.

6. Fuente de apoyo económico: Ventitrés de los estudios fueron financiados mediante becas procedentes de diversas instituciones oficiales. Sólo una investigación, la del Royal College of General Practitioners, fue financiada además con ayudas procedentes de compañías farmacéuticas.

7. Estimación del riesgo relativo: Ya que el meta-análisis realizado se basa en la utilización del RR y sus derivados, es interesante anotar que sólo 14 de las 46 investigaciones proporcionaron ese parámetro. En el resto, hubo de ser estimado por nosotros en base a las distribuciones de los autores.

8. Potencia de la asociación: De las asociaciones estudiadas en la tabla 15, sólo en 10 de las no significativas (intervalo de confianza que incluye el valor nulo), se encontró una potencia superior al 30%. Superiores al 50% fueron 5. Si aceptamos como adecuada una potencia superior al 80%, sólo 3 investigaciones la consiguen: la de Clarke et al [96], la de la OMS [645] y la Ebeling et al [142].

9. Calidad de la investigación: Se valoró mediante el cuestionario. Comentaremos aquí la validación del cuestionario (hecha en base a los tres meta-análisis). Con fines didácticos hablaremos de concordancia cuando se comparan los dos utilizadores del cuestionario y reproducibilidad cuando el

cuestionario se aplicó varias veces por la misma persona. La concordancia fue del 100% en las 18 primeras preguntas, en la 25 (uso de anatomía patológica), 27 (¿Hay análisis de las pérdidas?), en la 29 y 30 (control de confusión) y en la 34 (discusión error β). La concordancia fue mínima en las preguntas 37 a 39 (concernientes a la validez externa): de un 74.63%. El sesgo de confusión (pregunta 31) tuvo una concordancia del 80.6%, la misma que el juicio sobre el análisis estadístico (pregunta 36). La inconsistencia de los resultados (pregunta 33) tuvo una concordancia del 88.06%. En todas las restantes, la concordancia osciló entre el 90 y 100%.

La reproducibilidad se valoró ya que el cuestionario se aplicó a las diferentes publicaciones de un mismo estudio. El error que se observó en la puntuación final del protocolo fue de $\pm 2.64\%$.

La calidad de la investigación la relacionamos con la fecha de publicación de los artículos (figura 2). Se aprecia claramente como conforme nos acercamos al momento presente, la calidad metodológica de las publicaciones mejora sensiblemente. Igualmente, la relacionamos con la revista en que se publicó, con el tipo de diseño, con la colaboración o no de un epidemiólogo, con la presencia o no de ayuda financiera, y con la institución ejecutora (tabla 17).

Las revistas sanitarias y oncológicas publicaron artículos de mejor calidad que el resto. La participación de epidemiólogos también mejoró la calidad, igual que la existencia de beca. Los diseños de más calidad fueron los de casos y controles, mientras que los más pobres son los de corte. La colaboración entre la Universidad y otras instituciones dio origen a las investigaciones de mejor calidad. Cuando en el análisis se tuvo en cuenta la fecha de publicación (antes o después de 1979), las

asociaciones anteriores desaparecieron, ya que como antes ha sido comentado, ese año supone un punto de inflexión en el que las publicaciones cambian de destino (de revistas clínicas a otras), se incorporan los epidemiólogos, la Universidad colabora más con otras instituciones, etc.

10. Sesgos encontrados: Se ha encontrado que en 31 (67.4%) estudios se utilizaron exposiciones o casos prevalentes. El sesgo por inclusión se consideró altamente probable en 13 ocasiones (37.1%) y dudoso en otros dos casos. El sesgo de Berkson fue bastante probable en 1 caso y dudoso en otros 9. Otros sesgos de selección fueron altamente probables en dos estudios y pudieron descartarse casi con seguridad tan solo en 5 casos. La recogida de datos estuvo sesgada claramente en 5 casos (10.9%) y dudosa en el 60.9% de las ocasiones. No hubo ningún caso de sesgo anamnésico. La anatomía patológica (otra de las preguntas de sesgo de clasificación) no fue utilizada en 11 ocasiones, y se empleó en menos del 90% de las participantes en otras 11 (23.9%). Llama la atención que el sesgo que se detectó con más frecuencia fue el confusión, en 29 estudios (63.0%). El análisis epidemiológico/estadístico fue inadecuado, inexistente o pobre en el 67.4% de los estudios.

B) ANALISIS

De una forma general, el análisis se planteó del modo siguiente para todas y cada una de las hipótesis estudiadas:

1. Todos los estudios fueron incluidos (meta-análisis I).
2. Se incluyeron sólo los estudios con puntuaciones de calidad superiores a 45 puntos (=percentil 25) (Meta-análisis II).
3. Se incluyeron sólo los estudios sin grandes sesgos (Meta-análisis III).

Las hipótesis que se estudiaron fueron las siguientes:

1. Se asumió que la Displasia, el Carcinoma *In Situ* y el Cáncer Invasivo son etapas de un mismo proceso que no presentan diferencias epidemiológicas entre sí y, por lo tanto, pueden ser estudiados conjuntamente.
2. Se asumió que existían diferencias epidemiológicas entre los tres efectos, por lo que fueron analizados independientemente.
3. Se asumió que aunque existían diferencias epidemiológicas entre los tres efectos, éstas eran pequeñas entre efectos consecutivos. Se analizó así la Displasia sola o con el C. *in situ*, el C. *in situ* solo o con la Displasia o con el C. invasor, y el C. invasor solo o con el C. *in situ*.

Se examinarán ahora algunas de las características más importantes de los estudios que han sido localizados en la literatura y que justificarían su inclusión o exclusión del meta-análisis III o final (= solo incluir estudios sin errores). Se tendrán en cuenta los principales sesgos y la forma en que los autores han tratado de eliminarlos. Entre esos sesgos se considerará para ser incluido que un estudio no tenga sesgo de selección (de detección --mayor frecuencia de despistaje en las consumidoras de contraceptivos orales--, de Berkson, de inclusión, etc.); sesgo de clasificación (el diagnóstico debe verificarse mediante anatomía patológica); y de confusión.

1. El trabajo de Pincus y García [477], realizado en el Caribe nos mide la incidencia de Papanicolau sospechosos en mujeres que consumieron tres tipos de contraceptivos orales --Enovid, Ovulen y Orthonovum-- frente a las que usaban dispositivos intrauterinos o vaginales. No se realiza ningún tipo de ajuste en los datos, ni se discute la comparabilidad de los grupos. Tampoco los autores hacen la menor mención a que las mujeres que consumieran

contraceptivos orales (CO) pudieran ser sometidas a más frecuentes Paps. Otro posible problema es que los autores no tienen en cuenta el tiempo de latencia de la enfermedad. Todo esto justifica la exclusión en último término de este trabajo.

2. El estudio de Attwood [14], que suponemos que hubo de realizarse en Birmingham no se sabe cuándo, es un estudio de incidencia con comparación interna, siendo el valor de referencia la cifra de prevalencia del mismo grupo, pero antes de tomar CO. El tiempo de seguimiento fue de 2.5 años según se deduce del Material y Método del artículo. El tiempo de seguimiento es insuficiente, según la historia natural de la enfermedad. No se ha controlado el sesgo del observador. Principalmente por la falta de un grupo de referencia adecuado, este trabajo se descarta en último término para el meta-análisis.

3. La investigación llevada a cabo por Maqueo et al [370] es un estudio de corte con un número absolutamente insuficiente de mujeres --104 en el grupo índice y 20 y 24 mujeres en cada uno de los grupos de comparación. Además, los grupos de comparación son inapropiados. Uno de ellos compuesto por mujeres no embarazadas muertas y el otro formado por pacientes con hiperplasia endometrial. Esto, unido a la falta de ajuste en la comparación, es suficiente para justificar su exclusión en el presente meta-análisis.

4. El artículo de Wird et al [647] describe un estudio de corte retrospectivo (datos se encontraban introducidos en un ordenador). Los autores indican que seleccionaron un grupo comparable, pero no mencionan cuáles fueron los criterios seguidos para conseguir esa comparabilidad. Tampoco indican, al igual que todos los estudios anteriores, cuando fueron tomados esos datos. Esto podría suponer un gran sesgo si el riesgo de

tomar contraceptivos en el grupo control fuera menor, tanto mayor cuando aún los contraceptivos no tenían una gran difusión. Los autores pueden eliminar parcialmente este error cuando ajustan por edad, pero no lo hacen por ninguna otra variable. El tiempo de consumo (un año) es insuficiente y no refleja la historia natural de la enfermedad. Por todas estas razones este estudio fue descartado en último término del meta-análisis.

5. El trabajo de Liu *et al* [356] es otro estudio de corte, en el que 1000 consumidoras de CO se aparean por edad a 200 mujeres no embarazadas y premenopaúsicas que no los tomaban. Esto supone un avance con respecto a los anteriores. Sin embargo, dado que los autores no encuentran ninguna alteración en el grupo control, podría achacárseles que el tamaño del grupo control es insuficiente para generar algún caso de enfermedad. Otro error es que los autores no ajustan por ninguna variable. No se controla el sesgo del observador. Los hallazgos no fueron confirmados por biopsia. Esto supone un sesgo positivo ya que los estrógenos producen una eversión del epitelio favoreciendo el que descubran alteraciones citológicas. Por estas razones, el artículo fue eliminado del meta-análisis.

6. Soost [559] realiza un estudio de corte sobre 1031 consumidoras de CO durante un promedio de 9 ciclos menstruales y las compara con un grupo de no consumidoras. Se le podrían aplicar los mismos defectos achacados al estudio de Wied *et al* [647] discutido anteriormente. Queda rechazado, por tanto, del meta-análisis final.

7. Melamed *et al* [402] realizan un estudio de corte en las clínicas de Planificación Familiar de la ciudad de Nueva York. El estudio está bien diseñado y confirma los casos por anatomía patológica. Los dos principales problemas que presenta son que el grupo de referencia estuvo compuesto por mujeres que usaban el

diafragma y el que no controlaron por las variables relacionadas con la actividad sexual. Los autores son conscientes de estas limitaciones. Los métodos de barrera pueden disminuir la incidencia de la enfermedad por proteger frente a los agentes infecciosos ligados al cáncer de cervix. Este problema no tiene solución. El no controlar por las variables ligadas con la actividad sexual se corrige en parte al ajustar por la edad del primer embarazo. Por el problema del grupo de comparación este estudio es rechazado para el meta-análisis final.

8. El estudio de Chai *et al* [86] es similar a los de Soost [559] y Wied *et al* [647] y los comentarios son similares. Esta investigación fue eliminada, al igual que las anteriores, del meta-análisis final.

9. Dougherty [131] realiza un estudio similar al de Attwood [14], pero en los EE.UU., con una cohorte de comparación interna, en la que las cifras de prevalencia antes de los CO se comparan con las de incidencia tras su uso. La crítica es similar. Ha sido rechazado para su inclusión en el meta-análisis final.

10. El trabajo de Kline *et al* [324] nos ofrece datos de citología atípica en consumidoras de CO y en un grupo control. Es un estudio similar a otros [86,559,647]. Su objetivo es fundamentalmente describir la anatomía patológica de las alteraciones encontradas. Se rechaza por las mismas razones aducidas en los casos anteriores.

11. Kirkland *et al* [316] realizan un trabajo similar al de otros [559,647]. Presenta dos problemas además de los comunes con los estudios anteriores: que en sus archivos no existen datos sobre consumo de CO en más de dos terceras partes de las mujeres; y que el informe está presentado en forma de resumen o comunicación. Por todo se ello se rechaza para el meta-análisis final.

12. La investigación de Bibbo et al [31] ofrece datos de prevalencia similar a otras investigaciones [86,324,559,647]. Por las mismas razones explicadas en esos casos este estudio fue rechazado para el último meta-análisis.

13. La investigación realizada por David B. Thomas [594] estuvo muy bien diseñada. El análisis empleado fue el apropiado. El único problema que podría tener este estudio y que no justifica completamente su exclusión del meta-análisis final, es que el tiempo medio de consumo de CO fue corto, de unos 20 meses.

14. Worth y Boyes [657] realizaron un estudio de casos y controles en el que destaca como error principal el que los autores no ajustan por ningún factor de confusión (a pesar de encontrar diferencias en paridad, edad del primer matrimonio y frecuencia de divorcios entre el grupo índice y referencia). Este error es suficiente para su eliminación del meta-análisis final.

15. Melamed y Flehinger [403], utilizando los datos de las clínicas de Planificación Familiar de Nueva York y tras un período de seguimiento, realizan dos estudios de cohortes apareados: uno con usadoras de DIU y el otro con mujeres que utilizaban el diafragma como grupos de referencia. El estudio está bien diseñado. El único problema es que no controlan por las variables relacionadas con la conducta sexual, aunque el problema se evita en parte por tener en cuenta la edad del primer embarazo. Este estudio se incluyó en el meta-análisis final, pero sólo la sección con el grupo de comparación del DIU.

16. Miller [413] realiza un estudio de corte apareando por edad. Aunque mejor diseñado que otros, los comentarios aplicables a éste son similares a los realizados con anterioridad para otras investigaciones [86,559,647]. Por ello, fue rechazada su inclusión en el meta-análisis final.

17. Berget y Weber [26] realizan un estudio de corte en un distrito danés, similar a otros descritos. Los autores no aparean pero analizan independientemente el posible efecto de algunos factores de confusión, como la clase social, paridad y edad al primer embarazo. Ofrecen los datos por edad, lo que nos permitió a nosotros ajustar por ese factor. No tienen en cuenta variables de conducta sexual y no valoran la frecuencia de Paps en los grupos a comparar. Si confirman histológicamente la citología. Pero el hecho de no controlar la frecuencia de despistaje en los grupos a comparar, junto a su carácter de prevalencia, son razones suficientes para su exclusión del meta-análisis final.

18. De Brux [64] describe un estudio similar al de otros [86,559, 647]. En este trabajo francés, el grupo de comparación, formado por embarazadas, no es representativo en absoluto de la experiencia de la población general. Por las razones aducidas en los trabajos similares y por el sesgo de selección en el grupo de referencia, este trabajo fue eliminado del meta-análisis final.

19. En 1976, Sandmire *et al* [526] publican su estudio de casos y controles con muestreo de densidad. Intentan controlar por el número de Paps realizadas en cada grupo que se compara. Como problema destaca la utilización de casos prevalentes --un 33% del grupo de casos fueron cánceres invasivos. El gran problema que presenta su investigación, y por la que eliminada en el meta-análisis final, es que no tienen en cuenta a ningún factor de confusión aparte del mencionado con anterioridad.

20. El primer estudio de casos y controles publicado fue el de Boyce *et al* [43] en 1972, que posteriormente fue ampliado y editado en 1977 [44]. En este trabajo los errores detectados fueron los siguientes: la inclusión de casos prevalentes (un 20% de todos); el desconocer de donde procede el grupo control y su patología; el que se haya hecho un análisis crudo de datos

apareados; el desconocer cuando se recogió la información y por ello no se sabe si las participantes tuvieron el mismo riesgo de tomar CO; y en un más hipotético lugar el que se hubiera producido un sobreapareamiento (con un sesgo hacia el nulo). El principal problema a nuestro entender es conocer la procedencia del grupo control. Posiblemente, dado que todas tenían Paps negativos recientes, fueran pacientes ginecológicas o asistentes a clínicas de planificación familiar. Ello produciría un sesgo de selección aproximando el valor del RR a la unidad. Por este hecho fundamentalmente este trabajo no fue incluido en el meta-análisis final.

21. Meisels et al [401] realizan una investigación similar a la Bibbo et al [31], un estudio de corte en base a la información contenida en un ordenador. Intentan controlar por edad al primer coito, que es la diferencia con el anterior. Sin embargo, esa información, junto a la del consumo de CO, sólo se encontró en un 55.2% del total de la población. Ello podría suponer un serio sesgo. Por esto, y los comentarios hechos en estudios similares, este estudio fue rechazado en el meta-análisis final.

22. El estudio de consumo de contraceptivos de Walnut Creek [461,483], realizado en miembros de la compañía de seguros «Kaiser Permanente», es un estudio bien diseñado de cohortes sobre 16638 mujeres que vivían alrededor de San Francisco. En un primer informe [461] encuentran un riesgo elevado de cáncer cervical en consumidoras de CO. El problema era que no habían ajustado por variables relacionadas con la conducta sexual. Posteriormente, en otro informe, y sin ninguna tabla, afirman que en un estudio no publicado de sus mismos datos, la conducta sexual fue responsable de las diferencias observadas. No dan ningún valor de RR, y no existe la posibilidad de calcularlo. Por ello, se decidió asignar un valor de RR de 1 con una varianza

similar a la encontrada en el primer informe, para su inclusión en el meta-análisis final.

23. Stern et al [577], de la Universidad de California Los Angeles, en un estudio bien diseñado analizaron la progresión de displasia a carcinoma *in situ* en dos grupos de mujeres: unas que consumían CO y otras que no. El único inconveniente que presenta su estudio es la escasez del tamaño muestral, 203 en el índice y 97 en el de referencia, que compensan con un seguimiento prolongado. Este estudio fue incluido en el meta-análisis final.

24. Collette et al [106] expresaron sus resultados en forma de carta al director. Esto dificulta el juzgar la metodología de su investigación. Se trasluce que el diseño es muy similar a otros estudios de corte ya comentados. Los autores intentan controlar por varios factores de riesgo (edad al matrimonio, educación, etc.), independientemente. No mencionan el principal problema que pueden tener, el despistaje diferencial entre los grupos a comparar. Por todas estas razones el trabajo fue suprimido del meta-análisis final.

25. La investigación llevada a cabo por Diddle et al [124] fue un estudio de cohortes, en el que la duración del seguimiento fue insuficiente, como mucho dos años. No queda claro si todas las mujeres sufrieron más de una citología y si las positivas fueron excluidas del seguimiento. Los autores hablan de ajuste en el material y métodos, pero no lo realizan en los resultados. Sus datos nos permitieron ajustar por edad, pero no por otros factores de confusión. Este estudio fue eliminado por el problema de sesgo de confusión en el meta-análisis final.

26. Hren et al [273] realizaron un estudio de casos y controles en Yugoslavia. Los casos, confirmados histopatológicamente, fueron incidentes. Los autores ofrecen distribuciones de algunos

factores de confusión entre los grupos a comparar. Sin embargo, no ofrecen estas distribuciones estratificando por la exposición de interés, con lo que no consiguen ver si hay o no confusión. Sus datos sólo nos permitieron ajustar por edad. Por el sesgo de confusión fue rechazado en el meta-análisis final.

27. El grupo de Vessey et al [237] realizó un estudio de casos y controles en dos hospitales de Oxford. En nuestra opinión, el principal problema que presenta este diseño es que se produce un sesgo de selección (por inclusión) al elegir el grupo control entre mujeres atendidas en Ginecología. Un 15.1% fueron tumores benignos genitales. Las enfermedades infecciosas genitales supusieron un 8.5% y un 32.2% de los controles tenían trastornos menstruales. Todas estas afecciones han mostrado asociaciones con el consumo de CO. La dirección del sesgo no es previsible, ya que depende de la práctica de los médicos que han atendido a esas mujeres. Esto es razón suficiente para no aceptar este estudio en el meta-análisis final.

28. Swan y Brown [583] realizan un estudio de casos y controles dentro de uno de cohortes, el estudio de Walnut Creek, ya mencionado. Los autores aparean, entre otras variables, por el número de citologías realizadas con lo que evitan el sesgo de detección. En el análisis controlaron por la conducta sexual. El único problema que presenta es el escaso tamaño muestral, que no es razón suficiente para eliminarlo del meta-análisis final.

29. Willis et al [649] realizaron un estudio de casos y controles dentro de un programa de despistaje en Oklahoma. Teniendo la oportunidad de aparear en la selección por el número de Papanicolaus, para evitar el sesgo de detección, los autores no lo hacen. Tampoco realizan análisis multivariados para controlar los factores de confusión que sí detectan: más de un matrimonio, tabaco, y marido casado más de una vez. Por ello, sólo tenemos

estimaciones brutas que, unido a lo anterior (sesgos de confusión y detección altamente probables), motivaron que no fuera aceptado para el meta-análisis final.

30. Andolsek *et al* [8,9] realizan un estudio de cohortes en Eslovenia, Yugoslavia. El diseño es bueno, aunque quizás el periodo de seguimiento sea insuficiente, 6 años y medio. Proporciona estimaciones ajustadas por varios factores de confusión, aunque no tengan en cuenta la conducta sexual, como los propios autores reconocen. Es un buen estudio para ser incluido en la última etapa de nuestro meta-análisis.

31. El estudio de cohortes Oxford-Family Planning Association, realizado por el equipo de Martin Vessey [625,658], utilizó como grupo de comparación originariamente las que utilizaban diafragma o DIU. Dado que el diafragma podría proteger contra la enfermedad, los autores decidieron utilizar sólo a las que tenían colocado un DIU. El estudio tuvo un periodo de seguimiento quizás escaso, de tan solo 6 años. Un fallo evidente, que los autores justifican en base a que si se hubiera recogido habría disminuido la tasa de participación, es que no se recogieron datos sobre conducta sexual. Este hecho lo obviaron en parte, al recoger en una submuestra de su estudio datos sobre la conducta sexual y comprobar que no difería entre las consumidoras de contraceptivos orales y las utilizadores de DIU. Por ello, creemos que no hay razones suficientes para eliminarlo del meta-análisis final.

32. El estudio de Vonka *et al* [629] no fue diseñado específicamente para analizar la relación entre contraceptivos orales y cáncer de cervix en Praga, Checoslovaquia. Es un estudio de cohortes que los autores analizan en forma de casos y controles. Los autores nos ofrecen sólo estimaciones brutas. Por no controlar el sesgo de confusión, esta investigación fue suprimida del meta-análisis final.

33. En el estado de Ontario, Canadá, Clarke et al [96] realizaron un estudio de casos y controles. El estudio estuvo bien diseñado. Los principales problemas que encontramos son: que no se confirmó en los controles su carácter de controles mediante la citología vaginal; que no se ajustó por el número de citologías sufridas por las participantes; y que no se ajustó simultáneamente por todas las variables de confusión. Siendo conservadores, se escogió la estimación más baja del riesgo relativo, la ajustada por el número de compañeros sexuales. El estudio fue aceptado para la última etapa del meta-análisis.

34. Hellberg et al [243] realizan un estudio de casos y controles en un programa de despistaje de cáncer en mujeres embarazadas en Suecia. Descartan el sesgo de detección los autores al apreciar que la frecuencia de despistaje antes del embarazo fue similar en los grupos a comparar. El sesgo de confusión también lo eliminan en el análisis. El problema es que los autores no nos ofrecen el RR para el consumo global de contraceptivos orales, sino tan solo para el consumo superior a los 5 años. Ello es debido a que utilizan el modelo log-lineal y no nos ofrecen los coeficientes para poder calcular el riesgo relativo. Por ello, sólo en el apartado de duración de consumo fue incluido en el meta-análisis final.

35. Reeves et al [495] ofrecen, dentro de un estudio epidemiológico general del cáncer de cervix en la provincia de Herrera (Panamá), mediante un diseño de casos y controles poblacional, datos ajustados del RR para el consumo de contraceptivos orales. Desgraciadamente, los autores no nos proporcionan la distribución de los datos originales, ni el intervalo de confianza del RR. Por ello no fue posible calcular la varianza, y este hecho motivó que este estudio no pudiera ser incluido en el meta-análisis final.

36. La O.M.S. realizó un estudio multicéntrico en 9 países (Chile, Colombia, Israel, Kenia, Méjico, Nigeria, Filipinas, Tailandia y EE.UU.) de cáncer de cuello uterino invasivo y consumo de contraceptivos orales mediante un diseño de casos y controles [645]. El diseño y análisis fueron realizados con escrupulosidad. El sesgo de detección y el de confusión fueron controlados. Fue incluido en el meta-análisis final.

37. En 1985, un autor yugoslavo publicó un estudio de cohortes realizado en Sarajevo, Yugoslavia, en una de las más prestigiosas revistas de nuestra especialidad [662]. El seguimiento abarcó un total de 8 años. Sólo se realizó citología, no confirmándose por biopsia las lesiones. Esto supone un sesgo de clasificación latente. Hubo un 50% de pérdidas, que no fueron analizadas. Los resultados no fueron analizados teniendo en cuenta los posibles factores de confusión. Todas estas razones justifican más que sobradamente su exclusión del meta-análisis final.

38. Brinton *et al* [56] realizaron un estudio de casos y controles multicéntrico y poblacional en cinco metrópolis estadounidenses (Birmingham, Chicago, Denver, Miami y Filadelfia). El diseño y análisis de los resultados es correcto. Los principales sesgos aducidos con anterioridad fueron controlados. Esta investigación fue incluida en el meta-análisis final.

39. La Vecchia *et al* [335], del instituto Mario Negri de Milán, realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles hospitalarios en el área norte de Italia. Su diseño y análisis es similar a la investigación anterior, con la salvedad de que su base es hospitalaria. Fue incluido en la última etapa del meta-análisis.

40. También en el área de Milán, Zaninetti *et al* [661] realizaron un estudio de casos y controles sobre la epidemiología general

del cáncer cervical en menores de 20 años, en el que ofrecen datos sobre consumo de contraceptivos orales. Desgraciadamente, los autores no controlan el sesgo de detección ni el de confusión, aunque eliminan la influencia de la edad y la clase social. Por las razones anteriores fue eliminada esta investigación del meta-análisis final.

41. Celentano et al [82] realizaron un estudio de casos y controles, eligiendo los casos entre los detectados en el Hospital Johns Hopkins y los controles en la comunidad, en base a una relación de amistad con los casos. El diseño está correctamente planteado. Se recogieron datos que posibilitaban el control de los sesgos de detección y confusión. El posible problema que puede plantear esta investigación es un posible sesgo de selección por el hecho de que las mujeres «amigas» compartan un estilo de vida similar, y esto afecte a la exposición de contraceptivos orales. El sentido del sesgo sería hacia el valor nulo. Dado que no hemos encontrado referencias acerca de este punto, aunque *a priori* parezca razonable, este trabajo fue aceptado para el meta-análisis final.

42. En Leipzig (RDA), Ebeling et al [142] realizaron un estudio de casos y controles hospitalarios. No existe sesgo por inclusión. Los autores recogen información suficiente para controlar los sesgos de detección y confusión. Siendo el diseño y el análisis correcto, esta investigación fue aceptada en el meta-análisis final.

43. El estudio de contraceptivos orales del Royal College of General Practitioners [25,307,517] es un diseño de cohortes, en el que más de 23000 mujeres consumidoras de CO y otras tantas que no los tomaban, fueron seguidas desde 1968 hasta 1987 (aún hoy sigue). Los autores ajustan por el nº de paps vaginales, para evitar el sesgo de seguimiento diferencial. No recogen variables

de conducta sexual, aunque lo obvian al ajustar por las infecciones de transmisión sexual. Tanto el diseño como el análisis fueron realizados con corrección, aparte del comentario anterior. Fue incluido en la última parte del meta-análisis.

44. Geißler [193], realiza un estudio de seguimiento histológico de 141 mujeres que habían tomado contraceptivos orales que contenían 19-noretisteroides durante al menos cinco años. Las compara con 139 mujeres que nunca habían tomado anticonceptivos de ese tipo. La finalidad de la investigación es histológica. La autora no tiene en cuenta ninguna otra variable epidemiológica, por lo que el sesgo de confusión puede estar presente. El sesgo de detección es improbable por su diseño. El trabajo, por el sesgo de confusión, quedó segregado del meta-análisis final.

45. Irwin *et al* [286] ejecutaron un estudio de casos y controles poblacional y nacional en Costa Rica. El diseño y análisis estuvieron escrupulosamente realizados. El problema que presenta, que da origen al título del artículo, es el sesgo de detección. Los autores no están seguros de eliminarlo en el análisis, por el escaso número de sujetos que consumieron contraceptivos orales y que no habían sufrido citologías vaginales (el intento de controlar el error en estos casos es defectuoso). A pesar de ello, consideramos que el estudio ha de ser incluido en la última parte del meta-análisis.

46. Molina *et al* [418] realizaron un estudio de casos y controles en tres hospitales chilenos, escogiendo los controles entre las mujeres con Paps negativas de un programa de despistaje. Este último punto podría suponer un sesgo de selección, que aproximaría el RR hacia el valor nulo. Aparte de esto, el estudio tiene un diseño y análisis adecuados, que eliminan o controlan los sesgos de detección y confusión. La investigación fue aceptada en la última parte de nuestro meta-análisis.

B.1. ANALISIS GLOBAL DEL EFECTO DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES

En este apartado la comparación que se estudia es: alguna vez se consumieron contraceptivos orales frente a las que no lo consumieron nunca.

En las figuras 3 a 5 se representan los valores del riesgo relativo en función del año de publicación y en las 6 a 8 por el tamaño muestral de las investigaciones, para cada una de las etapas de la historia natural de la enfermedad consideradas. No se aprecia en ninguna de ellas la existencia de algún patrón que sugiera la presencia de un sesgo de clasificación.

B.1.1. Se asume que la displasia, el c. *in situ* y c. invasor son epidemiológicamente similares

Los resultados tras la aplicación del método de Woolf-Haldane y el de Mantel-Haneszel produjeron los mismos resultados, por lo que con fines de simplificación en la exposición sólo se expondrán los concernientes al método de Woolf-Haldane.

En la tabla 18 se encuentran los resultados de los 3 meta-análisis realizados (I: con todos los estudios; II: eliminando aquéllos con una puntuación de calidad inferior al percentil 25; y III sólo incluyendo a los estudios sin errores). Los resultados figuran utilizando las dos ponderaciones y estratificando por el tipo de diseño. Se valora la modificación del efecto en cada estrato, esto es, si los diferentes resultados proporcionados por las distintas investigaciones pueden ser considerados como estadísticamente similares o no. Igualmente se valora si los resultados proporcionados por cada tipo de diseño son estadísticamente distintos o no (mediante un ANOVA I).

Se aprecia en la tabla 18 que no hay grandes diferencias entre el meta-análisis I y el II y entre las estimaciones realizadas por el RR ponderado por la varianza o por la calidad más la varianza. Es una constante, en esta y en las demás tablas posteriores, que el intervalo de confianza de la ponderación en base a la calidad más la varianza sea discretamente más amplio que el de la varianza solamente. Esto se debe a que cuando calculamos la varianza del parámetro resumen, el RRpc, el peso de cada RR individual se multiplica por la calidad en forma de tanto por uno. Ello produce una reducción del peso individual, ya que la calidad es inferior a uno en todos los casos, y como consecuencia un aumento de la varianza, que es el inverso de la suma de los pesos individuales.

Aunque no haya diferencias entre los meta-análisis I y II, si las hay entre éstos y el III, en el que sólo fueron incluidos los estudios sin errores sistemáticos importantes. Las estimaciones de RR fueron superiores en el meta-análisis III y todas fueron significativas, ya que ningún intervalo incluyó al valor nulo. Es de destacar que esto también fue aplicable a los estudios de casos y controles, que en los meta-análisis anteriores produjeron estimaciones muy próximas al valor nulo o unidad.

Es importante resaltar el hecho de que la heterogeneidad de efecto fue significativa estadísticamente a nivel de cada meta-análisis y a nivel de cada estrato, ya fueran los estudios de corte, de cohortes o de casos y controles (dada por el valor de la χ^2). Igualmente fueron significativamente diferentes entre sí las estimaciones obtenidas por cada tipo de diseño. Así, el RR obtenido por la ponderación de estudios de cohortes es bastante superior al obtenido por los diseños de casos y controles, 1.76 frente a 1.24.

El hecho de que exista heterogeneidad de efecto, global y a nivel de cada estrato, junto a que las estimaciones producidas por cada tipo de diseño, supone que los resultados proceden de poblaciones epidemiológicamente distintas o que estamos mezclando en el análisis diferentes tipos de efectos. Esto nos lleva a considerar nuestra hipótesis siguiente de trabajo para no violar el principio del meta-análisis, en el que se asume que sólo deberían combinarse resultados que procedieran de poblaciones similares, esto es, que no haya heterogeneidad.

B.1.2. Se asume que la displasia, el carcinoma *in situ* y el cáncer invasor son epidemiológicamente distintos

Este hecho nos obliga a repetir todo lo realizado con anterioridad, pero considerando cada etapa de la historia natural de la enfermedad por separado. Con ello no estamos en contra de la historia natural de la enfermedad, sino que asumimos que diferentes variables pueden condicionar el paso de una situación a otra.

El paso siguiente fue la combinación de resultados, de manera independiente para cada uno de los tres efectos considerados:

B.1.2.1. Displasia

En la tabla 19 se encuentran resumidos los resultados del análisis. Los principales hechos que resaltan en esa tabla es la disminución paulatina de la heterogeneidad del efecto. Conforme se eleva el dintel para la inclusión de una investigación en el análisis, se aprecia que los distintos RR individuales son más homogéneos entre sí. De tal manera que en el meta-análisis III

tanto a nivel global, como por tipo de diseño, las diferencias no fueron significativas, como tampoco lo fueron las diferencias entre los estudios de cohortes y los de casos y controles. Esto supone que los resultados pueden ser combinados con seguridad.

En base a lo anterior, y teniendo en cuenta los resultados del meta-análisis III global, los contraceptivos orales producen un 24% de exceso de riesgo de displasia. El efecto fue significativo cuando se ponderó sólo en base a la varianza de los RR individuales, y estuvo en el límite cuando se ponderó por la varianza y la calidad.

B.1.2.2. Carcinoma in situ

Los resultados del meta-análisis concernientes al carcinoma *in situ* se encuentran sintetizados en la tabla 20. Los resultados para este efecto no son tan claros como en el caso de la displasia. La elevación del dintel de calidad para la inclusión de un estudio en el meta-análisis no supuso la desaparición de la heterogeneidad de los distintos RR.

Es consistente con hechos comentados con anterioridad el que conforme avanzamos en el nivel de meta-análisis, el RR ponderado va aumentando.

El resultado global fue un RR discretamente superior a 1.50, significativo. En los estudios de cohortes, este RR es más elevado, de 1.9, y significativamente superior al de los estudios de casos y controles, que fue de 1.17.

B.1.2.3. Cáncer invasor

En la tabla 21 se observan resumidos los resultados del meta-análisis de los contraceptivos con este efecto. En el cáncer invasor se aprecia que en el análisis global, la heterogeneidad de efecto no es significativa en el meta-análisis III, pero por muy poco, con 3 décimas más la χ habría alcanzado el nivel del 5%. El valor del RR global fue discretamente inferior al observado en la displasia, pero aquí fue significativo con ambas ponderaciones.

Se aprecia una gran diferencia en la estimación entre los estudios de cohortes y los de casos y controles, que fue significativa. Esto es reponsable del alto valor de la χ en el análisis global, ya que no hubo heterogeneidad de efecto cuando se analizó cada tipo de diseño independientemente en el meta-análisis III.

B.1.3. Se asume que las etapas contiguas de la historia natural de la enfermedad son similares epidemiológicamente

Como se ha apreciado anteriormente, las mayores discrepancias en cuanto a los resultados existen en el cáncer *in situ* de cervix. Esto motivó la reflexión de que el CIS es una etapa intermedia entre la displasia y el cáncer invasor. Ello podría suponer que los CIS que no evolucionen a cáncer invasor sean distintos de los lo hagan. Esta heterogeneidad epidemiológica podría manifestarse estadísticamente cuando se examina el papel que los contraceptivos orales puedan jugar en el riesgo de la enfermedad.

Este hecho nos obligó a repetir los análisis anteriores, pero incluyendo las etapas contiguas de la enfermedad. Ciertos

estudios epidemiológicos no hicieron distinción de cada etapa de la enfermedad, sino que las analizaron conjuntamente. Estos estudios fueron excluidos de los análisis de la etapa anterior. En esta etapa fueron incluidos. Ejemplo, Hellberg et al [243] valoraron simultáneamente la displasia y el carcinoma *in situ*. Esta investigación no fue incluida cuando se analizaron los efectos independientemente, ya que tan solo se tomaron los trabajos que específicamente ofrecían resultados para cada efecto. Bajo el aserto de este epígrafe, este tipo de estudios sí fue incluido.

B.1.3.1. Displasia o Displasia + CIS

En la tabla 22 se encuentran los resultados sobre este análisis. Siete estudios más fueron incluidos en el meta-análisis I, que quedaron reducidos a tan solo 1 más (y que fue de casos y controles) en el meta-análisis III, con respecto a los tenidos en cuenta cuando se analizó la displasia exclusivamente. Se aprecia, de manera general, que las estimaciones obtenidas del RR ponderado son menores en este caso que cuando sólo se tuvo en cuenta a la displasia (ver tabla 19). Se podría deducir de ello que la inclusión de estudios que valoren el CIS aparte de la displasia, en el meta-análisis de la displasia, produce una disminución del riesgo relativo (de 1.24 a 1.14 en el análisis global).

B.1.3.2. CIS o CIS + displasia

En este caso, los 7 siete estudios que no hicieron distinción entre CIS y displasia fueron incluidos en el análisis (ver tabla 23). Los hechos que se observan son en todo similares

a lo anterior, el RR disminuye en comparación a los observados en la tabla 20.

B.1.3.3. CIS o CIS + cáncer invasor

En este caso, fueron incluidos los estudios que no hicieron distinción entre el CIS y el cáncer invasor cuando analizaron sus resultados (tabla 24). Sólo 2 estudios (de casos y controles) reunían ese carácter, ninguno de los cuales pasó al meta-análisis final, con lo que las estimaciones definitivas fueron similares a las obtenidas cuando se valoró el CIS independientemente. No obstante, en los meta-análisis I y II, se apreció que los dos nuevos estudios incorporados disminuyeron el RR en comparación a cuando sólo se tomó en cuenta el efecto CIS (comparar con tabla 20).

B.1.3.4. Cáncer invasor o cáncer invasor + CIS

En esta situación se incluyeron los mismos dos estudios de casos y controles que en el caso anterior. Lo que se observó fue consistente con lo afirmado en los puntos 1, 2 y 3 de este apartado (tabla 25). Aunque al igual que en el caso anterior, el meta-análisis III no cambió porque los estudios estaban sesgados, sí se apreció una disminución de los RR en comparación con los calculados en la tabla 21.

Es fácil deducir de lo afirmado en los puntos 1 a 4 que tener en cuenta varios efectos simultáneamente produce un sesgo hacia el nulo de las estimaciones. Esto, unido a la clara heterogeneidad del efecto observada en el análisis global, cuando

todos los efectos fueron tomados en conjunto, sugiere que cada efecto deba ser analizado separadamente.

B.2. ANALISIS DE LA DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES

En este apartado se estudió el criterio dosis-respuesta, que apoyaría la asociación causal entre los contraceptivos orales y las lesiones malignas de cervix. Aquí se realizaron solo dos meta-análisis. Todos los estudios que publicaron datos sobre duración del consumo tenían una puntuación de calidad superior al umbral para su inclusión en el meta-análisis II. Por ello, aquí el meta-análisis I es idéntico al II.

Los resultados individuales de cada investigación figuran en la tabla 26. En la figura 9 se han representado los valores resumidos en la tabla 26. Se aprecia claramente en ella como existe una tendencia creciente en los riesgos relativos conforme los contraceptivos orales han sido consumidos durante más tiempo.

El análisis que se empleó fue la regresión lineal ponderada de dos maneras, por el inverso de la varianza (RRp) y por el inverso de la varianza multiplicado por la calidad en tanto por uno de la investigación (RRpc). La inclusión de términos cuadráticos no mejoró el modelo. En los resultados se exponen los coeficientes de la recta -- β_0 y β_1 --, ordenada en el origen y pendiente respectivamente, y el coeficiente de correlación -- ρ . Se calculó también la significación de la pendiente, β_1 , (en base al coeficiente de correlación), y de la ordenada en el origen. Una pendiente significativa y positiva habla en sentido de un criterio dosis-respuesta de la asociación: a mayor consumo mayor riesgo de la enfermedad. Una ordenada en el origen, β_0 , no debe ser significativamente distinta de 0, que nos

garantiza que la ausencia de consumo (duración 0) no tiene riesgo de desarrollar la enfermedad.

Dadas las diferencias encontradas entre los diseños de cohortes y de casos y controles, los análisis fueron estratificados por el tipo de estudio. Para ver si la estimación global y conjunta de ambos tipos de diseños podría ser utilizada, se realizaron pruebas estadísticas que compararon cada uno de los tres elementos del análisis de regresión lineal -- β_0 , β_1 y ρ -- entre los estudios de casos y controles y los de cohortes.

B.2.1. Análisis de todos los efectos conjuntamente

Previo al análisis estadístico, todos y cada uno de los puntos de la tabla 26 fueron representados gráficamente. Los resultados se pueden apreciar en la figura 8. Se observa en la figura la existencia de una tendencia lineal, con excepción de 4 puntos que podemos calificar de raros (*outliers*). Esta representación motivó el que empleáramos el análisis de regresión lineal simple, sin transformaciones logarítmicas o cuadráticas en el modelo.

Los resultados del análisis de regresión lineal se encuentran en la tabla 27. Centrémonos en los coeficientes de correlación del meta-análisis I. El ρ global es inferior a cada uno de los obtenidos por tipo de diseño. Si recordamos que los estudios de cohortes produjeron estimaciones de RR superiores a las de estudios de casos y controles, junto a este detalle, supone que el tipo de diseño confunde la asociación. Este hecho desaparece en el meta-análisis III cuando empleamos la ponderación por varianza y calidad.

A nivel del meta-análisis I, con respecto a la pendiente β_1 , se observa que hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los estudios de cohortes y las de los casos y controles. En los estudios de cohortes se observa un exceso de riesgo del 18.5% por cada 12 meses de consumo, mientras que para los casos y controles es de un 8%. Estas diferencias, aunque persistieron en el meta-análisis III, ya no fueron significativas, y permiten una combinación más apropiada de los dos tipos de diseños.

La ordenada en el origen, el riesgo por consumo 0, no fue estadísticamente diferente de 0 (o la unidad si hacemos la transformación antilogarítmica).

En definitiva, el exceso de riesgo por cada año de consumo de contraceptivos orales (según el análisis global y la ponderación por varianza y calidad) es de un 10%.

B.2.2. Análisis de cada efecto independientemente

B.2.2.1. Displasia

Este análisis presenta bastantes diferencias con el global (ver tabla 28). En primer lugar, el meta-análisis III no elimina las diferencias entre los distintos tipos de estudios, sino todo lo contrario, las aumenta. Ello podría ser debido a que en el apartado de casos y controles sólo un estudio fue incluido.

En segundo lugar, la pendiente del meta-análisis III global no fue significativa (aunque si lo fuera para los estudios de cohortes). La reducción en el tamaño muestral influye en ello.

En tercer lugar, la ordenada en el origen fue significativamente distinta de 0 en ambos tipos de diseños en el meta-análisis III. En los estudios de cohortes se aprecia que fue negativa, lo que supone que las mujeres que no tomaron CO tenían un riesgo menor que las que los tomaron durante menos de 5 años, según la ecuación de la recta. En los diseños de casos y controles, esa misma ordenada en el origen fue superior a 0, que nos indica que ya las mujeres que no los consumían tenían un riesgo elevado, aunque fuera aún mayor el de las que los tomaban. La combinación de ambos produjo que la ordenada en el origen del análisis global no fuera significativamente distinta de 0.

B.2.2.2. Carcinoma in situ

En esta situación (tabla 29), se aprecia como el meta-análisis III elimina la confusión existente en los coeficientes de correlación obtenidos por el meta-análisis I. Al igual que cuando todos los efectos fueron tomados conjuntamente, aquí no hubo diferencias entre los estudios de casos y controles y los de cohortes.

Se observa como la pendiente de los estudios de cohortes en el meta-análisis III no es significativa. El tamaño muestral influye en ello. Pero si fue significativa estadísticamente la pendiente del análisis global, β_1 . La ordenada en el origen, β_0 , no fue estadísticamente diferente de 0.

De acuerdo con el meta-análisis III, y la ponderación por varianza y calidad, el exceso de riesgo que presentan las mujeres por cada 12 meses de consumo es de un 10%.

B.2.2.3. Cáncer invasor

En el meta-análisis de la duración del hábito y el riesgo del cáncer invasor se produce una situación en la que todos los trabajos que proporcionaron datos fueron aceptados para el meta-análisis III. Los resultados se encuentran en la tabla 30.

Se aprecia como el coeficiente de correlación global es muy superior con la ponderación en base a la calidad que en base a sólo al inverso de la varianza. La ordenada del origen en ningún caso fue estadísticamente diferente de 0. Si se observó una gran diferencia entre los coeficientes de correlación de los estudios de cohortes y los de los casos y controles. Sin embargo, esto no es excesivamente importante ya que sólo hubo un estudio de cohortes incluido en este análisis.

Según este análisis el exceso de riesgo experimentado por la mujer por cada 12 meses de uso fue de un 7.5% (utilizando la ecuación de la recta obtenida por la ponderación en base al inverso de la varianza y la calidad).

Las rectas globales obtenidas por cada tipo de efecto (y por los dos sistemas de ponderación) fueron comparadas entre sí. En ningún caso se apreciaron diferencias significativas entre los coeficientes de esas rectas (el nivel de significación más pequeño que se encontró fue del 40% y en un solo caso).

Los análisis anteriores también se realizaron teniendo en cuenta aquellos estudios que no diferenciaron entre efectos contiguos en la historia natural. Pero teniendo en cuenta lo afirmado justo antes del inicio del punto B.2. no se expondrán. No aportaron nada nuevo a lo dicho con anterioridad.

B.3. OTROS ANALISIS DEL HABITO

El análisis sería deseable realizarlo en función de otras variables que son importantes para tipificar el riesgo. Dos de ellas serían el tiempo transcurrido entre la primera vez de uso y la enfermedad y el pasado tras la última vez que se tomaron. El primero nos indicaría la existencia o no de una fase de latencia en la enfermedad, mientras el segundo sería orientativo de si existe un efecto promotor del efecto por parte de la exposición. Tan solo 4 estudios hicieron mención a estos puntos (tabla 31), tres de los cuales habían obtenido resultados significativos en su análisis global de la exposición. Por este último detalle, no podríamos considerar a esta muestra como representativa del universo de estudios que se han generado sobre el tópico contraceptivos orales-cáncer de cervix, y por ende, no deberían ser meta-analizados.

Otro de los puntos de interés sería el análisis de la exposición en función de sus componentes y de su concentración. Esta información se contempla en la tabla 32. Sólo 7 de los 46 estudios originales proporcionaron esa información. Desgraciadamente, ninguno de los estudios contemplados en esa tabla superaron el dintel para ser incluidos en el meta-análisis III, por lo que no se realizó ninguna operación.

Hubiera sido deseable analizar esta exposición en función de otros factores de riesgo de la enfermedad. Por desgracia, no hubo en ningún caso al menos dos estudios que contemplaran la riesgo producido por los contraceptivos por la presencia o ausencia de algunas de las variables ligadas con el cáncer de cervix.

TABLA 12: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE CANCER DE CERVIX Y CONTRACEPTIVOS ORALES

Autores	Revista	Año	País	Diseño	Efecto
Pincus y García	Metabolism	1965	Haití	Corte	D, CIS
Attwood	J Obstet Gynaecol Br Commonw	1966	GB	Cohortes	D
Maqueo <i>et al</i>	Am J Obstet Gynecol	1966	Méjico	Corte	D, CIS
Wied <i>et al</i>	Obstet Gynecol	1966	EE, UU.	Corte	D, CIS
Liu <i>et al</i>	Obstet Gynecol	1967	EE, UU.	Corte	D
Soost	Acta Citol	1968	RFA	Corte	D, CIS
Melamed <i>et al</i>	Br Med J	1969	EE, UU.	Corte	CIS
Chai <i>et al</i>	N Y State J Med	1970	EE, UU.	Corte	D, CIS
Dougherty	Obstet Gynecol	1970	EE, UU.	Cohortes	D, CIS
Kline <i>et al</i>	Am J Clin Pathol	1970	EE, UU.	Corte	D
Kirkland y Stanley	Canad Cytol	1970	Australia	Corte	CIS
Bibbo <i>et al</i>	J Reprod Med	1971	EE, UU.	Corte	D, CIS, CI
Thomas	Obstet Gynecol	1972	EE, UU.	C-C	D, CIS
Worth y Boyes	J Obstet Gynaecol Br Commonw	1972	Canadá	C-C	CIS, CI
Melamed y Flehinger	Gynecol Oncol	1973	EE, UU.	Cohorte	D, CIS
Miller	Am J Obstet Gynecol	1973	EE, UU.	Corte	D, CIS
Berget y Weber	Dan Med Bull	1974	Dinamarca	Corte	D, CIS, CI
Brux	Sem Hôsp Paris	1974	Francia	Corte	D, CIS, CI
Sandwire <i>et al</i>	Am J Obstet Gynecol	1976	EE, UU.	C-C	CIS, CI
Boyce <i>et al</i>	Am J Obstet Gynecol	1977	EE, UU.	C-C	CIS, CI
(Boyce <i>et al</i>	Obstet Gynecol	1972)			
Meisels <i>et al</i>	Cancer	1977	Canadá	Corte	D
Peritz <i>et al</i>	Am J Epidemiol	1977	EE, UU.	Cohortes	D, CIS
(Rancharam <i>et al</i>	J Reprod Med	1980)			
Stern <i>et al</i>	Science	1977	EE, UU.	Cohortes	CIS
Collette <i>et al</i>	Lancet	1978	Holanda	Corte	CIS, CI
Diddle <i>et al</i>	J Tenn Med Assoc	1978	EE, UU.	Cohortes	D, CIS, CI
Hren <i>et al</i>	Quaderni di Obstet e Ginecol	1978	Yugoslavia	C-C	D, CIS, CI
Harris <i>et al</i>	Br J Cancer	1980	GB	C-C	D, CIS

(Continúa)

TABLA 12: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE CANCER DE CERVIX Y CONTRACEPTIVOS DRALES (Cont.)

Autores	Revista	Año	País	Diseño	Efecto
Swan y Brown	Am J Obstet Gynecol	1981	EE.UU.	C-C	CIS,CI
Willis <i>et al</i>	Okla Stat Med Assoc J	1981	EE.UU.	C-C	D,CIS,CI
Andolsek <i>et al</i>	Contraception	1983	Yugoslavia	Cohortes	D,CIS,CI
Vessey <i>et al</i>	Lancet	1983	GB	Cohortes	D,CIS,CI
(Wright <i>et al</i>	Br J Cancer	1978)			
Vonka <i>et al</i>	Int J Cancer	1984	TCH	Cohortes	D,CIS,CI
Clarke <i>et al</i>	Am J Obstet Gynecol	1985	Canadá	C-C	D
Hellberg <i>et al</i>	Contraception	1985	Suecia	C-C	CIS
Reeves <i>et al</i>	Int J Cancer	1985	Panamá	C-C	CIS,CI
WHO	Br Med J	1985	varios*	C-C	CI
Zarkovic	Int J Epidemiol	1985	Yugoslavia	Cohortes	D,CIS
Brinton <i>et al</i>	Int J Cancer	1986	EE.UU.	C-C	CI
La Vecchia <i>et al</i>	Br J Cancer	1986	Italia	C-C	D,CIS,CI
Zaninetti <i>et al</i>	Int J Epidemiol	1986	Italia	C-C	D,CIS
Celentano <i>et al</i>	Am J Epidemiol	1987	EE.UU.	C-C	CI
Ebeling <i>et al</i>	Int J Cancer	1987	RDA	C-C	CI
Beral <i>et al</i>	Lancet	1988	GB	Cohortes	CIS,CI
(Kay	Lancet	1983)			
Geißler	Zentralbl Gynäkol	1988	RFA	C-C	D,CIS
Irving <i>et al</i>	JAMA	1988	Costa Rica	C-C	CIS,CI
Molina <i>et al</i>	Cancer Res	1988	Chile	C-C	CIS

TCH= Checoslovaquia; C-C= casos y controles; D= displasia; CIS= carcinoma *in situ*
 CI= cáncer invasivo; RFA= Alemania Federal; RDA= República Democrática Alemana;
 GB= Gran Bretaña
 * Nigeria, Tailandia, Israel, Chile, EE.UU., México, Kenia, Filipinas, Colombia

TABLA 13: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CERVIX

Autores	Realización	Edad	Epidemiólogo	Nº centros	Financiación	Institución
Pincus y García	??	??	-	2?	Beca	Instit/fund.
Attwood	??	??	-	1	-	Universidad
Maqueo <i>et al</i>	??	18-44	-	1	-	Universidad
Vied <i>et al</i>	??	15-??	??	1	Beca	Universidad
Liu <i>et al</i>	??	15-45	-	2	-	Hospital
Soost	??	??	-	??	-	Universidad
Melamed <i>et al</i>	1965-??	??	Sí (>10)	11	Beca	Univ./Otros
Chai <i>et al</i>	1964-1969	17-40	-	1	-	Hospital
Dougherty	??	??	-	1	-	Universidad
Kline <i>et al</i>	??	??	-	1	-	Universidad
Kirkland y Stanley	1960-??	??	-	??	-	Universidad
Bibbo <i>et al</i>	1959-1969	??	-	??	-	Univ./Otros
Thomas	1965-1969	15-50	Sí (10)	1	Beca	Univ./Otros
Worth y Boyes	1969-1970	20-29	-	1	Beca	Instit/fund.
Melamed y Flehinger	??	??	-	11	Beca	Univ./Otros
Miller	1972	15-??	??	1	Beca	Universidad
Berget y Weber	1967-1969	30-50	-	1	-	Hospital
Brux	??	17-45	-	1?	-	Instit/fund.
Sandmire <i>et al</i>	1960-1975	??	??	1	-	Instit/fund.
Boyce <i>et al</i>	1969-1975	15-50	Sí (>10)	1	Beca	Universidad
Meisels <i>et al</i>	1972-1975	Todas	-	1	-	Univ./Otros
Peritz <i>et al</i>	1968-1972	20-54	??	1	Beca	Instit/fund.

(Continúa)

TABLA 13: GENERALIDADES DE LOS ESTUDIOS DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CERVIX (cont.)

Autores	Realización	Edad	Epidemiólogo	Nº centros	Financiación	Institución
Stern <i>et al</i>	1967-??	??	Si (12)	1	Beca	Univ./Otros
Collette <i>et al</i>	1970-1973	25-64	-	1	-	Universidad
Diddle <i>et al</i>	1973-1975	??	-	2?	-	Univ./Otros
Hren <i>et al</i>	1974-1975	16-40	??	2	-	Univ./Otros
Harris <i>et al</i>	1974-1979	??	Si (12)	2	-	Univ./Otros
Swan y Brown	1969-1976	18-54	Si (12)	1	Beca	Instit/fund.
Willis <i>et al</i>	1974-1976	??	Si (12)	??	Beca	Univ./Otros
Andolsek <i>et al</i>	??	15-44	-	1	Beca	Univ./Otros
Vessey <i>et al</i>	1968-??	25-39	Si (12)	17	Beca	Univ./Otros
Vonka <i>et al</i>	1975-1983	25-45	Si (>12)	1	-	Univ./Otros
Clarke <i>et al</i>	1979-1981	20-59	Si (12)	1	Beca	Universidad
Hellberg <i>et al</i>	1977-1981	16-41	-	1	-	Hospital
Reeves <i>et al</i>	1974-1980	Todas	Si (12)	1	Beca	Univ./Otros
WHO	1979-1983	<59	Si (12)	10	Beca	Univ./Otros
Zarkovic	1971-1979	20-44	Si (12)	??	Beca	Univ./Otros
Brinton <i>et al</i>	1982-1984	20-74	Si (12)	24	-	Univ./Otros
La Vecchia <i>et al</i>	1980-1985	??	??	5	Beca	Univ./Otros
Zaninetti <i>et al</i>	1978-1984	11-19	??	1	Beca	Universidad
Celentano <i>et al</i>	1982-1984	19-84	Si (12)	1	-	Universidad
Ebeling <i>et al</i>	1983-1985	20-54	??	2	-	Univ./Otros
Beral <i>et al</i>	1968-1987	??	Si (12)	1400	Beca/Cía	Univ./Otros
Geißler	1976-1982	25-45	-	1	-	Hospital
Irwing <i>et al</i>	1982-1984	25-59	Si (>12)	1	Beca	Instit/fund.
Molina <i>et al</i>	1979-1985	15-50	Si (>12)	3	Beca	Univ./Otros

Cía: ayuda procedente de compañía farmacéutica

TABLA 14; SELECCION DE PARTICIPANTES EN EL ANALISIS DE CONT. DRALES Y CANCER CERVICAL

Autores	Grupo índice	Grupo de referencia	Apareamiento
Pincus y García	CO+ (Despistaje)	CO- (Despistaje)	-
Attwood	CO+ (??)	Antes de CO+	-
Maqueo <i>et al</i>	CO+ (Hospital)	Embarazadas y muertas	-
Wied <i>et al</i>	CO+ (??)	Controles (??)	-
Liu <i>et al</i>	CO+ (Clínica)	CO- (Clínica)	E
Soost	CO+ (Clínica)	CO- (??)	-
Melamed <i>et al</i>	CO+ (Planif. fam.)	DIA o DIU+ (PF)	-
Chai <i>et al</i>	CO+ (Planif. fam.)	Otras (??)	-
Dougherty	CO+ (Planif. fam.)	idem (antes de CO+)	-
Kline <i>et al</i>	CO+ (Hospital)	CO- (Hospital)	-
Kirkland y Stanley	CO+ (Despistaje)	CO- (Despistaje)	-
Bibbo <i>et al</i>	CO+ (Despistaje)	CO- DIU- (Despistaje)	-
Thomas	D,CIS (Hosp-pobl)	Pap (-) (Hospital)	-
Worth y Boyes	CIS (Hospital)	Pap (-)(Dr. de casos)	M,E
Melamed y Flehinger	CO+ (Planif. fam.)	DIU+ (Planif. fam.)	E,R,EPEC,P,I
Miller	CO+ (Médicos comun.)	CO- (Médicos comun.)	DS
Berget y Weber	CO+ (Despistaje)	CO- (Despistaje)	-
Bruce	CO+ (Despistaje)	Embarazadas	-
Sandwire <i>et al</i>	CIS, CI (Despistaje)	Pap (-) (Despistaje)	AP
Boyce <i>et al</i>	CIS,CI (Hospital)	Controles (Hospital)	E,R,EPC,EPE,SES
Meisels <i>et al</i>	CO+ (Despistaje)	CO- (Despistaje)	-
Peritz <i>et al</i>	CO+ (Cía de seguros)	CO- (Cía de seguros)	-
Stern <i>et al</i>	D-CO+ (Despistaje)	D-CO- (Despistaje)	-
Collette <i>et al</i>	CO+ (Despistaje)	CO- (Despistaje)	-
Diddle <i>et al</i>	CO+ (??)	CO- (??)	-
Hren <i>et al</i>	D,CIS,CI (Hospital)	Controles (Hospital)	-
Harris <i>et al</i>	D,CIS (Hospital)	Controles (Hospital)	-
Swan y Brown	D,CIS,CI (Población)	Pap (-) (Población)	E,FE,NPP,SM,RE,ED,P,AM
Willis <i>et al</i>	D,CIS,CI (Despist.)	Pap (-) (Despist.)	E,R,CR
Andolser <i>et al</i>	CO+ (Población)	CO- (Población)	-
Vessey <i>et al</i>	CO+ (Planif. fam.)	DIA ó DIU+ (PF)	M
Vonka <i>et al</i>	D,CIS,CI (Población)	Pap (-) (Población)	-
Clarke <i>et al</i>	D (Hospital)	Controles (Población)	E,VEC,VIV

(Continúa)

TABLA 14: SELECCION DE PARTICIPANTES EN EL ANALISIS DE CONT. ORALES Y CANCER CERVICAL (Cont)

Autores	Grupo índice	Grupo de referencia	Apareamiento
Hellberg <i>et al</i>	D,CIS (Despist. emb.)	Pap (-) (idem)	E,V6
Reeves <i>et al</i>	CIS,CI (Población)	Controles (Población)	E,VEC
WHO	CI (Hospitales)	Controles (Hospitales)	-
Zarkovic	CO+ (Población)	CO- (Población)	-
Brinton <i>et al</i>	CI (Hospital)	Contr. (Pobl. tlfno)	E,ET,TFD
La Vecchia <i>et al</i>	D,CIS,CI (Hospital)	Controles (Hospital)	-
Zaninetti <i>et al</i>	D,CIS (Hospital)	Pap (-) (Hospital)	-
Celentano <i>et al</i>	CI (Hospital)	Controles (Hospital)	E,R,VEC
Ebeling <i>et al</i>	CI (Hospital)	Controles (Hospital)	E
Beral <i>et al</i>	CO+ (Población)	CO- (Población)	M
Geißler	CO+ (Hospital)	CO- (Hospital)	-
Irwing <i>et al</i>	CIS,CI (Población)	Controles (Población)	-
Molina <i>et al</i>	CIS (Despistaje)	Pap (-) (Despistaje)	E,AP

ABREVIATURAS

- | | |
|--|--|
| AM: año de menopausia | EPEC: edad al fin del 1º embarazo completo |
| AP: año de realización del papanicolau | FE: fecha de entrada en el estudio |
| CI: cáncer invasivo cervical | I: ingresos económicos |
| CIS: carcinoma <i>in situ</i> cervical | M: médico |
| CO+: consumo de contraceptivos orales | NPP: número de papanicolaus previos |
| CO-: no consumo de contraceptivos orales | Pap: papanicolau |
| CR: condado de residencia | P: paridad |
| D: displasia cervical uterina | PF: planificación familiar |
| DIA: usan diafragma | R: raza |
| DIU: usan el DIU | RE: religión |
| DS: duración del seguimiento | SES: situación socio-económica |
| E: edad | SM: situación marital |
| ED: años de educación | TFD: cifras del número de teléfono |
| ET: etnia | VEC: vecindario |
| EPC: edad al primer coito | VG: visita por ginecólogo/tocólogo |
| EPE: edad al primer embarazo | VIV: tipo de vivienda |

TABLA 15: RIESGO RELATIVO Y PODER DE LA ASOCIACION ENTRE C. ORALES Y CANCER CERVICAL (Cont.)

Autores	Comparación	Efecto	RR	IC 95%	Varianza	Potencia
Vonka <i>et al</i>	CA/N	D	0,86*	0,73-1,01*	0,0070	0,432
		CIS	0,58*	0,30-1,09*	0,1075	0,291
		CI	0,18*	0,02-1,35*	1,0521	0,218
		Total	0,83*	0,71-0,97*	0,0068	0,606
Clarke <i>et al</i>	AV/N	D	1,70*	0,84-3,45*	0,1230	0,973
Hellberg <i>et al</i>	AV/N	D,CIS	1,63*	0,07-2,50*	0,0471	0,573
Reeves <i>et al</i>	AV/N	CIS	1,90	No ofrece datos a nivel de individuo		
		CI	1,80	idem		
		Total	1,80	idem		
WHO	AV/N	CI	1,11	0,92-1,35	0,0096	0,962
Zarkovic	CA/N	D,CIS	1,04*	0,66-1,64*	0,0542	0,045
Brinton <i>et al</i>	AV/N	CI	1,49	1,10-2,10	0,0273	0,684
La Vecchia <i>et al</i>	AV/N	D,CIS	0,69	0,42-1,09	0,0593	0,174
		CI	1,74	0,85-3,57	0,1340	0,242
		Total	1,00*	0,74-1,35*	0,0239	0,050
Zaninetti <i>et al</i>	AV/N	D,CIS	0,91*	0,63-1,33*	0,0366	0,054
Celentano <i>et al</i>	AV/N	CI	0,69	0,25-1,89	0,2663	0,039
Ebeling <i>et al</i>	AV/N	CI	1,51	0,78-2,92	0,1134	1,000
Beral <i>et al</i>	CA/N	CIS	2,90	2,00-4,10	0,0336	1,000
		CI	1,80	1,00-3,30	0,0928	0,774
		Total	3,16	2,32-4,29	0,0245	1,000
Geißler	AV/N	D	1,06*	0,84-1,36*	0,0141	0,050
		CIS	1,05*	0,75-1,48*	0,0298	0,048
		Total	1,04*	0,89-1,22*	0,0065	0,068
Irwing <i>et al</i>	AV/N	CIS	1,60	1,20-2,20	0,0240	1,000
		CI	0,80	0,50-1,30	0,0594	0,536
		Total	1,75*	1,37-2,22*	0,0149	1,000
Molina <i>et al</i>	AV/N	CIS	0,95	0,56-1,59	0,0709	0,089

(*): Estimación propia en base a los datos crudos

(*): Estimación propia basada en la varianza de los datos brutos

(*): Estimación propia en base al valor de la significación

D: displasia; CIS; carcinoma *in situ*; CI: cáncer invasivo;

CA/N: Comparación consumen en la actualidad contraceptivos orales frente a no los consumen

AV/N: Comparación alguna vez consumieron contraceptivos orales *versus* nunca

TABLA 15: RIESGO RELATIVO Y PODER DE LA ASOCIACION ENTRE CONT. ORALES Y CANCER CERVICAL

Autores	Comparación	Efecto	RR	IC 95%	Varianza	Potencia
Pincus y Garcia	CA/N	Pap (+)	0.42*	0.26-0.70*	0.0667	0.950
Attwood	CA/N	CIS	1.12*	0.48-2.62*	0.1870	0.041
Maqueo <i>et al</i>	CA/?	CIS	0.00*		2.6166	0.933
Wied <i>et al</i>	AV/N	D, CIS	0.70*	0.27-1.83*	0.2420	0.028
Liu <i>et al</i>	CA/N	D	7.55*	0.45-125*	2.0600	0.187
Soost	CA/N	D, CIS	0.34*	0.25-0.43*	0.0270	1.000
Melamed <i>et al</i>	AV/N	CIS	1.92	1.14-2.60	0.0440	0.755
Chai <i>et al</i>	CA/N	D	0.31*	0.15-1.27*	0.5211	0.259
		CIS	0.63*	0.27-1.44*	0.1801	0.117
		Total	0.50*	0.24-1.02*	0.1337	0.450
Dougherty	CA/N	D	1.85*	1.17-2.94*	0.0557	0.695
		CIS	2.22*	1.12-4.39*	0.1210	0.571
		Total	1.96*	1.33-2.89*	0.0389	0.918
Kline <i>et al</i>	CA/N	D	1.55*	1.10-2.19*	0.0307	0.932
Kirkland y Stanley	CA/N	CIS	0.60*	0.29-1.24*	0.1389	0.230
Bibbo <i>et al</i>	AV/N	D	2.04*	1.83-2.27*	0.0031	1.000
		CIS	1.65*	1.34-2.05*	0.0118	0.982
		CI	0.28*	0.13-0.50*	0.1485	0.989
		Total	1.80*	1.64-1.99*	0.0024	1.000
Thomas	AV/N	D	1.24	0.79-1.96*	0.0544	0.164
		CIS	0.58	0.36-0.94*	0.0615	0.129
		Total	0.91	0.63-1.32*	0.0359	0.063
Worth y Boyes	AV/N	CIS	1.18*	0.78-1.78*	0.0448	0.057
Melamed y Flehinger	CA/N	D	0.77*	0.42-1.42*	0.0961	0.028
		CIS	2.72*	0.34-21.8*	1.1250	0.170
		Total	0.89*	0.50-1.59*	0.0863	0.088
Miller	CA/N	D	1.08*	0.48-2.43*	0.1734	0.038
		CIS	0.40*	0.08-2.03*	0.6992	0.100
		Total	0.86*	0.42-1.77*	0.1331	0.059
Berget y Weber	CA/N	D	0.75*	0.33-1.74*	0.1825	0.074
		CIS	1.02*	0.72-1.44*	0.0311	0.261
		CI	0.77*	0.28-2.15*	0.2704	0.053
		Total	0.91*	0.69-1.22*	0.0215	0.281
Brux	CA/N	D	0.61*	0.49-0.75*	0.0119	0.988
		CIS	0.49*	0.25-0.94*	0.1116	0.942
		CI	1.09*	0.09-12.1*	1.5000	0.028
		Total	0.60*	0.49-0.74*	0.0107	0.996

(Continúa)

TABLA 15: RIESGO RELATIVO Y PODER DE LA ASOCIACION ENTRE C. ORALES Y CANCER CERVICAL (Cont.)

Autores	Comparación	Efecto	RR	IC 95%	Varianza	Potencia
Sandmire <i>et al</i>	AV/N	CIS, CI	0.51*	0.28-0.95*	0.0965	0.050
	CA/N	CIS, CI	0.94*	0.55-1.61*	0.0743	0.038
Boyce <i>et al</i>	AV/N	CIS, CI	0.96*	0.78-1.19*	0.0117	0.051
Meisels <i>et al</i>	AV/N	D	1.33*	1.22-1.46*	0.0021	1.000
Peritz <i>et al</i>	CA/N	D	4.27*	1.32-13.8*	0.3595	0.794
		CIS	3.62*	1.30-10.1*	0.2752	0.788
		Total	3.88*	1.85-8.13*	0.1422	0.989
Stern <i>et al</i>	CA/N	CIS	5.39*	2.32-12.5*	0.1841	1.000
Collette <i>et al</i>	CA/N	CIS	0.98*	0.65-1.47*	0.0438	0.032
		CI	0.61*	0.26-1.40*	0.1827	0.142
		Total	0.88*	0.61-1.27*	0.0350	0.093
Diddle <i>et al</i>	CA/N	D	1.36*	0.85-2.18*	0.0576	0.054
		CIS	1.47*	1.04-2.07*	0.0307	0.084
		Total	1.43*	1.08-1.90*	0.0204	0.117
Hren <i>et al</i>	AV/N	D	0.70*	0.44-1.11*	0.0569	0.286
		CIS	0.56*	0.36-0.87*	0.0515	0.702
		CI	0.22*	0.06-0.80*	0.4344	0.627
		Total	0.56*	0.39-0.80	0.0316	0.860
Harris <i>et al</i>	AV/N	D	2.49*	1.10-5.65*	0.1740	0.501
		CIS	1.37*	0.62-3.05*	0.1665	0.079
		Total	1.87*	0.92-3.79*	0.1304	0.421
Swan y Brown	AV/N	CIS	1.68	0.65-4.31*	0.2315	0.378
Willis <i>et al</i>	AV/N	D, CIS, CI	0.50*	0.15-1.62*	0.3685	0.079
Andolsek <i>et al</i>	AV/N	D	1.14*	0.76-1.71*	0.0429	0.075
		CIS	1.17*	0.78-1.74*	0.0415	0.097
		CI	17.53*	0.99-3.1*	2.1538	0.648
		Total	1.23*	0.93-1.63*	0.0203	0.309
	CA/N	D	1.12	0.39-3.20	0.2874	0.079
		CIS	1.36	0.75-2.47	0.0925	0.390
		CI	22.76*	1.18-440*	2.2857	0.739
Total	1.42*	1.00-2.02*	0.0319	0.504		
Vessey <i>et al</i>	CA/N	D	1.44*	1.03-2.02*	0.0292	0.174
		CIS	1.62*	1.13-2.34*	0.0349	0.233
		CI	10.96*	0.65-184*	2.0741	0.504
		Total	1.74*	1.35-2.22*	0.0160	0.705

(Continúa)

TABLA 16: AJUSTE, TAMAÑO MUESTRAL Y VALORACION DE LOS ESTUDIOS ENTRE C. ORALES Y C. CERVICAL

Autores	Tamaño de los grupos		Ajuste	Calidad
	Indice	Referencia		
Pincus y García	873	708	-	41.0
Attwood	500	490	-	35.1
Maqueo <i>et al</i>	204	54	-	31.9
Wied <i>et al</i>	1628	19325	-	26.8
Liu <i>et al</i>	1000	200	-	41.5
Soost	3912	32046	-	23.1
Melamed <i>et al</i>	27508	6809	E,ET,EIC,P,I	69.2
Chai <i>et al</i>	4164	30834	-	32.6
Dougherty	1044	1933	-	41.9
Kline <i>et al</i>	2251	17540	E*	24.3
Kirkland y Stanley	26286	23512	-	28.2
Bibbo <i>et al</i>	18380	127731	-	31.7
Thomas	D 105	302	E,CM,MB,T,AI,TP,HF,ED,IM,MCA,P,NIAM,EJ	76.6
	CIS 104	302	E,CM,MB,T,AI,TP,HF,ED,IM,MCA,P,NIAM,EJ	
	209	302	E,CM,MB,T,AI,TP,HF,ED,IM,MCA,P,NIAM,EJ	
Worth y Boyes	310	682	E*	48.9
Melamed y Flehinger	10766-año	3792-año	-	63.4
Miller	2394	2364	-	51.1
Berget y Weber	1471	11654	E*	56.1
Brux	22466	12300	-	39.0
Sandmire <i>et al</i>	CA/N 76	780	-	53.2
	AV/N 51	377	-	
Boyce <i>et al</i>	689	689	-	57.4
Neisels <i>et al</i>	33345	110278	EIC*	56.1
Peritz <i>et al</i>	24344-año	13029-año	E,ED,SM,NPP,RE,P,T,ETS	76.7
Stern <i>et al</i>	927-año	453-año	E,NE,VCH,EIC,R,ED	71.1
Collette <i>et al</i>	9023	19402	E	41.5
Diddle <i>et al</i>	4942	2477	E*	46.3
Hren <i>et al</i>	D 86	400	-	53.3
	CIS 100	400	-	
	CI 14	400	-	
	200	400	E*	

(Continúa)

TABLA 16: AJUSTE, TAMAÑO MUESTRAL Y VALORACION DE LOS ESTUDIOS ENTRE C. ORALES Y C. CERVICAL

Autores	Tamaño de los grupos			Ajuste	Calidad
	Indice	Referencia	Ajuste		
Harris <i>et al</i>	D	81	47	E, NCS, EFM, AB, T, DMB	51.1
	CIS	65	47	E, NCS, EFM, AB, T, DMB	
		146	47	-	
Swan y Brown		43	130	NSEX	78.7
Willis <i>et al</i>		96	96	-	66.0
Andolsek <i>et al</i>	AV/N	48687-año	65637-año	E, DS, P, E1E, SM	64.4
	CA/N	20189-año	65637-año	E, DS, P, E1E, SM	
Vessey <i>et al</i>		65101-año	26432-año	-	58.1
Vonka <i>et al</i>	D	1306	2788	-	60.0
	CIS	80	2788	-	
	CI	21	2788	-	
		1407	2788	-	
Clarke <i>et al</i>		250	250	ED, T, E1C, NCS	77.8
Heliberg <i>et al</i>		131	265	NCS, T, E1C	73.3
Reeves <i>et al</i>		156	309	NCS	60.0
WHO		726	1609	E, H, NE, E1C, NSEX, HF, NPP	83.0
Zarkovic		3206	2428	E*	46.7
Brinton <i>et al</i>		479	789	E, ET, NCS, E1C, ED, MP, ETS	88.9
La Vecchia <i>et al</i>	CIS	202	202	E, SM, ED, P, T, NCS, E1C, NPP, MP	84.4
	CI	225	225	E, SM, ED, P, T, NCS, E1C, NPP, MP	
		427	427	-	
Zaninetti <i>et al</i>		124	1758	-	51.1
Celentano <i>et al</i>		153	153	E1C, DMC, T, NPP, VG	79.1
Ebeling <i>et al</i>		129	175	NE, E1C, NCS, E1E, P, HF, T, MP	84.4
Beral <i>et al</i>		257028-año	182866-año	E, P, T, SES, NPP, ETS	71.1
Geißler		141	139	-	46.8
Irwing <i>et al</i>	CIS	467	631	E, ETS, P, E1C, NPP, NCS	80.0
	CI	129	631	E, ETS, P, E1C, NPP, NCS	
		596	631	-	
Molina <i>et al</i>		133	254	NE, AB, SP, E1C, NCS, HF, NPP	85.1

(*): ajuste propio

Abreviaturas en la página siguiente

ABREVIATURAS

AB:	Abortos
AI:	Frecuencia de asistencia a la iglesia
CI:	Carcinoma invasivo
CIS:	Carcinoma <i>in situ</i>
CM:	Circuncisión del marido
D:	Displasia
DMB:	Años de uso de los métodos de barrera
DS:	Duración del seguimiento del estudio
E:	Edad
ED:	Educación
EFM:	Embarazos fuera del matrimonio
EJ:	Embarazo antes de los 20 años de edad
ET:	Etnia
ETS:	Historia de enfermedades de transmisión sexual
E1C:	edad al primer coito
E1E:	edad al primer embarazo
H:	Hospital
HF:	Historia de flujo vaginal
I:	Ingresos económicos
IM:	Inestabilidad marital
MB:	Uso de contraceptivos de barrera
MCA:	Marido casado antes de ese matrimonio
MP:	Tiempo desde el último papanicolau
NCS:	Número de compañeros sexuales
NE:	Número de embarazos
NPP:	Número de papanicolaus previos
NSEX:	Número de relaciones sexuales
N1AM:	Primer niño antes del matrimonio
OMC:	Otros métodos contraceptivos
P:	Paridad
R:	Raza
RE:	Religión
SM:	Status marital
SES:	Status socioeconómico
SP:	Modo de pago de la asistencia sanitaria
T:	Tabaco
TP:	<i>Trichomonas</i> en el papanicolau
VCH:	Variables citohormonales
VG:	Visitas al ginecólogo/tocólogo

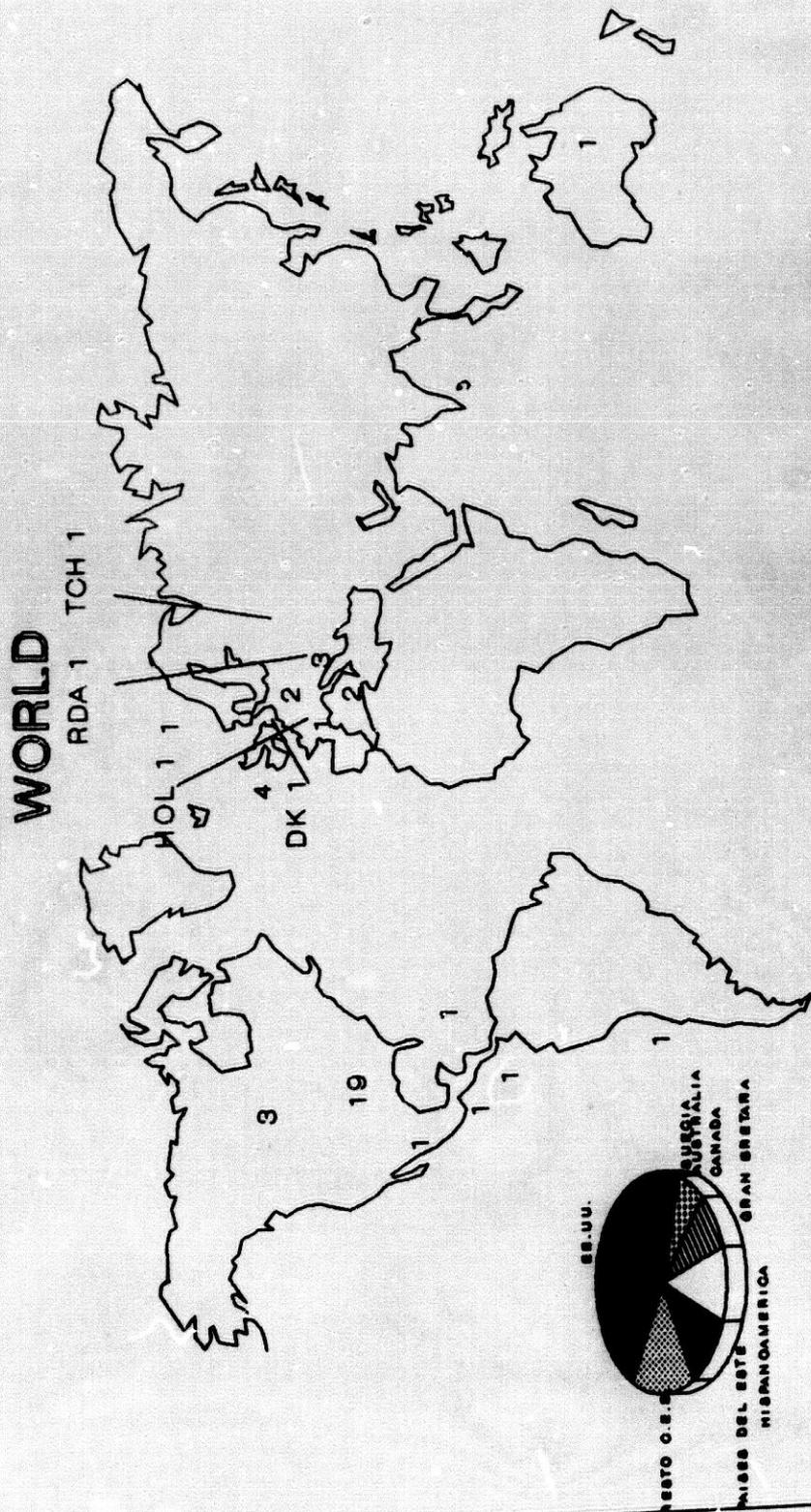


FIGURA 1: CONTRACEPTIVOS ORALES Y CÁNCER DE GÉRVIX

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Figura 2
Calidad de los estudios de CO y cáncer cervical por año de publicación

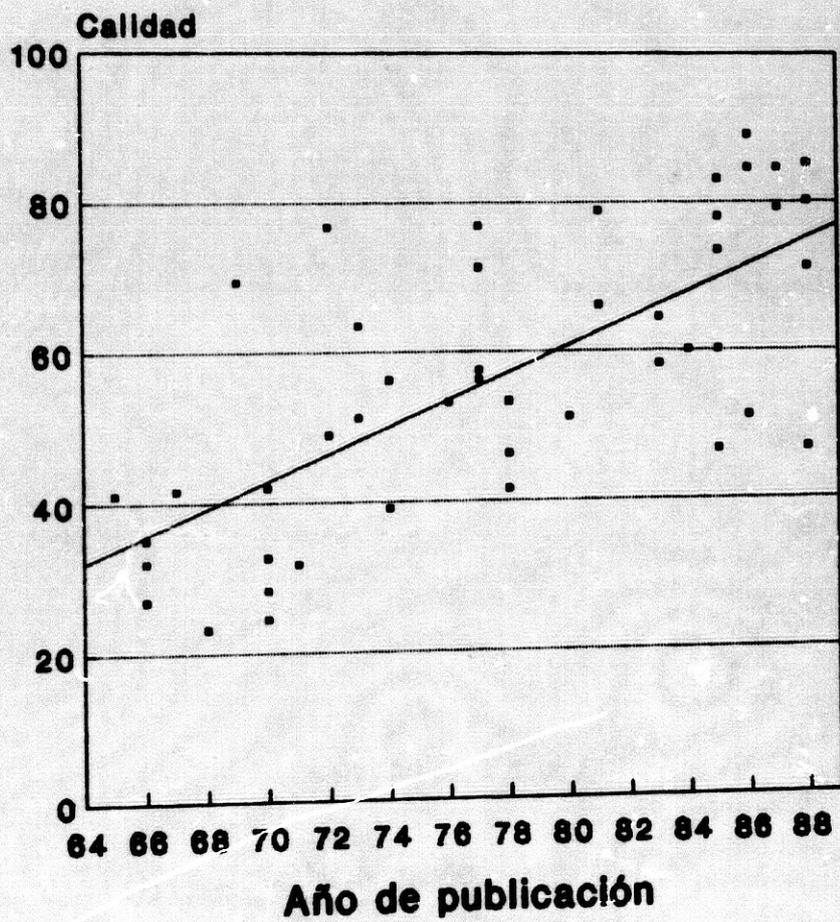


TABLA 17: CALIDAD DE LA INVESTIGACION EN RELACION CON CARACTERISTICAS DE LA INVESTIGACION

Variable	Estrato	mts	P
Revista	General	58.4 ± 16.2	
	Sanitaria	63.4 ± 14.6	
	Obstet. y Ginecol.	53.0 ± 16.2	
	Cáncer	71.3 ± 14.7	
	Otras	37.5 ± 17.9	
		$F(4, 41) = 63.27$	<0.001
Diseño	Corte	39.6 ± 13.0	
	Cohortes	56.5 ± 13.2	
	Casos y controles	69.6 ± 13.5	
		$F(2, 43) = 47.30$	<0.001
Beca	No	48.7 ± 18.2	
	Sí	64.7 ± 15.0	
		$F(1, 44) = 49.91$	<0.001
Institución	Universidad	43.8 ± 18.1	
	Hospital	50.1 ± 13.9	
	Otras instituciones	59.6 ± 16.9	
	Universidad/Otros	65.3 ± 14.8	
		$F(3, 42) = 57.05$	<0.001
Epidemiólogo	Sí (1 ^{er} firmante)	70.4 ± 11.9	
	Sí (>1 ^{er} firmante)	70.3 ± 10.8	
	No/No consta	47.1 ± 16.3	
		$F(2, 43) = 48.66$	<0.001

Análisis empleado: ANOVA I
 mts: media ± desviación típica

Figura 3
Riesgo relativo de CO y displasia
por año de publicación

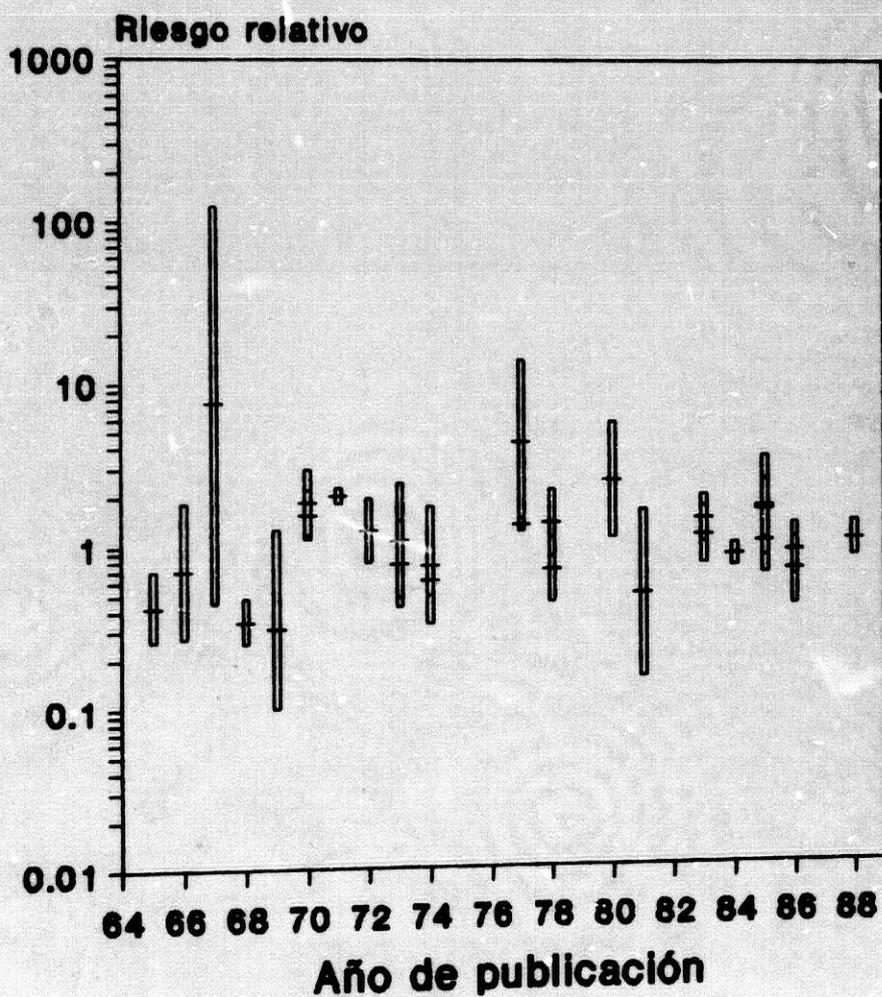


Figura 4
Riesgo relativo de CO y CIS
por año de publicación

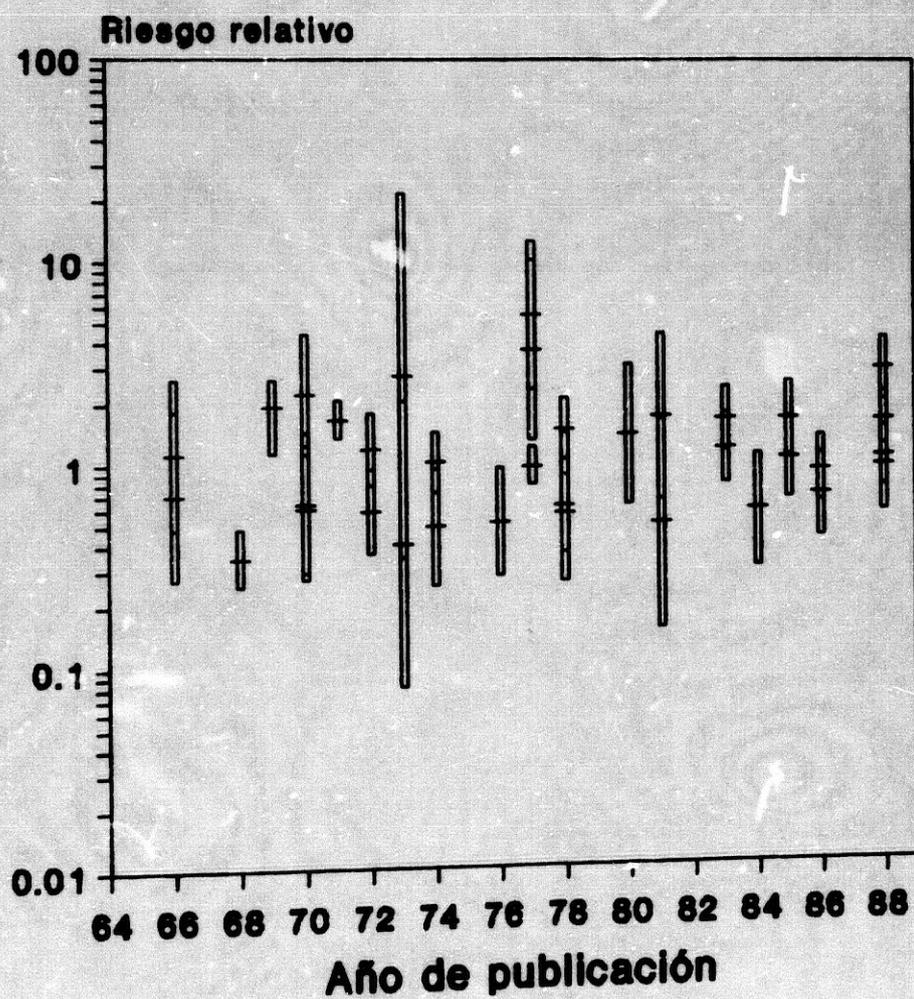


Figura 5
Riesgo relativo de CO y cáncer
invasivo de cervix

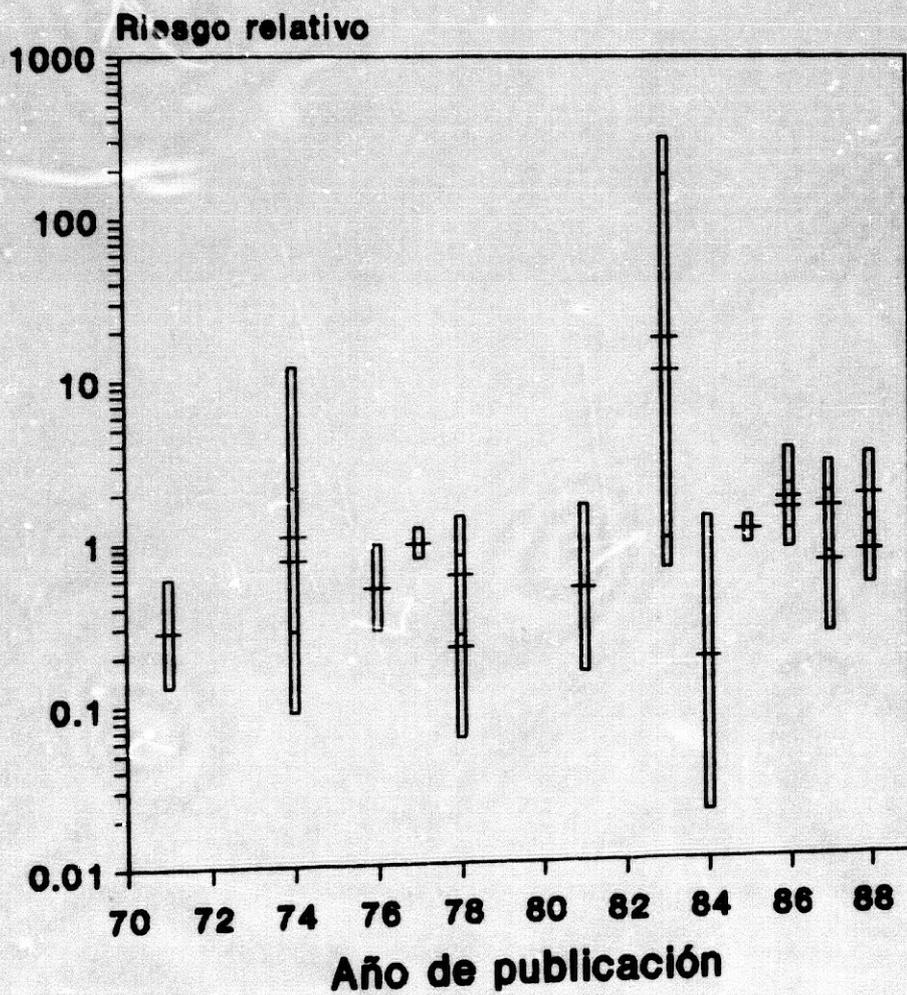


Figura 6
Riesgo relativo de CO y displasia
por tamaño muestral

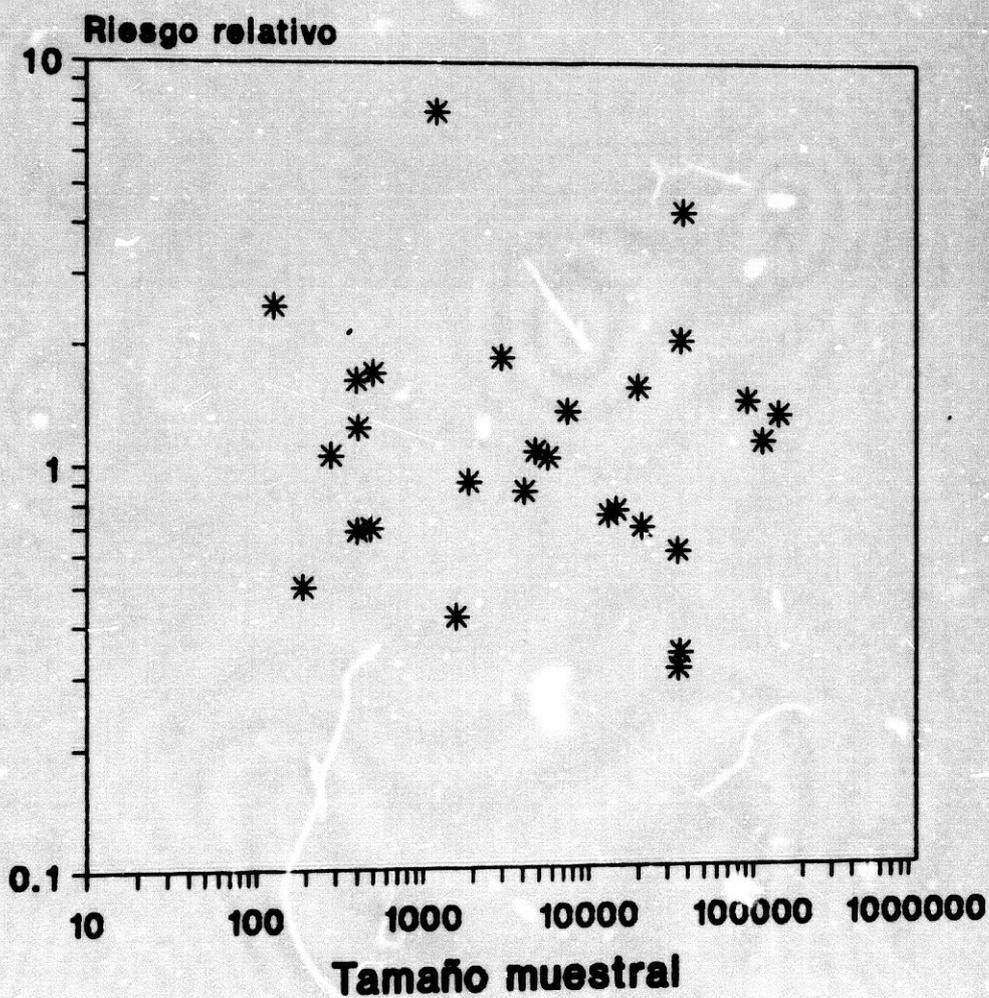


Figura 7
Riesgo relativo de CO y CIS
en función del tamaño muestral

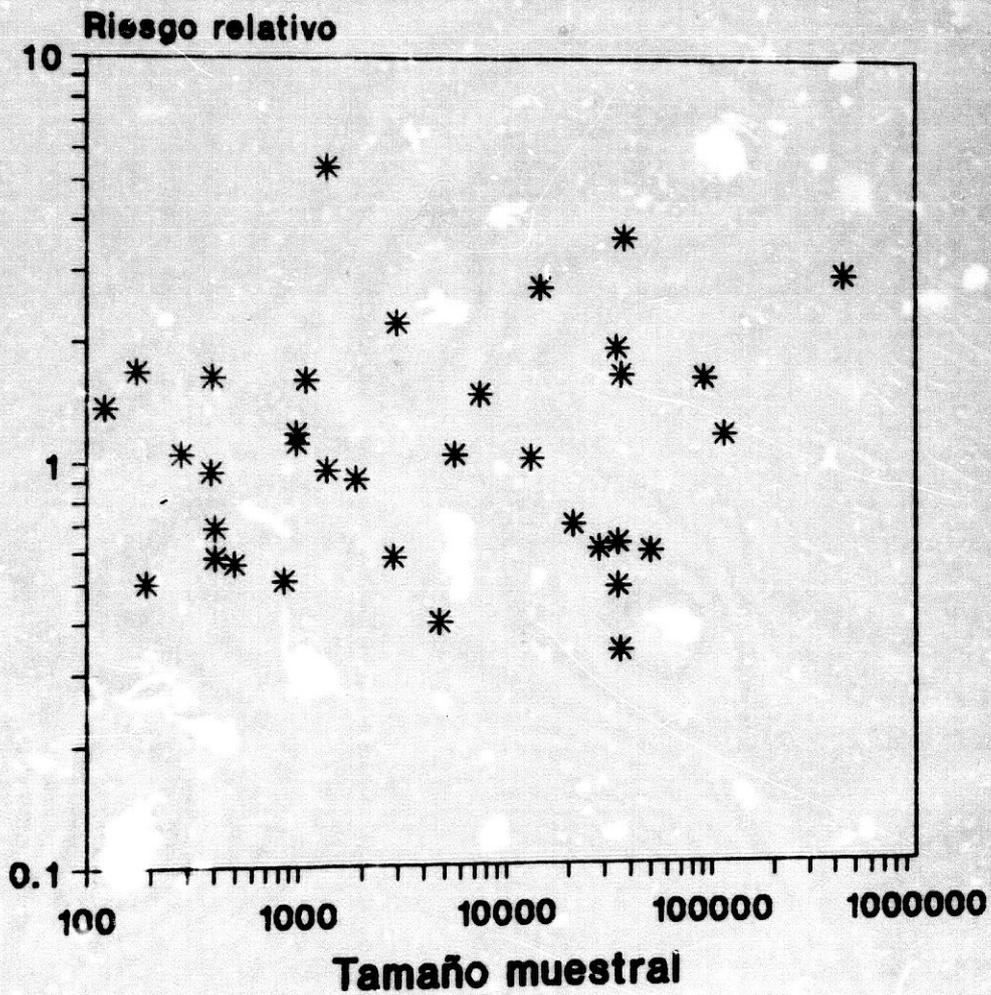


Figura 8
Riesgo relativo de CO y cáncer invasivo de cervix por el tamaño muestral

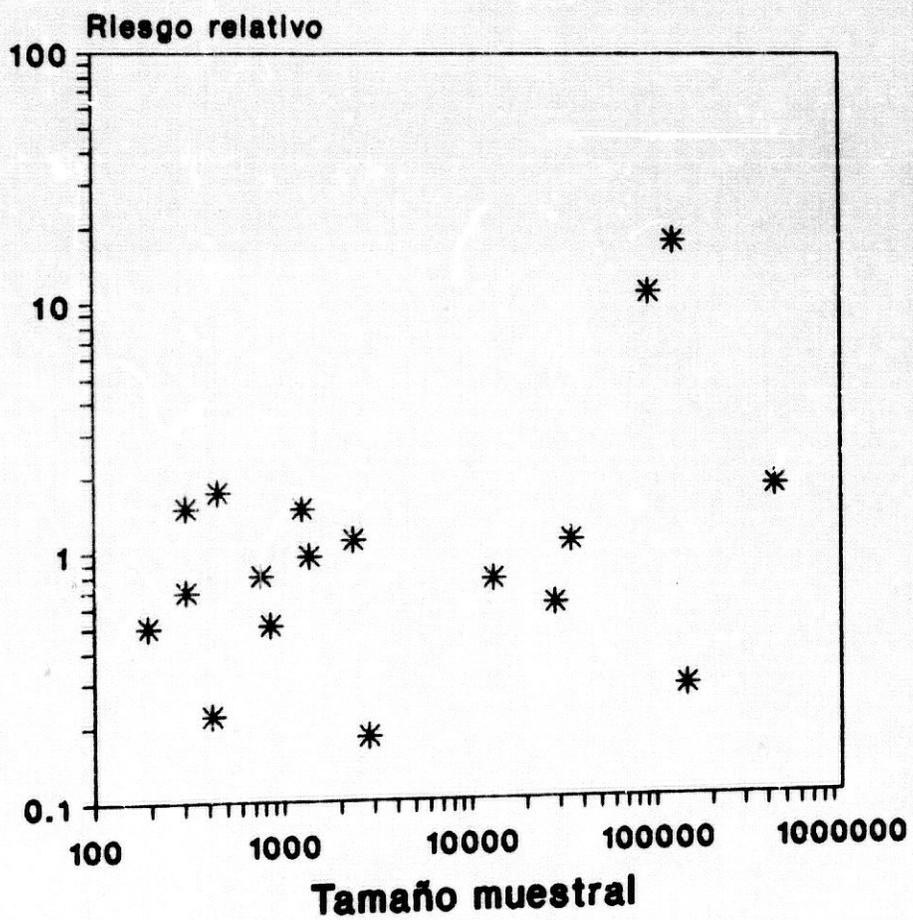


TABLA 18: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CERVIX. (TODOS LOS EFECTOS SON EPIDEMIOLOGICAMENTE SIMILARES).

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		45	33	16
Global	RRp	1,22 (1,17-1,27)	1,20 (1,14-1,26)	1,41 (1,29-1,54)
	RRpc	1,22 (1,15-1,29)	1,21 (1,14-1,29)	1,38 (1,25-1,53)
	χ^2	370,56 p< 0,001	157,09 p< 0,001	67,40 p< 0,001
E. corte	RRp	1,26 (1,20-1,34)	1,30 (1,20-1,41)	-
	RRpc	1,27 (1,17-1,39)	1,31 (1,17-1,46)	-
	χ^2	218,64 p< 0,001	10,90 p< 0,025	
E. cohorte	RRp	1,39 (1,27-1,53)	1,36 (1,24-1,51)	1,76 (1,52-2,04)
	RRpc	1,44 (1,27-1,64)	1,43 (1,25-1,63)	1,78 (1,48-2,14)
	χ^2	62,31 p< 0,001	63,39 p< 0,001	34,81 p< 0,001
E. casos y controles	RRp	1,04 (0,96-1,12)	1,04 (0,96-1,12)	1,24 (1,11-1,39)
	RRpc	1,07 (0,98-1,18)	1,07 (0,98-1,18)	1,24 (1,10-1,40)
	χ^2	63,39 p< 0,001	63,39 p< 0,001	18,90 p< 0,050
ANOVA I		F(2,42)= 217,29 p< 0,001	F(2,29)= 140,47 p< 0,001	F(1,13)= 44,92 p< 0,001

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA . nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 19: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y DISPLASIA DE CERVIX .

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		20	14	6
Global	RRp	1,31 (1,24-1,38)	1,19 (1,11-1,27)	1,24 (1,02-1,52)
	RRpc	1,26 (1,16-1,36)	1,18 (1,08-1,29)	1,24 (0,97-1,59)
	χ^2	164,40 p< 0,001	35,92 p< 0,005	4,23 n.s.
E. corte	RRp	1,43 (1,34-1,53)	1,32 (1,21-1,44)	-
	RRpc	1,38 (1,25-1,52)	1,32 (1,17-1,48)	-
	χ^2	112,80 p< 0,001	2,00 n.s.	-
E. cohorte	RRp	1,21 (1,04-1,40)	1,15 (0,98-1,34)	1,20 (0,95-1,51)
	RRpc	1,20 (0,98-1,47)	1,15 (0,93-1,42)	1,19 (0,88-1,60)
	χ^2	8,06 n.s.	4,42 n.s.	3,34 n.s.
E. casos y controles	RRp	0,93 (0,81-1,07)	0,92 (0,81-1,34)	1,37 (0,93-2,00)
	RRpc	0,94 (0,79-1,13)	0,94 (0,79-1,13)	1,37 (0,88-2,11)
	χ^2	12,35 p< 0,05	12,35 p< 0,05	0,56 n.s.
ANOVA I		F(2,17)= 80,19 p< 0,001	F(2,11)= 26,58 p< 0,001	F(1,4)= 0,26 n.s.

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 20: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CARCINOMA
IN SITU DE CERVIX .

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		27	19	10
Global	RRp	1,29 (1,18-1,41)	1,29 (1,16-1,43)	1,53 (1,31-1,78)
	RRpc	1,31 (1,16-1,48)	1,32 (1,16-1,51)	1,51 (1,26-1,80)
	χ^2	104,90 p<0,001	76,00 p< 0,001	42,19 p< 0,001
E. corte	RRp	1,26 (1,09-1,45)	1,29 (0,99-1,67)	-
	RRpc	1,27 (1,01-1,58)	1,33 (0,96-1,86)	-
	χ^2	33,56 p<0,001	7,33 p< 0,05	-
E. cohorte	RRp	1,60 (1,38-1,86)	1,59 (1,36-1,86)	1,90 (1,55-2,33)
	RRpc	1,67 (1,37-2,04)	1,67 (1,36-2,05)	1,94 (1,51-2,49)
	χ^2	29,71 p< 0,001	28,14 p< 0,001	19,23 p< 0,005
E. casos y controles	RRp	1,01 (0,85-1,20)	1,01 (0,85-1,20)	1,17 (0,94-1,47)
	RRpc	1,04 (0,85-1,28)	1,04 (0,85-1,28)	1,18 (0,92-1,51)
	χ^2	25,71 p< 0,001	25,71 p< 0,001	13,27 p< 0,005
ANOVA I		F(2,24)= 67,67 p< 0,001	F(2,16)= 40,27 p<0,001	F(1,8)= 16,78 p<0,001

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 21: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER INVASOR DE CERVIX .

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		15	12	9
Global	RRp	1,10 (0,96-1,26)	1,17 (1,02-1,34)	1,21 (1,05-1,40)
	RRpc	1,15 (0,99-1,34)	1,18 (1,01-1,38)	1,21 (1,04-1,42)
	χ^2	41,06 p< 0,001	25,83 p< 0,01	15,17 n.s.
E. corte	RRp	0,48 (0,30-0,78)	0,77 (0,28-2,13)	-
	RRpc	0,52 (0,25-1,11)	0,77 (0,20-3,00)	-
	χ^2	3,55 n.s.	(sólo 1 estudio)	-
E. cohorte	RRp	2,12 (1,20-3,76)	2,12 (1,20-3,76)	2,12 (1,20-3,76)
	RRpc	2,08 (1,05-4,11)	2,08 (1,05-4,11)	2,08 (1,05-4,11)
	χ^2	3,66 n.s.	3,66 n.s.	3,66 n.s.
L. casos y controles	RRp	1,13 (0,98-1,31)	1,13 (0,98-1,31)	1,17 (1,01-1,36)
	RRpc	1,15 (0,98-1,35)	1,15 (0,98-1,35)	1,18 (1,00-1,38)
	χ^2	17,20 p< 0,025	17,20 p< 0,025	7,61 n.s.
ANOVA I		F(2,12)= 44,93 p< 0,001	F(2,9)= 9,84 p< 0,01	F(1,7)= 9,76 p< 0,025

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 22: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y DISPLASIA
O DISPLASIA MAS C. *IN SITU* DE CERVIX

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		27	18	7
Global	RRp	1,23 (1,17-1,29)	1,17 (1,10-1,25)	1,14 (0,95-1,37)
	RRpc	1,20 (1,12-1,30)	1,17 (1,07-1,27)	1,12 (0,89-1,39)
	χ^2	259,55 p< 0,001	45,08 p<0,001	9,20 n.s.
E. corte	RRp	1,32 (1,24-1,41)	1,32 (1,21-1,44)	-
	RRpc	1,32 (1,20-1,45)	1,32 (1,17-1,48)	-
	χ^2	208,25 p< 0,001	2,01 n.s.	-
E. cohorte	RRp	1,19 (1,03-1,37)	1,14 (0,98-1,32)	1,20 (0,95-1,51)
	RRpc	1,18 (0,97-1,44)	1,14 (0,93-1,40)	1,19 (0,88-1,60)
	χ^2	8,43 n.s.	4,59 n.s.	3,34 n.s.
E. casos y controles	RRp	0,95 (0,84-1,07)	0,95 (0,84-1,08)	1,05 (0,78-1,41)
	RRpc	0,96 (0,83-1,12)	0,96 (0,83-1,12)	1,03 (0,74-1,44)
	χ^2	20,41 p<0,005	20,41 p< 0,005	5,37 n.s.
ANOVA I		F(2,24)= 85,13 p< 0,001	F(2,15)= 38,08 p< 0,001	F(1,5)= 0,50 n.s.

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 23: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y C. *IN SITU*
O C. *IN SITU* MAS DISPLASIA DE CERVIX.

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		34	23	11
Global	RRp	1.12 (1.04-1.21)	1.24 (1.12-1.36)	1.42 (1.23-1.64)
	RRpc	1.19 (1.07-1.33)	1.26 (1.12-1.42)	1.39 (1.18-1.64)
	χ^2	190.74 p< 0.001	87.14 p< 0.001	51.88 p< 0.001
E. corte	RRp	0.95 (0.84-1.08)	1.29 (0.99-1.67)	-
	RRpc	1.04 (0.85-1.27)	1.33 (0.96-1.86)	-
	χ^2	97.51 p< 0.001	7.33 p< 0.05	-
E. cohorte	RRp	1.53 (1.33-1.77)	1.52 (1.31-1.76)	1.90 (1.55-2.33)
	RRpc	1.61 (1.33-1.95)	1.60 (1.32-1.95)	1.94 (1.51-2.49)
	χ^2	32.78 p< 0.001	31.11 p< 0.001	19.23 p< 0.005
E. casos y controles	RRp	1.02 (0.88-1.17)	1.02 (0.88-1.17)	1.07 (0.87-1.31)
	RRpc	1.04 (0.88-1.23)	1.04 (0.88-1.23)	1.06 (0.85-1.33)
	χ^2	33.31 p< 0.001	33.31 p< 0.001	17.17 p< 0.005
ANOVA I		F(2,31)= 143.75 p< 0.001	F(2,20)= 51.24 p< 0.001	F(1,9)= 30.97 p< 0.001

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 24: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y C. *IN SITU*
O C. *IN SITU* MAS CANCER INVASOR DE CERVIX .

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		29	21	10
Global	RRp	1,21 (1,12-1,32)	1,19 (1,09-1,31)	1,53 (1,31-1,78)
	RRpc	1,23 (1,10-1,37)	1,22 (1,09-1,38)	1,51 (1,26-1,80)
	χ^2	119,15 p< 0,001	89,72 p< 0,001	42,19 p< 0,001
E. corte	RRp	1,26 (1,09-1,45)	1,29 (0,99-1,67)	-
	RRpc	1,27 (1,01-1,58)	1,33 (0,96-1,86)	-
	χ^2	33,56 p< 0,001	7,33 p< 0,05	-
E. cohorte	RRp	1,60 (1,38-1,86)	1,59 (1,36-1,85)	1,90 (1,55-2,33)
	RRpc	1,67 (1,37-2,04)	1,67 (1,36-2,05)	1,94 (1,51-2,49)
	χ^2	29,71 p< 0,001	28,14 p< 0,001	19,23 p< 0,005
E. casos y controles	RRp	0,96 (0,84-1,09)	0,96 (0,84-1,09)	1,17 (0,94-1,47)
	RRpc	0,99 (0,84-1,16)	0,99 (0,84-1,16)	1,18 (0,92-1,51)
	χ^2	30,21 p< 0,001	30,21 p< 0,001	13,27 p< 0,005
ANOVA I		F(2,26)= 113,29 p< 0,001	F(2,18)= 69,66 p< 0,001	F(1,8)= 16,78 p< 0,005

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 25: RIESGO RELATIVO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER INVASOR O CANCER INVASOR MAS C. *IN SITU* DE CERVIX .

		META-ANALISIS I	META-ANALISIS II	META-ANALISIS III
n		17	14	9
Global	RRp	1,03 (0,92-1,15)	1,07 (0,96-1,20)	1,21 (1,05-1,40)
	RRpc	1,08 (0,95-1,23)	1,10 (0,97-1,26)	1,21 (1,04-1,42)
	χ^2	47,44 p< 0,001	34,06 p< 0,001	15,17 n.s.
E. corte	RRp	0,48 (0,30-0,78)	0,77 (0,28-2,13)	-
	RRpc	0,52 (0,25-1,11)	0,77 (0,20-3,00)	-
	χ^2	3,55 n.s.	(sólo 1 estudio)	-
E. cohorte	RRp	2,12 (1,20-3,76)	2,12 (1,20-3,76)	2,12 (1,20-3,76)
	RRpc	2,08 (1,05-3,76)	2,08 (1,05-3,76)	2,08 (1,05-3,76)
	χ^2	3,66 n.s.	3,66 n.s.	3,66 n.s.
E. casos y controles	RRp	1,05 (0,93-1,18)	1,05 (0,93-1,18)	1,17 (1,01-1,36)
	RRpc	1,08 (0,94-1,24)	1,08 (0,94-1,24)	1,18 (1,00-1,38)
	χ^2	24,35 p< 0,005	24,35 p< 0,005	7,61 n.s.
ANOVA I		F(2,14)= 51,28 p< 0,001	F(2,11)= 14,82 p< 0,001	F(1,7)= 9,76 p< 0,025

RRp: riesgo relativo ponderado por la varianza

RRpc: riesgo relativo ponderado por la varianza y la calidad

χ^2 : no mide el grado de significación del RR, sino la heterogeneidad del RR a lo largo de los diferentes estudios.

ANOVA I nos indica si las estimaciones de los diferentes tipos de diseños son diferentes entre sí o no.

TABLA 26: RELACION ENTRE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER CERVICAL POR DURACION DEL HABITO

Autores	Duración	RR	IC 95%	Varianza	Estimación
Melamed <i>et al</i>	< 12 m	2.70	1.57-4.65	0.0764	Propia
	13-59	2.43	1.46-4.04	0.0675	Propia
	> 60	3.56	0.85-14.9	0.5320	Propia
Sandmire <i>et al</i>	< 12 m	0.40	0.15-1.05	0.2500	Propia
	13-35	0.50	0.25-1.00	0.1266	Propia
	36-72	1.00	0.41-2.41	0.2043	Propia
	> 72	0.43	0.05-3.40	1.1127	Propia
Peritz <i>et al</i>	< 24 m	2.30	??	??	Autores
	24-48	2.70	??	??	Autores
	> 48	3.20	1.35(7.58)*	0.1939	Autores
Diddle <i>et al</i>	D < 12 m	0.38	0.17-0.88	0.1778	Propia
	13-36	0.81	0.37-1.76	0.1576	Propia
	> 36	1.38	0.54-3.56	0.2333	Propia
	CIS < 12 m	0.14	0.06-0.32	0.1741	Propia
	13-36	1.00	0.61-1.66	0.0657	Propia
	> 36	1.72	0.95-3.14	0.0937	Propia
	Total < 12 m	0.22	0.12-0.38	0.0838	Propia
	13-36	0.94	0.62-1.43	0.0463	Propia
	> 36	1.61	0.97-2.68	0.0667	Propia
Harris <i>et al</i>	< 60 m	0.77	0.29-2.05	0.2500	Autores
	60-119	1.75	0.62-4.94	0.2800	Autores
	> 120	2.13	0.62-7.39	0.4000	Autores
Swan y Brown	< 48 m	1.63	0.57-4.68 ⁺	0.2901	Autores
	48-72	2.75	0.91-8.28 ⁺	0.3161	Autores
	> 72	1.46	0.48-4.47 ⁺	0.3260	Autores
Vessey <i>et al</i>	D < 24 m	0.22	0.02-2.41	1.1240	Propia
	25-47	0.25	0.04-1.50	0.8550	Propia
	48-71	1.26	0.42-3.84	0.3187	Propia
	72-95	2.04	0.59-7.01	0.3986	Propia
	> 96	4.07	0.94-17.6	0.5586	Propia

(Continúa)

TABLA 26 (Cont.)

Autores	Duración	RR	IC 95%	Varianza	Estimación	
Vessey <i>et al</i>	CIS	< 24 m	0,65	0,11-3,92	0,8310	Propia
		25-47	2,25	0,50-10,1	0,5879	Propia
		48-71	2,89	0,36-23,1	1,1270	Propia
		72-95	0,89	0,23-3,46	0,4783	Propia
		> 96	2,03	0,68-6,04	0,3104	Propia
	Total	< 24 m	0,54	0,15-2,03	0,4418	Propia
		25-47	1,05	0,38-2,92	0,2706	Propia
		48-71	1,80	0,69-4,71	0,2401	Propia
		72-95	1,66	0,68-4,03	0,2061	Propia
		> 96	3,19	1,35-7,52	0,1920	Propia
Clarke <i>et al</i>	< 60 m	2,40	1,28-4,40	0,0990	Autores	
	60-96	3,60	1,92-6,78	0,1032	Autores	
	> 96	3,90	1,94-7,77	0,1258	Autores	
Hellberg <i>et al</i>	< 60 m	??	??	??		
	> 60	1,28	1,04-1,57*	0,0110	Autores	
WHO	< 12 m	1,06	0,81-1,36	0,0175	Autores	
	13-24	0,94	0,62-1,45	0,0470	Autores	
	25-60	1,25	0,90-1,73	0,0278	Autores	
	> 60	1,53	1,11-2,12	0,0272	Autores	
Zarkovic	< 13 m	1,43	0,80-2,54	0,0869	Propia	
	14-26	0,71	0,32-1,62	0,1712	Propia	
	27-39	0,81	0,34-1,94	0,1974	Propia	
	40-52	1,02	0,47-2,21	0,1559	Propia	
	53-65	0,15	0,02-1,09	1,0404	Propia	
Brinton <i>et al</i>	< 60 m	1,27	0,90-1,90	0,0366	Autores	
	60-119	1,98	1,20-3,20	0,0626	Autores	
	> 120	1,82	1,10-3,10	0,0699	Autores	
La Vecchia <i>et al</i>	CIS	< 24 m	0,68	0,41-1,13	0,0669	Autores
		> 24	0,88	0,64-2,02	0,1031	Autores
	CI	< 24 m	1,26	0,69-2,30	0,0943	Autores
Total	< 24 m	> 24	2,94	1,10-7,84	0,2510	Autores
		> 24	0,89	0,62-1,29	0,0350	Propia
	> 24	1,20	0,77-1,88	0,0522	Propia	

(Continúa)

TABLA 26 (Cont.)

Autores		Duración	RR	IC 95%	Varianza	Estimación	
Ebeling <i>et al</i>		< 47 m	1.09	0.47-2.71	0.2001	Autores	
		48-83	1.24	0.37-2.45	0.2507	Autores	
		> 84	1.76	0.95-3.82	0.1276	Autores	
Beral <i>et al</i>	CIS	< 60 m	2.38	1.60-3.55	0.0413	Propia	
		60-119	3.62	2.39-5.47	0.0446	Propia	
		> 120	4.81	2.80-8.16	0.0729	Propia	
	CI	< 60	1.30	0.68-2.49	0.1101	Propia	
		60-119	2.00	1.01-3.96	0.1213	Propia	
		> 120	4.40	2.04-9.48	0.1534	Propia	
	Total	< 60	2.00	1.43-2.80	0.0295	Propia	
		60-119	3.05	2.15-4.34	0.0320	Propia	
		> 120	4.78	3.09-7.39	0.0494	Propia	
Irwing <i>et al</i>	CIS	< 12 a	1.20	0.70-2.00	0.0718	Autores	
		12-59	1.50	1.00-2.20	0.0405	Autores	
		60-119	1.90	1.30-3.00	0.0459	Autores	
	> 120		2.00	1.10-3.60	0.0915	Autores	
		CI	< 12 m	1.20	0.60-2.50	0.1326	Autores
			12-59	0.50	0.20-1.00	0.1718	Autores
	> 60		0.90	0.50-1.60	0.0881	Autores	
	Total	< 12 m	1.41	0.94-2.11	0.0419	Propia	
		12-59	1.49	1.09-2.04	0.0253	Propia	
> 60		2.22	1.62-3.05	0.0260	Propia		
Molina <i>et al</i>		< 12 m	0.87	0.44-1.72	0.1210	Autores	
		13-72	1.26	0.63-2.54	0.1265	Autores	
		> 72	0.65	0.22-1.95	0.3098	Autores	

(*): Intervalo calculado en base al límite inferior

(†): Intervalo calculado en base a los datos crudos

(*): Intervalo estimado por la χ^2 .

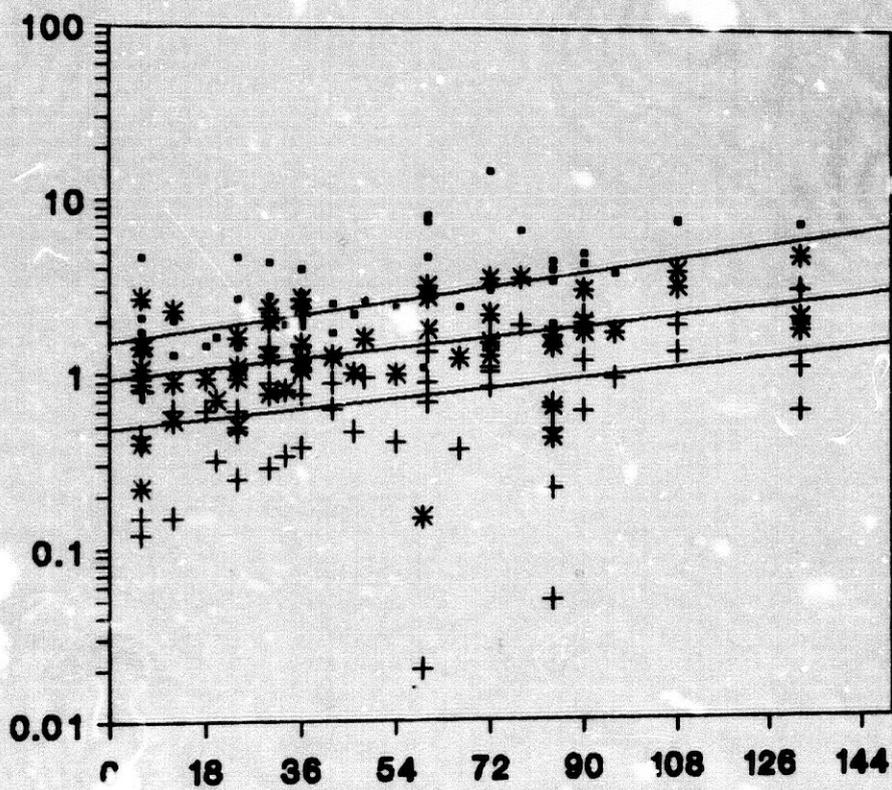
D: Displasia

CIS: Carcinoma *in situ*

CI: carcinoma invasivo

Figura 9

Duración del consumo de CO y c. cervical (todas etapas)



—●— High —+— Low —*— Close

High: límite superior del RR
 Low: límite inferior del RR
 Close: valor del RR

TABLA 27: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE DISPLASIA, C. *IN SITU* O CANCER INVASOR.

		META-ANALISIS I			META-ANALISIS III		
		B1	B0	p	B1	B0	p
Global	RRp	0,00918	-0,0510	0,54	0,00796	0,0608	0,56
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
	RRpc	0,00873	-0,0208	0,58	0,00813	0,0352	0,62
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
E. cohortes	RRp	0,01546	-0,2696	0,71	0,00889	0,3552	0,66
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
	RRpc	0,01424	-0,1434	0,70	0,00876	0,3839	0,68
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
E. casos y controles	RRp	0,00641	-0,0153	0,58	0,00605	0,0250	0,59
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
	RRpc	0,00633	-0,0037	0,59	0,00610	0,0224	0,60
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
Comparación entre coeficientes	Zp	-3,27	0,71	-0,99	-1,11	-0,95	-0,44
	P	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Zpc	-3,01	0,47	-0,86	-1,04	-1,17	-0,51
	P	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 28: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE DISPLASIA

		META-ANALISIS I			META-ANALISIS III		
		B1	B0	p	B1	B0	p
Global	RRp	0,01601	-0,4420	0,73	0,01234	0,0673	0,58
	P	<0,01	n.s.		n.s.	n.s.	
	RRpc	0,01508	-0,2946	0,70	0,01113	0,1980	0,57
	P	<0,01	n.s.		n.s.	n.s.	
E. cohortes	RRp	0,02241	-1,0319	0,89	0,03259	-1,9973	0,96
	P	<0,01	<0,005		<0,01	<0,001	
	RRpc	0,02252	-1,0604	0,89	0,03259	-1,9973	0,96
	P	<0,01	<0,001		<0,01	<0,001	
E. casos y controles	RRp	0,00694	0,4298	0,50	0,00655	0,7035	0,97
	P	n.s.	n.s.		n.s.	<0,001	
	RRpc	0,00676	0,5109	0,52	0,00655	0,7035	0,97
	P	n.s.	n.s.		n.s.	<0,001	
Comparación entre coeficientes	Zp	-1,95	2,16	-1,65	-4,82	5,63	0,21
	P	<0,10	<0,10	n.s.	<0,02	<0,02	n.s.
	Zpc	-2,02	2,76	-1,58	-4,87	6,21	0,21
	P	<0,10	<0,02	n.s.	<0,02	<0,01	n.s.

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 B1: pendiente de la recta; B0: ordenada en el origen; p: coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 29: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE C. *IN SITU*

		META-ANALISIS I			META-ANALISIS III		
		β_1	β_0	ρ	β_1	β_0	ρ
Global	RRp	0,00875	0,1068	0,51	0,00842	0,1143	0,61
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
	RRpc	0,00824	0,1351	0,52	0,00856	0,0863	0,62
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
E. cohortes	RRp	0,01422	0,0765	0,63	0,00599	0,6921	0,56
	P	<0,05	n.s.		n.s.	n.s.	
	RRpc	0,01252	0,0930	0,62	0,00609	0,7025	0,60
	P	<0,05	n.s.		n.s.	<0,10	
E. casos y controles	RRp	0,00703	-0,0579	0,74	0,00703	-0,0579	0,74
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
	RRpc	0,00712	-0,0672	0,74	0,00712	-0,0672	0,74
	P	<0,01	n.s.		<0,01	n.s.	
Comparación entre coeficientes	Zp	-1,22	0,02	0,47	0,26	-1,42	0,66
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Zpc	-1,01	-0,26	0,54	0,26	-1,67	0,56
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 30: REGRESION LINEAL PONDERADA ENTRE DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CANCER INVASOR

=====				
META-ANALISIS I = META-ANALISIS III				

		β_1	β_0	ρ
=====				
Global	RRp	0.00536	0.0538	0.44
	P	<0.10	n.s.	
	RRpc	0.00592	0.0328	0.67
	P	<0.01	n.s.	
=====				
E. cohortes	RRp	0.01183	-0.0630	0.998
	P	<0.05	n.s.	
	RRpc	0.01183	-0.0630	0.998
	P	<0.05	n.s.	

E. casos y controles	RRp	0.00480	0.0230	0.62
	P	<0.05	n.s.	
	RRpc	0.00483	0.0246	0.63
	P	<0.05	n.s.	

Comparación entre coeficientes	Zp	-1.41	0.13	-4.17
	P	n.s.	n.s.	<0.001
	Zpc	-1.32	0.14	-4.14
	P	n.s.	n.s.	<0.001
=====				

RRp: RR ponderado por la varianza; RRpc: RR ponderado por varianza y calidad
 β_1 : pendiente de la recta; β_0 : ordenada en el origen; ρ : coef. de correlación
 Zp: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por la varianza
 Zpc: comparación entre coeficientes de rectas de RR ponderados por peso y calidad

TABLA 31: TIEMPO DESDE PRIMERA Y ÚLTIMA VEZ DE CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES Y RIESGO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Autores	Tiempo desde primera vez de uso				Tiempo desde última vez de uso			
	Tiempo	RR	IC 95%	Varianza	Tiempo	RR	IC 95%	Varianza
Brinton <i>et al</i>	< 10 a	1.57	0.90-2.80	0.0839	< 1 a	2.00	1.20-3.40	0.0706
	10-14	1.41	0.90-2.20	0.0520	> 1	1.44	1.00-2.00	0.0314
	15-19	1.62	1.10-2.50	0.0440				
	> 20	1.35	0.80-2.40	0.0787				
La Vecchia <i>et al</i>	CIS < 10 a	0.67	0.41-1.10	0.0634	< 5 a	0.79	0.46-1.38	0.0786
	> 10	1.02	0.54-1.91	0.1039	> 5	0.83	0.46-1.47	0.0879
	CI < 10 a	1.76	0.86-3.58	0.1324	< 5 a	2.51	1.00-6.33	0.2216
	> 10	1.22	0.59-2.54	0.1387	> 5	1.34	0.69-2.61	0.1152
	*Tot < 10 a	0.94	0.65-1.34	0.0333	< 5 a	1.41	0.93-2.14	0.0452
	> 10	1.14	0.71-1.81	0.0572	> 5	0.74	0.50-1.10	0.0399
Irving <i>et al</i>	CIS < 5 a	2.10	1.20-3.60	0.0786	< 1 a	2.30	1.50-3.50	0.0467
	5-9	1.80	1.20-2.80	0.0468	1-4	2.10	1.30-3.30	0.0565
	> 10	1.40	1.00-2.00	0.0313	> 5	0.90	0.60-1.40	0.0468
	CI < 5 a	0.50	0.30-1.10	0.1149	< 1 a	0.30	0.10-0.80	0.2823
	5-9	1.00	0.60-1.90	0.0876	1-4	1.00	0.50-2.10	0.1342
	> 10	0.80	0.40-1.70	0.1365	> 5	1.00	0.60-1.70	0.0706
	*Tot < 5 a	2.07	1.34-3.19	0.0490	< 1 a	2.11	1.54-2.90	0.0260
	5-9	2.12	1.53-2.94	0.0279	1-4	2.28	1.57-3.32	0.0366
> 10	1.39	1.03-1.87	0.0227	> 5	1.14	0.83-1.59	0.0278	
Molina <i>et al</i>	< 5 a	1.34	0.44-1.72	0.1895	0 a	3.23	1.06-9.82	0.3225
	5-9	1.03	0.41-2.58	0.2202	< 5	0.93	0.45-1.94	0.1439
	> 10	0.81	0.40-1.64	0.1296	5-9	0.39	0.14-1.10	0.2766
					> 10	1.19	0.51-2.78	0.1871

(*): Estimación propia basada en los datos crudos.

TABLA 32: PREPARADO UTILIZADO EN LA CONTRACEPCION ORAL Y RIESGO DE CANCER CERVICAL

Autores	Preparado	Componentes	Concentración	RR	IC 95%	Varianza
Pincus y García	Enovid	Noretinodrel	2,5 mg	0,44*	0,24-0,78	0,0905
		+ mestranol	100 µg			
	Ovulen	Acet, etinodiol	1 mg	0,36*	0,13-1,00	0,2738
	Orthonovum	Noretindrona	2 mg	0,48*	0,15-1,55	0,3751
		+ mestranol	100 µg			
Attwood	Conovid	Noretinodrel	5 mg	1,12*	0,48-2,62	0,1870
		+ Mestranol	75 µg			
Wied <i>et al</i>	Enovid			0,70*	0,27-1,83	0,2420
	+ Prevost					
Boyce <i>et al</i>		Mestranol	50-100 µg	0,88*	0,70-1,12	0,0144
		Etinilestradiol	20-100 µg	0,88*	0,67-1,16	0,0192
		Sólo progestág.		0,52*	0,22-1,25	0,1979
Diddle <i>et al</i>		Noretindrona		1,69*	1,06-2,70	0,0570
		+ Mestranol				
		Ac. noretindrona	1-2,5 mg	0,41*	0,17-0,95	0,1879
		+ Etinilestradiol	50 µg			
		Norgestrel	0,5 mg	0,56*	0,26-1,18	0,1463
		+ Etinilestradiol	50 µg			
		Dimetisterona	2,5 mg	1,38*	0,65-2,93	0,1463
		+ Etinilestradiol	100 µg			
		Diac, etinodiol	1 mg	1,23*	0,68-2,24	0,0927
		+ Etinilestradiol	100 µg			
		Diac, etinodiol	1 mg	0,73*	0,23-2,33	0,3546
		+ Etinilestradiol	50 µg			
	Noretinodrel	2,5 mg	0,32*	0,45-2,34	1,0213	
	+ Mestranol	100 µg				
	Medroxiprogesterona		2,29*	0,31-16,6	1,0213	
	+ Etinilestradiol					
Zarkovic <i>et al</i>	Steridil	Etinilestradiol	50 µg	(idem a tabla 15)		
	Steridil-M	Etinilestradiol	50 µg			
		+ Norgestrel	0,15 mg			
Geißler	Ovlon			(idem a tabla 15)		
	+ Gravistat					

Nota: Los trabajos de Zarkovic *et al* y Geißler sólo analizaron mujeres que consumieron ese tipo de preparados, por lo que los resultados son los mismos que en el análisis general de la tabla 15.

II. CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE MAMA

La búsqueda bibliográfica nos ha proporcionado 39 estudios originales (generadores de 62 publicaciones originales) que han estudiado la relación entre la píldora y las lesiones malignas de mama entre los años 1965 y 1989 (hasta julio). El idioma fue el inglés en 61 de las publicaciones y la otra en francés.

La relación de los trabajos encontrados, junto a algunas de sus características figuran por orden de fecha de publicación en las tablas 33 a 37. Aunque se anotan todas las publicaciones, entre paréntesis y debajo del informe final de la investigación figuran otros informes previos de la misma investigación, en orden decreciente de antigüedad. En la tabla 33 se refiere la revista de publicación, el año el país donde se realizó la misma y el tipo de diseño empleado.

En la tabla 34 se anota la fecha en la que se recogen los casos o de seguimiento, la edad de las participantes, si en la publicación figura un epidemiólogo o no, la fuente de financiación y la institución ejecutora de la misma.

La tabla 35 nos indica de donde se tomaron los grupos índice y de referencia, si hubo o no apareamiento y en base a que variables se realizó y el número de centros que realizaron el estudio.

La tabla 36 establece el tipo de comparación que se realiza --si es bajo la forma de alguna vez o consumo actual de contraceptivos orales--, el valor del riesgo relativo (ya sea estimado por la desigualdad relativa o la razón de densidades de incidencia), su intervalo de confianza del 95%, y la varianza del mismo. Se indica si el cálculo es ofrecido por los autores o fue

estimado por nosotros en base a los datos publicados de los mismos. Se ha diferenciado la estimación del mismo según la situación menopáusica de las mujeres. En esta tabla se anota por último el valor del poder $(1-\beta)$ de la asociación.

En la tabla 37 se indica el tamaño muestral de los grupos que se comparan, necesario para hallar el RR ponderado por el método de Mantel-Haenszel, las variables por las que se ajustó y la valoración global del estudio, hallada mediante la aplicación del cuestionario de evaluación y que se utilizará también como criterio de ponderación.

A. DESCRIPCION GENERAL

1. Países en los que se llevó a cabo la investigación: Del total de los estudios, 22 de ellos (el 56.4%) fueron realizados en los EE.UU. El país que les sigue en frecuencia es el Reino Unido, con 6. Tras ellos, Canadá, Yugoslavia, Italia y Suecia con 2. Por áreas, siguen los EE.UU. en cabeza, seguidos de la Comunidad Económica Europea, con 9 (de los que ningún estudio era español). Estos resultados se encuentran resumidos en la figura 10.

2. Revistas en las que se publicaron las investigaciones: Sólo 6 (9.8%) de las mismas fueron difundidas a través de las revistas propias de Obstetricia y Ginecología. El tipo de revista en el que se publicaron la mayor cantidad de trabajo fueron las oncológicas, con 23 (37.7%). Las revistas médicas de carácter general les siguen en frecuencia, con 20 (32.8%). Un 16.4% (10) de los trabajos aparecieron en revistas de nuestra especialidad y las 2 publicaciones restantes aparecieron en otro tipo de revistas (J Biosoc Sci y Edit INSERM).

3. Diseños empleados: Todos los diseños fueron observacionales. Seis de ellos fueron de cohortes, y los 33 restantes de casos y controles, de los cuales 10 fueron poblacionales.

4. Colaboración de epidemiólogos/bioestadísticos: Consideramos que este es un parámetro a considerar, ya que el diseño epidemiológico suele ser extraño al clínico. De las 39 investigaciones realizadas, se constató esa colaboración en 35 ocasiones (89.7%), de las que en 30 un epidemiólogo lo firmaba en primer lugar.

5. Institución ejecutora: Como era de esperar, la Universidad, sola o en colaboración con otras instituciones, fue la fuente de la mayor parte de las publicaciones. La Universidad realizó sola un 15.4% de los estudios, y en colaboración con otros un 69.2%. Hospitales no universitarios ejecutaron tan solo 1 (2.6%). El resto fue organizado por otro tipo de instituciones. Antes de 1982, fueron ejecutadas 5 de las 6 investigaciones en solitario de la Universidad. Tras 1981, 20 de los 23 estudios concluidos fueron realizados por una colaboración entre la Universidad y otras instituciones.

6. Fuente de apoyo económico: Treinta y cinco de los estudios fueron financiados mediante becas procedentes de diversas instituciones oficiales. Cuatro de ellas, además, fueron financiadas con ayudas procedentes de compañías farmacéuticas. De las cuatro que no fueron financiadas por becas, en tres de ellas no figuraba ningún epidemiólogo.

7. Estimación del riesgo relativo: Sólo 5 de las investigaciones no nos proporcionaron el RR o sus derivados, aunque en la tabla 36 figuran más estudios en los que calculamos nosotros el RR. Esto se debe a que algunos autores no nos daban el RR global,

sino por duración del hábito, lo que motivó el que se calculara el RR global.

8. Potencia de la asociación: De las asociaciones estudiadas en la tabla 36, sólo en 8 de las no significativas (intervalo de confianza que incluye el valor nulo), se encontró una potencia superior al 30%. Superiores al 50% fueron 5. Si aceptamos como adecuada una potencia superior al 80%, sólo 3 investigaciones la consiguen: la de Lees *et al*, la de Lipnick *et al* y la de Paul *et al*.

9. Calidad de la investigación: La calidad de la investigación la relacionamos con la fecha de publicación de los artículos (figura 10). Se aprecia claramente como conforme nos acercamos al momento presente, la calidad metodológica de las publicaciones mejora sensiblemente, aunque las diferencias son menores que en el caso del cáncer de cuello. Igualmente, la calidad se relacionó con la revista en que se publicó, con el tipo de diseño, con la colaboración o no de un epidemiólogo, con la presencia o no de ayuda financiera, y con la institución ejecutora (tabla 38).

Las revistas sanitarias y oncológicas publicaron artículos de mejor calidad que el resto. La participación de epidemiólogos también mejoró la calidad, igual que la existencia de beca. Los diseños de más calidad fueron los de casos y controles. La colaboración entre la Universidad y otras instituciones dio origen a las investigaciones de mejor calidad. Cuando en el análisis se tuvo en cuenta la fecha de publicación (antes o después de 1983), las asociaciones anteriores no desaparecieron.

10. Sesgos encontrados: El 56.4% de las investigaciones usaron casos o exposiciones prevalentes. El sesgo por inclusión se comprobó en un caso y fue dudoso en otros 4. Sólo en 3 estudios fue dudoso un sesgo de Berkson. Otros sesgos de selección no

podieron descartarse con seguridad en 37 de las 39 investigaciones. Tan solo en un caso se observó una recogida de datos sesgada y en otras 22 (56.4%) fue dudosa. El sesgo anamnésico, también dentro del sesgo de clasificación, fue observado en un solo estudio. La anatomía patológica para la confirmación de casos fue usada en todos los estudios, siendo su frecuencia inferior al 90% en 9 investigaciones (23.1%). El sesgo de confusión fue bastante probable en 5 ocasiones y dudoso en otras 14. El análisis de los datos fue pobre o inadecuado en tan solo un 23.1% --9-- de los estudios recogidos.

B) ANALISIS

De una forma general, el análisis se planteó del modo siguiente para todas y cada una de las hipótesis estudiadas:

1. Todos los estudios fueron incluidos (meta-análisis I).
2. Se incluyeron sólo los estudios sin grandes sesgos (Meta-análisis III).

En el presente meta-análisis, la eliminación de aquellos estudios con puntuaciones de calidad por debajo del percentil 25 coincidió prácticamente en su totalidad con el criterio de admitir exclusivamente aquellos trabajos que no tuvieran sesgo. La excepción fue un trabajo, el de Hennekens *et al* [251], que pasó el dintel del percentil 25 en la puntuación del cuestionario de calidad, pero no superó el umbral marcado para el meta-análisis III. Por ello, se decidió realizar sólo dos tipos de meta-análisis.

Las hipótesis que se estudiaron fueron las siguientes:

1. Se asumió que la situación menopáusica no influye en la epidemiología de la enfermedad, y que por lo tanto, las premenopáusicas y las menopáusicas pueden ser estudiadas conjuntamente.
2. Se asumió que existían diferencias epidemiológicas entre las menopáusicas y las premenopáusicas, por lo que fueron analizadas independientemente.

A continuación se exponen algunas de las características de las diferentes investigaciones recopiladas que motivaron el que fueran aceptadas o no en el meta-análisis tipo III.

La inclusión de una investigación en la última parte del meta-análisis depende del control de los principales errores sistemáticos. El sesgo de clasificación, en general, tiene poca importancia aquí, en tanto en cuenta el diagnóstico suele establecerse mediante biopsia y anatomía patológica.

Al igual que en el caso del cáncer de cervix, el sesgo de detección puede ser importante. Las mujeres que toman CO suelen estar sometidas a una mayor vigilancia médica, que indudablemente puede facilitar el reconocimiento precoz de la enfermedad. En la valoración de este sesgo no se adoptó un criterio estricto, porque nos habríamos quedado sin estudios a incluir en el meta-análisis final. Si los autores controlaron por variables que se relacionaran con este sesgo de detección (clase social, nivel educativo, tipo de pago al hospital, estadio tumoral, tamaño del tumor, etc.) se consideró que el sesgo estaría parcialmente controlado, y la investigación fue aceptada en la parte final del meta-análisis.

El otro gran problema importante que puede presentar la valoración de esta asociación es el sesgo de confusión. Aparte de la mencionada clase social, el consumo de CO puede estar ligado a las variables reproductivas, como la paridad o la edad al término del primer embarazo completo. Para la inclusión de un trabajo fue necesario que los autores tengan en cuenta estas variables.

1. El informe del Boston Collaborative Drug Surveillance Program [39] incluye un número muy escaso de casos, sólo 23. Los autores tan solo reflejan porcentajes, y ninguno está ajustado. Estas son razones suficientes para no incluirlo en el meta-análisis final.

2. El trabajo de Henderson *et al* [249], que marca el inicio de uno de los mejores registros de tumores del mundo --el de la Universidad del Sur de California para el condado de Los Angeles--, es un estudio epidemiológico general del cáncer de mama, en el que se incluyen datos sobre consumo de contraceptivos (CO). Los autores no ajustan ninguna de sus estimaciones, por lo que esta investigación fue rechazada del meta-análisis final.

3. El estudio de casos y controles de Stavaky y Emmons [573], realizado en el estado de Ontario (Canadá), presenta un problema de selección. Los controles que se eligieron tenían neoplasias en otros lugares que la mama. Los autores no detallan dónde estaban localizados esos tumores, pero dado que los contraceptivos orales se han relacionado con una amplia variedad de tumores, el grupo control se considera sesgado (por un error de inclusión). Esto justifica completamente su exclusión del meta-análisis final.

4. Sartwell *et al* [13,529], de la Universidad Johns Hopkins, realizaron un estudio de casos y controles. El diseño y el análisis son correctos. Ajustan por los factores de confusión más importantes. El problema es el sesgo de detección, que los autores no discuten. No es razón suficiente para rechazar el

estudio, en tanto en cuanto, controlan por variables que podrían paliarlo (como el tipo de pago al hospital).

5. En 11 hospitales del estado norteamericano de Connecticut, Kelsey et al [309] realizaron un estudio de casos y controles apareado por densidad, edad, status marital, raza y educación. El diseño fue escrupulosamente realizado. El análisis controló por las principales variables de confusión. El problema que presenta es el sesgo de detección, al que no se refieren en ninguna parte de su discusión. El control de variables educativas, sin embargo, pudo paliarlo. El estudio fue incluido en la última parte de nuestro meta-análisis.

6. En la provincia de Alberta, Canadá, Lees et al [346] realizaron un estudio de casos y controles poblacional. El problema que presenta su investigación es la elección de su grupo control: mujeres con úlceras de mama, cancerofobia o antecedentes familiares de cáncer de mama. A simple vista, este grupo no cumple el objetivo primario de todo grupo de referencia en los diseños de casos y controles: acercarse a conocer la distribución de la exposición en la población. Dado que los CO son expendidos usualmente con receta, y que los informes de carcinogenicidad experimental de este tipo de preparados se conocían desde hace tiempo, esto pudo influir en el nivel de exposición del grupo control. Por ello, esta investigación fue eliminada del meta-análisis final.

7. Gambrell [184,185] realiza un estudio de cohortes con comparación externa, en base a los datos del tercer estudio nacional de cáncer norteamericano. El estudio en su metodología es muy deficiente. Además, el solo disponer de un grupo de consumidoras de contraceptivos orales, a las que aplica los datos nacionales, le impide eliminar la influencia de variables extrañas. El sesgo de detección también existe ya que su grupo

está mejor controlado que la media nacional. Son razones suficientes para excluirlo de la última etapa del presente meta-análisis.

8. En Eslovenia (Yugoslavia), Ravnihar et al [491] realizó su primer estudio de casos y controles en base a esta asociación. El estudio presenta un problema fundamental: la falta de ajuste en sus estimaciones, a pesar de las diferencias observadas entre los grupos que se comparan y que podrían influir en el nivel de exposición: status menopáusico, profesión, edad al primer parto, etc. El sesgo de detección también puede existir, en tanto en cuanto, los autores no controlan por nada. Fue suprimido del meta-análisis final.

9. Black et al [35], valoran la interacción entre antecedentes familiares de cáncer de mama y el consumo de CO mediante un diseño de casos y controles. Se adivina un sesgo de selección al elegir los controles entre las mujeres que acudieron a evaluaciones de mama. Dado que las mujeres que consumen CO acuden con más frecuencia a este tipo de servicios, la exposición podría estar artificialmente elevada en el grupo control y ello sesgar el RR hacia el nulo. Los autores ofrecen distribuciones por paridad, que actúa como factor de confusión y que nos permitió ajustar por este factor. Sin embargo, la edad de comienzo en el consumo de CO modificó las estimaciones, según los autores relatan, pero no nos ofrecen esa distribución ni ellos ajustan. Estas son razones suficientes para suprimir esta investigación del meta-análisis final.

10. Tomando como substrato el Plan de Salud de Puget Sound, en el estado de Washington, Jick et al [296] realizan un curioso diseño. Los numeradores los obtienen del registro computarizado de altas de los hospitales. Los expuestos y no expuestos son obtenidos a través de un listado informatizado de las

prescripciones. La comparación de ambos les permite establecer la tabla tetracórica. Esto realizado durante tres años les permite realizar un estudio de cohortes. Como estudio de cohortes tiene el problema del seguimiento escaso. Recordemos que el período de latencia del cáncer es de 5 a 8 años y ello significaría no separar un efecto inductor de uno promotor. Posiblemente todas las mujeres que consumían CO tenían ya el cáncer. Posteriormente, los autores encuestan a los casos y buscan (y entrevistan hospitalariamente) un grupo control, con la finalidad de investigar los posibles factores de confusión. Los factores por los que controlan son suficientes. El sesgo de detección no es ni comentado. A pesar de ello, el trabajo merece ser incluido en el meta-análisis final.

11. Paiffenbarger *et al* [158,448-450] realizan un amplio estudio de casos y controles en el área de la bahía de San Francisco. El diseño está bien planteado y el análisis incluye a los principales factores de confusión. El problema es el sesgo de detección, que palían al ajustar por factores educativos y sociales. No hubo razones para no incluirlo en la última etapa del presente meta-análisis.

12. En Francia, Clavel *et al* [97,340], realizan un estudio de casos y controles en 61 clínicas. No especifican la patología de los controles ni especifican criterios de exclusión de patologías relacionadas con los contraceptivos orales. Es adivinable un sesgo berksoniano. Por ello, esta investigación fue excluida del meta-análisis final.

13. Kelsey *et al* [311] hicieron un segundo estudio de casos y controles hospitalarios en Connecticut, pero esta vez en tan solo 6 centros. El diseño estuvo correctamente planteado y analizado. El único problema potencial que presenta es el sesgo de detección, que no es discutido. Pero, los autores incluyen

variables educativas en su análisis, que podían contrarrestarlo en parte. Esto no es razón suficiente para su exclusión del meta-análisis final.

14. Rancharam et al [484] fueron los ejecutores del estudio de Walnut Creek, que ya fuera comentado con ocasión del cáncer de cuello uterino. Este fue un estudio de cohortes, que comenzó en 1968 y terminó su seguimiento en 1977. El estudio estuvo correctamente diseñado y ejecutado. El sesgo de detección aquí no tiene excesiva importancia. El problema que puede presentar es que el seguimiento fuera insuficiente para la detección de un suficiente número de casos de cáncer de mama o para la manifestación de la latencia de la enfermedad. No todos los posibles factores de confusión fueron controlados en el análisis, pero es un problema ajustar por muchas variables cuando tan sólo se han detectado 131 casos de cáncer en la cohorte. No obstante, ajustaron los autores por los más importantes. El estudio fue incluido en el met-análisis final.

15. El estudio del Royal College of General Practitioners [521] ya fue comentado con anterioridad, en el caso del cáncer de cervix. La falta de recogida de variables relacionadas con la conducta sexual en esta situación no constituye un problema. Aunque sea un estudio de cohortes, no se hace la menor referencia al sesgo de detección, siendo, eso sí, menos probable que en los estudios de casos y controles. Entre las variables por las que controlan en el análisis, les falta la edad al primer embarazo completo. De todas formas, estos hechos no son suficientes para eliminar este estudio del meta-análisis final.

16. Trapido [604] continúa el trabajo de Ory et al [441], un estudio de cohortes, en el que la exposición se valoró mediante cartas y el efecto a través de la vigilancia de los hospitales del área en observación. El seguimiento es insuficiente, sólo 6

años. Esto supone que en el momento de la valoración de la exposición prácticamente la mitad de todas las mujeres en las que se detectó el cáncer tenían ya la enfermedad (período de latencia es de 5 a 8 años) al ingreso. Esto dificulta la distinción entre factor iniciador o promotor de la tumoración. Aunque Ory et al [441] no ajustaron aparte de edad, por ninguna otra variable, Trapido si tiene en cuenta la paridad, la educación, los antecedentes de enfermedad benigna de mama, y la edad al primer embarazo completo. Este diseño de cohortes no controla por el sesgo de detección. A pesar de ello, no fue eliminado del meta-análisis final.

17. El estudio de cohortes de Oxford-Family Planning Association [618,622] fue comentado en el cáncer de cervix. El problema del grupo de comparación aquí no lo es tanto (usadoras de diafragma o DIU). Igualmente, por la epidemiología de la enfermedad, la ausencia de variables de conducta sexual no es relevante. Con respecto a la duración del seguimiento se puede decir lo mismo que en la cohorte estudiada por Trapido. Los autores ajustan sus tasas por edad, edad al término del primer embarazo completo, antecedentes de enfermedad benigna de mama y clase social, pero no por antecedentes familiares de cáncer de mama o edad de la menarquia. Esto pone de relieve que los autores se aprovechan del esfuerzo de montar un estudio de cohortes para estudiar una hipótesis diferente de la que motivó la investigación (las dos últimas variables no son relevantes en el cáncer de cervix). Aunque para algunos autores estas variables han de ser controladas, otros no han necesitado ajustar por ellas. Esta investigación fue incluida en el meta-análisis final.

18. Con datos procedentes del Breast Cancer Detection Demonstration Project, Brinton et al [46,50] realizaron un estudio de casos y controles multicéntrico (en 29 centros). El diseño y el análisis fueron realizados con esmero. El diseño

empleado descarta el sesgo de detección, al aparear los controles por fecha de entrada y duración en el programa de detección precoz. El análisis elimina la influencia de variables extrañas. La investigación fue aceptada en el meta-análisis final.

19. En el condado King, en el estado de Washington (EE.UU.), Harris et al [229] realizaron un estudio de casos y controles poblacional, con controles comunitarios. El diseño estuvo bien planificado y el análisis fue apropiado. Sólo un pequeño problema en la comparación de los datos: eligen como no expuestos a las que no los tomaron y a las que lo hicieron durante menos de un año. Esto sesga la comparación final, ya que una proporción de los no expuestos también habrían tomado CO. Sin embargo, en el texto los autores mencionan el RR del consumo de más de un año frente a las que nunca los tomaron. Este dato si fue incluido en el meta-análisis final, pero no así el resto de información.

20. Basándose en el registro de cáncer del estado de Nueva York, Janerich et al [291] realizaron un estudio de casos y controles poblacional, siendo el grupo de referencia comunitario. Los autores utilizan el modelo logístico en el análisis, muy adecuado para eliminar factores de confusión, pero no especifican las variables que incluyeron en el mismo, aunque se sabe que recogieron datos sobre educación, edad de menarquia, paridad, y edad al primer parto. Se asumió que se controló por confusión en el modelo. Aunque el estudio sólo se refirió a mujeres parás, fue incluido en el meta-análisis final.

21. Pike et al [472,473], tomando como base el registro de cáncer del condado de Los Angeles, realizan un estudio de casos y controles poblacional, siendo el grupo de referencia comunitario. Aunque polémico en la literatura, sobre todo por su valoración de la potencia progestélica de los CO, la calidad del estudio supera con creces el umbral establecido para la inclusión en el

meta-análisis final. No obstante presenta algunos problemas, aparte del mencionado: que las entrevistas fueron telefónicas (esto dificulta el recuerdo al no poder enseñarle fotos de los preparados pero en ambos grupos); y que hablan de «métodos estándar en el análisis estadístico» sin nada más.

22. Vessey et al [624] concluyen con este último trabajo un estudio de casos y controles que había motivado 5 informes previos [615-617, 620, 623] en Gran Bretaña. Tanto el diseño como el análisis fueron adecuados, ajustando por todos los factores de confusión conocidos. El problema es el común a la mayoría de las investigaciones hasta ahora descritas, el sesgo de detección. Al controlar por variables relacionadas con el diagnóstico del tumor, se consideró que el sesgo se minimizó. El estudio fue incluido en la última etapa del presente meta-análisis.

23. Hennekens et al [251], utilizando la información suministrada por el primer cuestionario del Nurses' Health Study (en 1976), realizaron un estudio de casos y controles. Los casos fueron los cánceres de mama detectados en las más de 120,000 enfermeras de 11 estados norteamericanos, desde 1960 a 1976. Ahí radica el error. Los casos de cáncer detectados entre 1960 y 1965 se originaron con toda probabilidad antes de que las mujeres pudieran consumir CO. Este hecho es más que suficiente para descartar esta investigación en el meta-análisis final.

24. En una carta al director, Olsson et al [437] reportan un estudio de casos y controles que, según afirman, aparecerá completo en alguna otra parte. No ha sido así, a la vista de nuestra búsqueda. A pesar de la escasa información que contiene, nos pareció correcto, tanto en su diseño como en su análisis. No controlan por el sesgo de detección, ni por todos los factores de confusión (sólo por edad, SES, edad menarquia y edad al término del primer embarazo completo). No creemos que deba ser incluido

en el meta-análisis final, porque un sesgo de información es bastante probable. Fueron los médicos los que entrevistaron a sus propios pacientes, mientras que los controles fueron encuestados por otro tipo de personal.

25. En el Hospital de Pordenone, área de Milán, Talamini et al [591] realizaron su estudio de casos y controles. Los autores, dentro de un estudio general de cáncer de mama, proporcionan datos de consumo de contraceptivos orales. Los autores ajustan sus datos por todos los factores de confusión, incluyendo algunas variables que minimizarían el sesgo de detección. El trabajo fue tenido en cuenta en el meta-análisis final.

26. El estudio de casos y controles de La Vecchia et al [335] es el mismo que el comentado con anterioridad, en el caso de CO y cáncer de cervix. En esta publicación, los autores analizan la exposición a los contraceptivos orales. El diseño, recogida y análisis de los datos fueron ejecutados con escrupulosidad. No se detectan errores importantes. La investigación fue incluido en la última etapa del presente meta-análisis.

27. Lipnick et al [355], utilizan los primeros 4 años de seguimiento de la cohorte del Nurses' Health Study, para analizar la relación entre CO y cáncer de mama. Se podría afirmar con respecto a la duración del seguimiento lo mismo que en los estudios de Trapido o Vessey. El análisis se hizo correctamente. El sesgo de detección no fue controlado, pero debe ser poco importante por la profesión de las participantes. Este estudio fue aceptado para el meta-análisis final.

28. Miller et al [414] elaboraron el 2º y último informe de un estudio de casos y controles, realizado en varias metrópolis de EE.UU. (Boston, Nueva York, Filadelfia, Baltimore, Kansas City, Tucson y San Francisco) y Canadá (Londres). El primer informe fue

publicado por Rosenberg et al [508]. El diseño y análisis fueron escrupulosamente ejecutados. La confusión parece muy improbable. El sesgo de detección no es controlado. A pesar de ello, el trabajo fue incorporado a la última parte del meta-análisis.

29. Paul et al [458] realizaron un estudio de casos y controles poblacional en toda Nueva Zelanda, con el grupo de referencia comunitario. Dos problemas potencialmente serios amenazan la inferencia de este estudio. El 1º es la baja tasa de participación, tanto en casos como en controles, que ni siquiera es discutido por los autores. El 2º es común al estudio de Pike et al: la recogida de información fue telefónica. Este último error potencial, produciría un sesgo de clasificación no diferencial, que sesgaría el RR hacia la unidad. La dirección del sesgo que podría producir el primer error potencial no es previsible, y al no estar documentado impide excluir al trabajo. Por otra parte, el análisis controla por todos los factores de confusión. El estudio fue aceptado en el meta-análisis final.

30. Alexander et al [3], en un trabajo más de teoría epidemiológica que de investigación causal, proporciona datos de consumo de CO en un estudio de casos y controles realizado en base a una cohorte de mujeres que tuvo su origen en un programa de despistaje de cáncer. Incluye en el análisis casos prevalentes e incidentes, entendiendo por prevalencia casos que habían sido diagnosticados con anterioridad. Los datos que nos ofrece no están ajustados por ningún factor de confusión. Esto es razón suficiente para excluir el trabajo del meta-análisis final.

31. Utilizando el registro nacional de cáncer de Costa Rica, Lee et al [345] realizaron un estudio de casos y controles poblacional, siendo los controles comunitarios. Este trabajo tiene la originalidad de que es el primero que ajusta por el número de exámenes mamarios previos, en un intento de controlar

por el sesgo de detección. Todas las demás variables que pudiesen sesgar el resultado final fueron tenidas en cuenta en la selección y/o análisis de los datos. Esta investigación fue incluida en el meta-análisis final.

32. El equipo de Martin Vessey realizó otro estudio de casos y controles en 6 hospitales de Londres y en una clínica de despistaje de Edimburgo [387,391]. El análisis tuvo en cuenta a los principales factores de confusión, pero no el número de visitas médicas o el número de exámenes mamarios previos, que ayudarían a controlar el sesgo de detección. De todas maneras, la investigación fue aceptada para el meta-análisis final.

33. El estudio de Brownson *et al* [62] fue un estudio de casos y controles realizado en base a un programa de despistaje en Columbia, Missouri. En un trabajo cuya razón de publicación es el tabaco y cáncer de mama, los autores proporcionan datos de CO. Los casos fueron los detectados durante 7 años del programa, incluyendo los vistos en la primera visita. Esto supone que los autores aceptaron casos prevalentes (un 88%). Los controles fueron elegidos entre las mujeres que asistieron al programa pero que no sufrieron la enfermedad. La inclusión de casos prevalentes podría aparecer como un grave problema, pero dado que las mujeres estaban «sanas» cuando asistieron por vez primera al programa, este tipo de casos seguramente se encontraría en un estadio menos avanzado que una serie de casos hospitalario (como fueron la mayoría de las investigaciones aquí comentadas). La encuesta que utilizan fue rellena prospectivamente durante la duración del programa de despistaje, y aunque no detalla explícitamente como se recogió la información sobre CO, nos inclinamos a pensar que de existir sesgo no sería tan importante como en un estudio de casos y controles clásico sin el apoyo de una cohorte de base. Por todo ello, el estudio fue incluido en el meta-análisis final.

34. Ravnihar et al [492] realizaron un segundo estudio de casos y controles en Eslovenia (Yugoslavia). Este segundo estudio mejoró considerablemente al primero. El diseño y análisis fueron correctamente realizados. El sesgo de detección es discutido por los autores, que afirman que no debe ser importante, en tanto en cuanto la proporción de mujeres caso que se diagnosticaron ellas un bultoma mamario fue similar en consumidoras y no consumidoras de CO. A pesar de ello, el estadío fue menor en los casos que tomaron CO que en los que no los tomaron. No obstante este problema, el estudio fue aceptado en el meta-análisis final.

35. El estudio CASH (Cancer And Steroid Hormone) es el que más publicaciones sobre CO y cáncer de mama ha motivado en los últimos años [84,85,539,543,564,569,570]. Es el estudio de casos y controles poblacional de mayor tamaño muestral publicado sobre este tópico. Coordinado por la División de Salud Reproductiva de los CDC, recogió la información de 8 áreas norteamericanas: Atlanta, Detroit, San Francisco, Seattle, los estados de Iowa, Connecticut y Nuevo Méjico y los cuatro condados que forman las áreas urbanas de Utah. Los controles fueron elegidos en base a los registros tumorales de esas áreas. Los controles fueron elegidos en la comunidad, por muestro aleatorio telefónico, apareando por edad. Se recogieron 92 variables posibles de confusión rutinariamente, que incluían algunas indicadores de uso de servicios sanitarios, con lo que también controlaron el sesgo de detección. El estudio fue incluido en el meta-análisis final.

36. Dupont et al [139], tomando como base mujeres con enfermedad benigna de mama, realizan un estudio de cohortes retrospectivo con un seguimiento medio de 17 años. Los autores utilizan la comparación externa con el tercer estudio de cáncer norteamericano, por cada uno de los estratos. Así, por ejemplo, nos dan el RR por edad de menopausia según hayan o no tomado estrógenos. Ambos estratos no son comparables entre sí, ya que se

ha utilizado el «ajuste» indirecto. Las estimaciones que se han tomado son aquellas proporcionadas por los autores, pero que consideran sólo sus datos. Estas sólo son referidas al consumo de CO en relación a diferentes tipos de enfermedad benigna. Estas estimaciones están convenientemente ajustadas y son comparables con otras investigaciones. En el ajuste no se han tenido en cuenta las variables relacionadas con la menopausia. De todas formas, el diseño es bueno y merece ser incluido en el meta-análisis del consumo de CO en relación con la presencia o ausencia de enfermedad benigna de mama.

37. Meirik *et al* [397,400] realizaron un estudio nacional de casos y controles en Suecia y Noruega. Es un estudio magníficamente bien diseñado y ejecutado. Al igual que la mayoría de los estudios comentados, en el análisis tuvieron en cuenta a los principales factores de confusión, que hacen a este tipo de sesgo improbable. El único problema es el sesgo de detección, que no es discutido. Fue incluido en el meta-análisis final.

38. Miller *et al* [415] realizaron un estudio de casos y controles hospitalarios en Nueva York, Filadelfia, Baltimore y Boston. El estudio está bien diseñado y ejecutado. El análisis ajusta por todos los posibles factores de confusión. El sesgo de detección es discutido por los autores adecuadamente. La investigación fue aceptada en la última etapa del presente meta-análisis.

39. El último estudio realizado ha sido el del grupo del Reino Unido [610]. Es un estudio de casos y controles poblacional, siendo los controles elegidos en base a la lista de los generalistas que atendieron a los casos. El estudio está muy bien diseñado. El análisis controla por los principales factores de confusión. El sesgo de detección es cuidadosamente tratado en los resultados de la investigación, al igual que todos los posibles sesgos de la misma. Fue incluido en el meta-análisis final.

B.1. ANALISIS GLOBAL DEL EFECTO

El tipo de comparación que se analiza en este apartado es el consumo de contraceptivos orales en algún momento de la vida de la mujer frente a la ausencia de ese consumo.

B.1.1. Se asume que la situación menopáusica no influye en la epidemiología de la enfermedad

Los datos que se han utilizado para esta hipótesis figuran en la tabla 36. Se han considerado todos los estudios publicados, con excepción del de Dupont et al [139] porque la población participante tiene una característica especial: todas son mujeres con antecedentes de enfermedad benigna de mama. Cuando un estudio ofrecía varios resultados según la situación menopáusica, se tomó el resultado global.

Antes de analizar estadísticamente esta hipótesis se representó gráficamente el valor del logaritmo natural del RR en función del año de publicación (figura 12) y del logaritmo natural del tamaño muestral (figura 13).

En la figura 12 se observa una tendencia a obtener resultados positivos en la asociación de contraceptivos orales y cáncer de mama conforme el año de publicación es más próximo al momento presente. De los 17 estudios publicados tras esa fecha, 8 encontraron una asociación positiva (en algunas ocasiones muy clara), mientras que en 6 se observó lo contrario (todas ellas débilmente negativas. Este punto condicionó que en casi todos los análisis posteriores la fecha de publicación fuera considerada como una variable por la que estratificar los resultados.

En la figura 13, al relacionar el tamaño muestral con el RR, se aprecia que no existe ninguna tendencia clara de que que haga falta un cierto número de participantes para que los autores encuentren una asociación.

El análisis cuantitativo del riesgo de cáncer de mama por el consumo de contraceptivos orales (CO) se encuentra en la tabla 39. El análisis ha sido estratificado además por dos variables: el tipo de diseño (cohortes o casos y controles) y la fecha de publicación (< ó > de 1983). Se ofrecen las estimaciones del meta-análisis I (con inclusión de todas las investigaciones) y del meta-análisis III (en base a los estudios sin errores sistemáticos). Al igual que en el meta-análisis del cáncer de cuello uterino el RR fue ponderado de dos maneras: en función del inverso de su varianza y en base al inverso de la varianza por la calidad de la investigación.

En la tabla 39 se aprecia como las estimaciones del RR del meta-análisis III, en general, o fueron iguales o levemente superiores a las del meta-análisis I. Lo mismo se puede afirmar de las ponderaciones por la varianza y calidad frente a las que sólo utilizaron la varianza.

El RR global fue significativo a pesar de su escasa magnitud (RRpc= 1.06). Se observa que los diseños de casos y controles produjeron estimaciones superiores a las de los estudios de cohortes (RRpc de 1.07 vs. 1.01 en el meta-análisis III). Esta diferencia no fue significativa y fue menor en el meta-análisis III que en el I.

Un hecho importante a destacar en la tabla 39 es que existieron diferencias entre los trabajos publicados antes de 1983, frente a los que aparecieron después. Antes de 1983, las estimaciones fueron muy próximas a la unidad (RRpc= 1.03). Tras

esa fecha, se obtiene una estimación del RRpc de 1.09, significativa. Este hecho subraya lo ya observado en la figura 12 y condiciona que todos los análisis posteriores se han teniendo en cuenta esta situación.

En la tabla 39, por último se observa que existe una clara heterogeneidad de efecto (la χ^2 es claramente significativa). Esto significa que los distintos RR obtenidos de cada investigación son diferentes entre sí estadísticamente. Esta heterogeneidad se debe a los estudios de casos y controles, y especialmente a los aparecidos tras 1983. Esto supone que los distintos resultados obtenidos en cada estudio no deberían ser combinados, ya que no proceden de un mismo universo.

B.1.2. Se asume que la situación menopáusica influye en la epidemiología de la enfermedad.

Dado que numerosos autores consideran que los tumores premenopáusicos son diferentes a los que acaecen tras la menopausia, como fue comentado en la introducción, el efecto global se analiza teniendo en cuenta el status menopáusico.

B.1.2.1. Premenopáusicas

Los resultados del meta-análisis figuran en la tabla 40, y fueron obtenidos en base a la información contenida en la tabla 36.

En general, se observa que las estimaciones del RR ponderadas además por la calidad fueron superiores a las que sólo tuvieron en cuenta a la varianza, y que los resultados del meta-análisis III fueron discretamente más elevados que los del meta-

análisis I. Esto concuerda con el análisis realizado en la tabla 39, cuando no se diferenció por la situación menopáusica de las mujeres. Pero existen ciertas diferencias con ese análisis. Nos referiremos al meta-análisis III.

El riesgo global fue claramente superior al obtenido en el caso de la no distinción por status menopáusico, RRpc de 1.22, con un intervalo de confianza que no incluyó al valor nulo.

Las diferencias que se observaron entre los estudios de cohortes y los de casos y controles, son bastante mayores aquí (RRpc de 0.98 vs. 1.32), que no alcanzaron el nivel de significación del 5%.

Igualmente, las diferencias observadas por la fecha de publicación fueron también aquí superiores. El riesgo relativo de cáncer de mama en los estudios publicados (1983 fue de 1.13; mientras que en los estudios que salieron a la luz tras es año, el riesgo sube a 1.34, claramente significativo. Esta diferencia no fue lo suficiente para alcanzar el nivel de significación, pero sí es sugerente.

En cuanto a la heterogeneidad de efecto de los distintos estudios, se observa como en los estudios de cohortes no existió, ni tampoco en los estudios publicados con anterioridad al año 1984. Son los estudios de casos y controles, especialmente tras 1983, en los que se nota que esa heterogeneidad existe.

B.1.2.2. Menopáusicas

Los resultados del meta-análisis se encuentran en la tabla 41. En este caso, sólo 4 investigaciones proporcionaron datos de consumo de contraceptivos orales y cáncer de mama en

menopáusicas. El meta-análisis I y el III coincidieron, en tanto en cuanto todas ellas reunían la suficiente calidad como para ser incluidas en el meta-análisis final.

El riesgo global alcanzado en este caso (RRpc de 1.13) fue superior al de la hipótesis de que la situación menopáusica no influía en la asociación.

Es de destacar que en el presente análisis los trabajos publicados con anterioridad a 1984 obtuvieron un RR superior al observado tras esa fecha (RRpc de 1.20 vs. 1.02).

La heterogeneidad de efecto se apreciaba a nivel global, en los estudios de casos y controles y en las dos investigaciones aparecidas tras 1983.

B.1.2.3. Estudios que no diferenciaron por el status menopáusico

Aquí consideraremos todas aquellas investigaciones que ofrecieron datos en los que no se distinguía por la situación menopáusica.

El riesgo global observado fue el menor de todos los comentados hasta el momento, de 1.04, con un límite inferior de su intervalo de confianza del 95% en 0.99.

De un modo similar a las menopáusicas, prácticamente todos los estudios fueron de casos y controles, sólo uno fue de cohortes.

Si se observó en esta situación el incremento en el RR según la fecha publicación de la investigación. En los estudios aparecidos antes de 1984, el RR ponderado fue la unidad; mientras

que a partir de esa fecha el riesgo relativo se eleva hasta 1.08 (ponderación por varianza y calidad), siendo significativo. Al igual que en las situaciones comentadas con anterioridad, las diferencias por fecha de publicación no fueron significativas. Sin embargo, al igual que en las situaciones anteriores, existió una heterogeneidad de efecto entre los estudios de casos y controles, y los trabajos dados a la luz tras 1983.

La existencia de una heterogeneidad de efecto, que se manifiesta fundamentalmente en los estudios de casos y controles aparecidos tras 1983 supone un problema metodológico a la hora de combinar los resultados.

Una investigación más detallada condujo a la identificación de los trabajos fuera del límite, responsables de esa heterogeneidad: el de Ravnihar et al [492], el de Olsson et al [437] y el de Miller et al [415]. Sus países de procedencia fueron, respectivamente, Yugoslavia, Suecia y Estados Unidos. Dos de estas investigaciones fueron aceptadas para el meta-análisis III. La excluida fue de la de Olsson y cols., procedente de Suecia, por razones comentadas con anterioridad. El rechazo de este trabajo para posteriores análisis fue el responsable de que el meta-análisis III no elevara las estimaciones del riesgo relativo obtenido en el meta-análisis I de una manera más clara. Con él se eliminaba el trabajo, en un resultado más significativo en la asociación entre los contraceptivos orales y el cáncer de mama, con un RR de 3.11. En lo referente a los dos restantes trabajos no se encontró ninguna característica que los diferenciara del resto de las investigaciones que fueron aceptadas para el meta-análisis III.

B.2. ANALISIS POR LA DURACION DEL CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES

En este apartado se estudia mediante regresión lineal ponderada si hay o no relación entre la duración del consumo de contraceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama. Es un análisis del criterio dosis-respuesta de la asociación causal.

B.2.1. Se asume que la situación menopáusica de la mujer no influye en la asociación

Previo al análisis estadístico se realizó una representación gráfica entre la duración del hábito y el logaritmo natural del riesgo relativo. Estos resultados se contemplan en la figura 14. Esta figura fue elaborada en base a los datos contenidos en la tabla 43.

En esa figura se nota que no es deducible ningún patrón, prácticamente es una nube de puntos con una levisima tendencia ascendente.

El análisis estadístico de esa nube de puntos se encuentra en la tabla 44. Se ofrecen dos rectas de regresión por cada análisis, una basada en la ponderación por el inverso de la varianza, y la otra en el inverso de la varianza multiplicado por la calidad de la investigación. Se investiga la significación estadística de la pendiente de la recta, β_1 , que nos indica la presencia o ausencia de una asociación; de β_0 , la ordenada en el origen, que no debe ser diferente de 0, para asegurarnos de que las mujeres con duración de consumo 0 (esto es, no consumidoras de contraceptivos orales) no tengan un riesgo adicional de padecer el cáncer de mama.

Cuando se estratificó una asociación por otra variable, se investigó también si existían diferencias significativas entre los coeficientes de las rectas de regresión, para asegurarnos de que los resultados de cada estrato podrían ser combinados en el análisis global.

En la tabla 44 se observa como las estimaciones del coeficiente de correlación ρ obtenidas en el meta-análisis III fueron siempre superiores a las del meta-análisis I. Otra constante, íntimamente unida al hecho anterior, es que la pendiente siempre fue mayor en el meta-análisis III que en el I.

Igualmente, las rectas obtenidas por la ponderación de varianza y calidad de la investigación fueron mejores que las calculadas en función sólo de la varianza. Esto se deduce de que en todos los casos, el coeficiente de correlación ρ y la pendiente β_1 fueron superiores cuando la variable dependiente fue el RRpc que cuando lo fue el RRp. Además en el primer caso se aprecia que la ordenada en el origen, β_0 , fue siempre más próxima a cero.

El meta-análisis III global fue significativo (por la pendiente), aunque el coeficiente de correlación se considere pobre ($\rho = 0.23$). En ningún caso la ordenada en el origen fue distinta de cero.

Cuando este análisis se estratifica por la fecha de publicación se aprecia un hecho consistente con lo observado en el punto B.1., el coeficiente de correlación y la pendiente aumentaron en los trabajos aparecidos tras 1983 frente a los dados a la luz con anterioridad. Estas diferencias no fueron significativas aunque sí muy sugerentes.

En base al análisis global se podría afirmar que por cada año de consumo de contraceptivos orales, el exceso de riesgo medio sería de un 2%. Si sólo tuviéramos en cuenta los datos suministrados por los trabajos aparecidos tras 1983, este exceso de riesgo sería discretamente superior, de un 2.2%.

B.2.2. Se asume que el status menopáusico influye en la asociación entre contraceptivos orales y cáncer de mama

B.2.2.1. Premenopáusicas

En este caso el meta-análisis I coincide con el III, puesto que fueron los mismos trabajos los incluidos en ellos. Los resultados de este análisis se pueden ver en la tabla 45.

El coeficiente de correlación ρ global fue superior al que se obtuvo en el análisis anterior, de 0.30, e igualmente fue significativo a un nivel del 5%. En ningún caso la ordenada en el origen fue distinta de 0.

Al igual que en el caso anterior se observó que los trabajos aparecidos tras 1983, el coeficiente de correlación fue superior al observado en los artículos aparecidos antes de esa fecha, aunque esta diferencia no estadísticamente significativa. No se observó significación de la pendiente en ninguno de los estratos considerados, pero no olvidemos que la significación depende del tamaño muestral, y cuando estratificamos el tamaño muestral disminuye.

En ninguno de los casos, el valor de la ordenada en el origen fue significativamente distinto de cero.

En base al resultado del análisis global, el exceso de riesgo de cáncer de mama por cada año de consumo de contraceptivos orales es del 2%.

B.2.2.2. Menopáusicas

Los resultados de este análisis se encuentran en la tabla 46. Al igual que en las premenopáusicas, el meta-análisis I coincidió con el III.

El coeficiente de correlación que se observó fue superior a todos los observados con anterioridad, de 0.51. Sin embargo, no fue significativo. El tamaño muestral es el responsable de ello. Recordemos que los estudios que proporcionan información sobre contraceptivos orales y cáncer de mama en menopáusicas son los más escasos en la literatura recopilada.

B.2.2.3. Estudios que no diferencian por status menopáusico

Este análisis se encuentra resumido en la tabla 47. Varios hechos destacan en esos resultados.

El principal hecho que resalta es que no hay nada significativo y aquí el tamaño muestral fue adecuado. El meta-análisis III mejoró los resultados del I, la ponderación por varianza y calidad la de la varianza sola, y los estudios tras 1983 la de las investigaciones aparecidas con anterioridad. Todos estos hechos son consistentes con lo encontrado con anterioridad, sin embargo, nada es significativo.

Si aceptáramos que la significación no tiene relevancia, el exceso de riesgo de cáncer de mama que encontraríamos en las

mujeres por cada año de consumo de contraceptivos orales sería de un 1.2%.

B.3. ANALISIS POR OTROS FACTORES QUE INFLUENCIAN EL RIESGO

B.3.1. Tiempo transcurrido desde la primera vez que se consumieron los contraceptivos orales

Los datos en base a los cuales se elaboró este análisis se encuentran detallados en la tabla 48. Previo a cualquier análisis estadístico se realizó una representación gráfica a modo de orientación del análisis (ver figura 15). En esa figura se aprecia que la relación entre el tiempo desde la primera vez que se consumieron y el riesgo de cáncer de mama sigue una curva cuyo zénit se alcanza entre los 120 y 156 meses. Ello motivó que el análisis de regresión lineal se dividiera en dos: consumo <132 y > 132 meses. Sólo se ofrecen los resultados del meta-análisis III ya que se excluyó un sólo estudio y no alteró los resultados (tabla 49). La fecha de publicación no alteró los resultados y por esa razón no se exponen.

Se observa como en el análisis global no se aprecia relación alguna. Cuando se estratifica por el tipo de menopausia se aprecia que aunque no significativa la relación es mayor en las premenopáusicas que en las menopáusicas, sugiriéndose que el no separar por status menopáusicos produce confusión.

El efecto se comporta de manera diferente cuando se analiza por el tiempo desde el consumo. En las que habían consumido <132 meses la relación con el consumo es positiva, mientras que lo contrario sucede con consumos anteriores en el tiempo. Este efecto se analiza fundamentalmente en los estudios que no diferenciaron por status menopáusicos ya que los restantes fueron muy escasos.

B.3.2. **Tiempo transcurrido desde la última vez que se consumieron los contraceptivos orales**

Los datos en base a los cuales se realizó el análisis se encuentran en la tabla 50. Sólo 11 de los 39 estudios originales proporcionaron información de este tipo.

Al igual que en el caso anterior, el estudio de esta variable comenzó por una representación gráfica (figura 16). En esta figura se aprecia que existe una amplia variabilidad del efecto inmediatamente tras el abandono del hábito pero, eso sí, con una clara tendencia positiva. Esto es, según la figura 13, el efecto nocivo de los contraceptivos orales sería más marcado en los años inmediatos al abandono de los mismos, que tiempo después. Estos hechos a simple vista no se vieron corroborados por el análisis estadístico (tablas 51 y 52).

En la tabla 51 se realiza un análisis de regresión lineal ponderada bajo el aserto de que la situación menopáusica no influye en la asociación. Como es habitual, el meta-análisis III mejoró los resultados del I. y la ponderación por calidad y varianza la de la varianza sola.

La tendencia global que se observa es negativa --pendiente y coeficiente de correlación negativos-- y no significativa. Cuando se estratificó por fecha de publicación, los coeficientes de correlación y las pendientes aumentaron en cada uno de los estratos, aunque no lo suficiente para ser significativos.

Dado lo contemplado en la figura 16, se decidió dividir el análisis por el tiempo transcurrido tras el abandono. El punto de corte se estableció en 72 meses. Este análisis no arrojó ninguna luz. Los coeficientes de correlación se hicieron prácticamente iguales al valor nulo, el cero.

No había suficientes datos para analizar la exposición en función del status menopáusico, por lo que no se exponen esos resultados. Si se analizaron independientemente las investigaciones que no diferenciaron status menopáusico y los resultados obtenidos (tabla 52) fueron totalmente superponibles a lo observado en la tabla 51, cuando todo tipo de valoración menopáusica fueron analizados.

B.3.3. Análisis de la exposición en función de la edad en la que se diagnosticó el cáncer de mama

Los resultados en base a los cuales fue realizado el análisis se encuentran en la tabla 53. Dieciséis estudios de los 39 originales ofrecieron datos por esta variable. Los resultados del meta-análisis se reflejan en las tablas 54 y 55.

Al igual que en todas las situaciones anteriores, el meta-análisis III mejoró las estimaciones del I, y la ponderación por varianza y calidad a la de la varianza sola.

La estimación global de las investigaciones incluidas en este meta-análisis del RR fue superior a las que se observó en la tabla 39, iniciadora del presente meta-análisis (RRpc de 1.15 vs. 1.06 en el meta-análisis III).

En la tabla 54 se observa que en los dos únicos grupos de edad en los que el RR fue claramente superior a la unidad fueron los de 31 a 40 años (intervalo de confianza significativo) y los de 51 a 60 años (no significativo).

Estos resultados fueron analizados estratificando por fecha de publicación, resultados contemplados en la tabla 55. Un hecho importante que se observa en esa tabla es que en las

estimaciones en los grupos de edad por debajo de los 30 años se produce una elevación en el valor del RR en los estudios publicados tras 1983. Lo contrario sucede en los grupos de edad superiores a los 40 años: los resultados publicados con anterioridad a 1984 son superiores. El grupo de 31-40 constituye un grupo de transición en el que, aún siendo las estimaciones anteriores a 1984 inferiores, las diferencias son muy pequeñas.

B.3.4. Consumo de contraceptivos orales antes de los 25 años de edad y riesgo de cáncer de ~~mama~~

Ocho estudios tan solo proporcionaron información sobre este punto (tabla 56). Todos ellos fueron de casos y controles y con excepción del de Pike et al [473] todos fueron publicados tras 1983. Aparte el del Olsson et al [437] todos fueron aceptados en el meta-análisis III. La eliminación de este estudio fue responsable del descenso en la estimación del riesgo relativo producido en el meta-análisis III con respecto al I. Recordemos que esa investigación obtuvo, con mucho, el riesgo relativo más elevado en la asociación bajo estudio. Su eliminación también es responsable del hecho de que desaparezca la heterogeneidad de los distintos RR, que fue altamente significativa en el meta-análisis inicial.

Primero se valoró el riesgo relativo global en este subgrupo particular de mujeres expuestas. Los resultados se encuentran en la tabla 57. La asociación global no fue significativa, el RR fue de 1.05 (RRpc del meta-análisis III) y su intervalo incluyó a la unidad, aunque por escaso margen.

Cuando los resultados globales se estratificaron por el status menopáusico, la situación difirió sensiblemente del análisis global. En los estudios realizados en premenopáusicas,

la estimación global fue de 1.39, y en aquellos en que no se diferenció el status menopáusico fue de la unidad (ambos valores de RRpc). Esta diferencia fue significativa. Es necesario aclarar que en la estimación de premenopáusicas fueron incluidos tan solo dos estudios, el de Pike et al y el de casos y controles nacional del Reino Unido, que se realizaron en mujeres con edades inferiores a los 37 años.

El paso siguiente en esta asociación fue valorarla en función de la duración de la exposición. Estos resultados se exponen en la tabla 58. La recta de regresión global fue significativa, aunque con un coeficiente de correlación moderado. Cuando se estratificó por el status menopáusico, se observó que la pendiente y el coeficiente de correlación aumentaron en las premenopáusicas, mientras que en las investigaciones que no diferenciaron por status menopáusico, fueron muy inferiores con respecto a la anterior, siendo las diferencias del coeficiente de correlación estadísticamente significativas.

Desgraciadamente, la pendiente de la recta de regresión de las premenopáusicas no fue significativa. El tamaño muestral influye en ello (el número de puntos de la recta era muy pequeño). Recordemos que sólo dos estudios fueron incluidos en el estrato de las premenopáusicas. Si obviamos la importancia de la significación, el exceso de riesgo de cáncer de mama por cada año de consumo de contraceptivos orales antes de las 25 años es de 5.6%.

B.3.5. Consumo de los contraceptivos orales antes del primer embarazo que llegó a término y cáncer de mama

Quince investigaciones ofrecieron datos sobre este tópico (tabla 59), de las que trece fueron aceptadas en el meta-análisis III. Los resultados de este meta-análisis se reflejan en las tablas 60 a 62.

En la tabla 60, se analiza de forma global este tipo particular de exposición, estratificando además por la fecha de publicación. El riesgo relativo global fue 1.18, significativo. Este riesgo cambió en función del año de publicación. Fue claramente inferior en los trabajos aparecidos con anterioridad al año 1984 (RRpc de 1.09 vs. 1.20). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los resultados concernientes a las premenopáusicas se encuentran en la tabla 61. El riesgo relativo global fue discretamente superior al observado en la tabla 60 (1.20 vs. 1.18). Aquí, además, no hubo apenas diferencias por fecha de publicación (si atendemos al RRpc).

No hubo posibilidad de analizar este efecto en menopáusicas, pero sí en aquellas investigaciones que no diferenciaron el status menopáusico en sus resultados (tabla 62). En este caso el riesgo relativo fue levemente inferior al observado en el análisis global de la tabla 60 (RRpc de 1.15 vs. 1.18). Al igual que en otras situaciones, hubo una diferencia marcada entre las dos estimaciones según la fecha de publicación, siendo superiores las publicadas tras 1983 (RRpc de 1.01 vs. 1.20).

**B.3.6. Antecedentes familiares de cáncer de mama y consumo de
contraceptivos orales en el riesgo del cáncer de mama**

Del total de investigaciones recopiladas, sólo 7 analizaron este tipo de relación (tabla 63). La información sobre este tópico no fue muy homogénea, por lo que decidió analizarse en una doble vertiente. La primera fue dividir los resultados por ausencia o presencia de antecedentes familiares; la segunda, tener en cuenta el tipo de antecedentes o ausencia de antecedentes familiares. En esta última vertiente se contemplaron tres opciones a raíz de los resultados ofrecidos por los distintos autores: a) estudios en los que se contemplan la presencia o ausencia de familiares de cualquier tipo; b) trabajos en los que sólo se contemplan los antecedentes desde el punto de vista materno; y c) investigaciones en las que los antecedentes sólo se analizan desde el punto de vista fraterno. Ninguno de estos tres aspectos es combinable entre sí, porque los no expuestos de cada asociación difieren. Así, por ejemplo, el grupo de no expuestos en la valoración de los contraceptivos orales en las mujeres sin antecedentes fraternales es las mujeres sin antecedentes fraternales que no consumieron contraceptivos orales, y ello no significa que no tengan antecedentes maternos o en otros familiares.

El consumo de contraceptivos orales en ausencia de antecedentes familiares en general fue un claro factor de riesgo, con un RRpc de 1.67, claramente significativo (ver tabla 64). Por el contrario, y curiosamente, el consumo en ausencia de antecedentes maternos o fraternos no lo fueron. Las diferencias entre el primer grupo y los restantes fueron estadísticamente significativas.

El consumo de contraceptivos en presencia de antecedentes familiares, fueren cuales fueren éstos (generales, maternos

o fraternos), no significó un factor de riesgo del cáncer de mama (tabla 65).

B.3.7. Contraceptivos orales y riesgo de cáncer de mama según la paridad

Once investigaciones analizaron este tópico, contempladas en la tabla 66. El análisis se realizó de forma global para nulíparas y paras, sin diferenciar por niveles de paridad, dado que no todos los autores, al estratificar por niveles de paridad, coinciden en los estratos. El análisis de los resultados de la tabla 66 se encuentra en las tablas 67 a 69.

El riesgo relativo global de las investigaciones que han publicado datos por el nivel de paridad fue de 1.24 (tabla 67), bastante superior al 1.05 observado al inicio del presente meta-análisis en la tabla 39. El riesgo en nulíparas no difiere del de las paras (RRpc de 1.25 vs 1.24 respectivamente).

El análisis de la tabla 67 se estratifica por el status menopaúsico en la tabla 68. En esa tabla se observa que el RR global en premenopáusicas es de 1.17, discretamente inferior al 1.22 observado al análisis general de los contraceptivos en este tipo de mujeres en la tabla 40. En las premenopáusicas, el riesgo producido por los contraceptivos orales fue mayor en las nulíparas que en las paras (RRpc de 1.26 vs. 1.14).

Sin embargo, en los estudios que no diferenciaron sus resultados por el status menopaúsico, se observa todo lo contrario, el riesgo es mayor en las paras que en las nulíparas (RRpc de 1.4 vs. 1.27). Es necesario destacar que el riesgo

relativo global en este tipo de estudios fue de 1.38, bastante mayor al observado en la tabla 42, de 1.04.

El riesgo relativo de los contraceptivos orales en nulíparas y paras fue también analizado por la fecha de publicación. (ver tabla 69). En esta tabla se aprecia también una contradicción. En el caso de las nulíparas (siempre haciendo referencia al meta-análisis III) los trabajos publicados con anterioridad a 1984 produjeron estimaciones del RR superiores a las de los estudios tras esa fecha. Lo contrario se observó en el caso de las paras, las investigaciones tras 1983 dieron lugar a riesgos relativos significativamente superiores a las anteriores a esas fechas.

B.3.8. Contraceptivos orales y riesgo de cáncer de mama según antecedentes de enfermedad benigna de mama

De los 39 estudios originales, seis de ellas dieron resultados según los antecedentes de enfermedad benigna de mama (ver tabla 70). Los resultados del análisis se encuentran en la tabla 71.

El riesgo relativo global, independientemente de que haya o no existido previamente enfermedad benigna de mama, basado en las seis investigaciones, fue de 1.23, bastante superior al 1.05 observado al inicio del presente meta-análisis.

En el caso de que existieran antecedentes de enfermedad benigna de mama, el RRpc fue de 1.39 (significativo) y bastante superior a la situación en que no existieran tales antecedentes, 1.17.