

# Uso de Anticonceptivos Orales y Riesgo de Cáncer de Mama, Cervical, Colorectal y Endometrial: Una Revisión Sistemática

Jennifer M. Gierisch; Remy R. Coeytaux; Rachel Peragallo Urrutia; Laura J. Havrilesky; Patricia G. Moorman; William J. Lowery; Michaela Dinan; Amanda J. McBroom; Vic Hasselblad; Gillian D. Sanders; Evan R. Myers.

## Introducción

Los anticonceptivos orales (ACO), actualmente el método más común y reversible de anticoncepción en los Estados Unidos, han demostrado disminuir significativamente la carga personal y social asociada a embarazos no deseados. Además, los beneficios para la mejoría del acné y la dismenorrea han evidenciado ser notables.

Sin embargo, numerosos estudios han argumentado la presencia de efectos adversos asociados con el desarrollo de trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y accidentes cerebro vasculares. Por otro lado, los trabajos que relacionan el uso de ACO y el mayor riesgo de desarrollo de ciertos cánceres, si bien descritos ampliamente en la bibliografía, no son han demostrado ser concluyentes.

Lograr evidenciar de una relación causal del uso de ACO con los cánceres puede ser problemático. La dificultad radica, en parte, por el tiempo de latencia de los mismos. A su vez, la formulación de los ACO ha cambiado en las últimas décadas en numerosas oportunidades y el tiempo de uso así como el tiempo desde el cese de su consumo, pueden ser factores que dificulten esta proeza.

La siguiente revisión sistemática y meta-análisis, busca informar la relación existente entre el uso de ACO y el desarrollo de cuatro tipos de cáncer: de mama, cervical, colorectal y endometrio. También busca evaluar el riesgo en relación con el tiempo de uso y el tiempo de cese de los mismos.

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos y motores de búsqueda (PubMed, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews, y ClinicalTrials.gov) para identificar las referencias más relevantes. Se decidió usar artículos a partir del año 2000 para maximizar el número de pacientes que usasen formulaciones similares dado que las formulaciones cambiaron enormemente desde su introducción en el mercado estadounidense en 1957.

## Criterios de selección

Los criterios de selección de los artículos fueron: (1) mujeres tomando ACO por motivos anticonceptivos o prevención primaria de cáncer de ovario; (2) comparasen el uso de ACO combinado vs. el no uso de anticonceptivo; (3) reportasen cuantitativamente asociación entre la exposición (ACO) y desarrollo de los cánceres; (4) estudio controlado (observacional/trial); (5) el trabajo contase con un número de pacientes mayor a 100; (6) fuese sometido a revisión por pares y se encontrase en inglés; (7) publicado después del año 2000.

Se excluyeron del trabajo aquellos estudios en poblaciones especiales (historia familiar de cáncer, mutación BRCA o diagnóstico de cáncer en menores de 45 años) y aquellos artículos que no hayan reportado un odds ratio (OR)

## Síntesis de datos

Se realizó un meta-análisis agrupando en tipo de estudio similar (Cohorte/Caso-control) y se estimó el OR con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

De las 6,476 citas encontradas, se identificaron finalmente como relevantes 44 artículos sobre mama, 12 sobre cuello uterino, 11 colorectal y 9 sobre cáncer endometrial. Todos los estudios son observacionales y varios han sido útiles para más de un tipo de resultado de interés.

## Incidencia de cáncer de mama

De los 44 estudios (19 de buena calidad, 25 moderada y 3 mala) que evaluaron la asociación entre cáncer de mama y uso de ACO, tan solo 15 estudios caso-control (correspondiente a 38,682 mujeres) y 8 cohortes (4.298.413 mujeres) cumplieron los requisito para la realización del meta-análisis.

Los resultados sugieren que el uso de anticonceptivos se encuentra levemente asociado al incremento de cáncer de mama cuando comparado a nunca haber consumido ACO (OR, 1.08; 95% IC, 1.00–1.17).

No se encontró relación con respecto al tiempo de uso con el riesgo incrementado de desarrollo de cáncer (1–12 meses (OR, 0.95; IC, 0.83–1.09); 13–60 meses (OR, 1.03; IC, 0.92–1.15); 61–120 meses (OR, 1.01; IC, 0.90–1.13); >120 meses (OR, 1.04; IC, 0.93–1.17).

Parece haber una relación entre el tiempo de cese del uso de ACO y el riesgo de desarrollo de cáncer, siendo más elevado cuanto menor fue este tiempo: 0–5 años (OR, 1.21; IC, 1.04–1.41); 5–10 años (OR, 1.17; CI, 0.98–1.38); 10–20 años (OR, 1.13; IC, 0.97–1.31); >20 años (OR, 1.02; IC, 0.88–1.18).

## Incidencia de cáncer cervical

12 estudios (5 de buena calidad, 4 de moderada y 4 de mala) buscaron evidenciar la relación existente entre el cáncer de cuello uterino y el uso de ACO. De estos, 9 trabajos fueron caso-control, 3 cohortes y 1 análisis combinado.

La infección persistente por HPV oncogénico es fundamental para el desarrollo de este cáncer y tan solo 3 trabajos caso-control (de mala calidad) estudiaron esta relación en pacientes HPV positivos. Los resultados del meta-análisis terminaron siendo estadísticamente no significativos: cáncer invasivo en HPV (+) (OR, 1.29; IC, 0.88–1.91); cáncer in situ en HPV (+) (OR, 2.54; IC, 0.95–6.78). Sin embargo, se evidenció un riesgo aumentado en pacientes consumiendo ACO durante un periodo mayor a 5 años: 5 a 9 años (OR, 2.82; CI, 1.46–5.42); >10 años (OR, 4.03; CI, 2.09–8.02). Este riesgo aumentado no se observó en consumo menor a 5 años de duración.

Con respecto a los pacientes HPV negativo, 6 estudios caso-control y 3 cohortes estudiaron su relación mostrando resultados estadísticamente no significativos (OR, 1.21; IC, 0.91–1.61).

## Incidencia de cáncer colorectal

Con respecto a la asociación entre el uso de ACO y el riesgo de desarrollo de cáncer colorectal, 11 estudios (4 de buena calidad, 6 de moderada y 1 de mala) evaluaron esta relación. De estos, 3 fueron estudios caso-control, 7 cohortes y 1 análisis combinado.

Los resultados demuestran que los ACO podrían ser un factor protector para el desarrollo de cáncer colorectal (OR, 0.86; IC, 0.79–0.95;  $P < 0.046$ ). *No se encontró relación estadísticamente significativa con respecto al tiempo de uso de los mismo con respecto a este fenómeno protector*: 1–60 meses (OR, 0.88; CI, 0.77–1.01); >60 meses (OR, 0.88; CI, 0.76–1.01).

## Incidencia de cáncer endometrial

Por último, la asociación entre el riesgo de cáncer endometrial y el consumo de ACO ha sido estudiada por 9 trabajos (6 de buena calidad, 2 de moderada y 1 de mala). El resultado del análisis de los 4 estudios caso-control y los 5 cohortes evidencio un *factor protector estadísticamente significativo por parte de los ACO, reduciendo el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial* (OR, 0.57; IC, 0.43–0.77).

## Conclusión

La evidencia provista por este trabajo argumenta a favor de un riesgo levemente aumentado en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres que usaron alguna vez ACO, comparado con mujeres que nunca lo hicieron. A su vez, reportaron un riesgo incrementado en pacientes con consumo reciente en comparación con aquellas pacientes con consumo alejado; siendo este riesgo igual al de pacientes sin haber consumido ACO luego de los 10 años del cese.

Con respecto a la asociación con el riesgo de cáncer cervical, no se encontró ningún riesgo estadísticamente significativo en pacientes que hayan consumido ACO en algún momento de sus vidas.

Por último, los resultados del meta-análisis parecen evidenciar, en conjunto con la bibliografía reciente, a favor del factor protector de los ACO para prevenir el desarrollo de cáncer colorectal y endometrial.

Debido a la disparidad de resultado de los estudios evaluados y la calidad inconstante de los mismos, estudios subsiguientes son necesarios para poder arribar a conclusiones más concluyentes.

**Braian Morris Beker**