

Contracepción

Anticoncepción Hormonal Oral y Neoplasias: ¿Existen beneficios demostrados?

Neoplasm and Hormonal Contraception

Dueñas Díez, J L*, Lete Lasa, I**

*Profesor Titular y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Universidad de Sevilla. España. **Jefe de Servicio de Ginecología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria (Alava). España

Resumen

La anticoncepción hormonal oral es un método altamente eficaz de anticoncepción que también proporciona beneficios para la salud independientes de acción para la prevención de la gestación. El uso de anticonceptivos orales no se puede asociar, a la luz de la evidencia científica disponible actualmente, a un incremento global del riesgo de cáncer y sí a una reducción significativa e importante del riesgo de presentar cáncer de ovario, endometrio o colon.

Palabras Clave: Anticoncepción Hormonal Oral. Neoplasias. Riesgo de cáncer.

Summary

Oral contraception is an effective method of contraception that also confers health benefits beyond pregnancy prevention. Use of oral contraception was not associated with an overall increased risk of cancer; indeed it may even produce a net public health gain. Use of oral contraceptives is associated with a long lasting reduction in the risk of developing cancer of the ovary, the endometrium and colon.

Key words: Oral Contraception. Neoplasms. Risk of cancer.

Correspondencia : Dr. D. José Luis Dueñas Díez
c/ Alcalde José de la Bandera, nº 7 -5º B
41003-Sevilla. España
jlduenas@meditex.es

INTRODUCCIÓN

Desde la comercialización de los anticonceptivos orales, en la década de los años sesenta del pasado siglo, se ha publicado una gran cantidad de información científica que analiza la relación existente entre los anticonceptivos hormonales (AH) y los diferentes tipos de neoplasias, tanto benignas como malignas. Sin embargo, y al igual que ha sucedido con los medios de comunicación social, los riesgos han sido ampliamente difundidos mientras que no se ha hecho lo mismo con sus efectos beneficiosos, hasta el punto de que incluso en algunos momentos éstos han sido silenciados.

En el ámbito científico es muy frecuente que cualquier tratamiento que pueda llegar a constituir un factor de riesgo de algún tipo de cáncer, se le preste una gran atención y se someta a una disección constante, en interminables debates y en diferentes foros como cursos, congresos o simposios, a través de editoriales, cartas al director, opiniones y numerosos artículos de revisión que pueden llegar a inducir una saturación de información en los profesionales y que al final les lleve a identificar el preparado con un agente responsable de incrementar el riesgo de un determinado cáncer, olvidando cualquier otro efecto beneficioso que podría compensar con creces ese riesgo. Esta situación lleva, en muchas ocasiones, a una especie de “psicosis de masas” que si además trasciende a la opinión pública, a través de los medios de comunicación, puede llegar a generar una alarma social y el desprestigio injustificado del tratamiento en cuestión.

Existen numerosos ejemplos que pueden ilustrar la afirmación anterior. Uno de ellos, se produjo tan solo hace unos años, cuando se relacionó a los estró-

genos empleados en el tratamiento de los síntomas climatéricos (THS) con el cáncer de mama, a partir de los resultados de dos estudios: el denominado estudio “Iniciativa para la Salud de las Mujeres” (1) (WHI o Women’s Health Initiative”) y el “Million Women Study” (2), ambos ampliamente difundidos en el ámbito científico y, a través de los medios de comunicación, a la población general. Tuvieron, como consecuencia directa, una restricción de las indicaciones terapéuticas de la THS auspiciadas por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al “demostrarse” que el uso prolongado de THS podría incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas. En el WHY (1) el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama, en las usuarias actuales, era de 1.26 con un intervalo de confianza (IC) de 1.00-1.59, es decir NO significativo y en el Million Women Study (2) de 1.66 (IC: 1.60-1.68).

Estos resultados que, en definitiva, venían a confirmar lo que ya se sabía anteriormente, tuvieron como consecuencia una reacción de las autoridades sanitarias, a nuestro juicio, desproporcionadas y que fueron el origen de una auténtica “alarma social” porque ese riesgo de cáncer de mama es de mucha menor magnitud que el riesgo de cáncer de pulmón para un fumador o de accidente mortal de tráfico para un conductor en períodos de movimientos masivos de vehículos. Cuando se compara con el inducido por otros factores de riesgo de cáncer de mama científicamente demostrados (Tabla 1) se observa como situaciones frecuentes en la vida como la separación-divorcio o la obesidad son factores de que inducen un riesgo de cáncer de mama muy superior al de la THS. Estos

Tabla 1

Factores de riesgo de cáncer de mama

FAC TORES DE RIESGO DE CANCER DE MAMA	RIESGO RELATIVO	SIGNIFICATIVIDAD
THS:		
-Estudios previos al WHY	1,35	Significativo
-WHY	1,26	No Significativo
-Million Women Study	1,66	Significativo
OT ROS FACTORES DE RIESGO:		
-Divorcio/separación	2,26	Significativo
-Ingesta de Alcohol	1,45	Significativo
-Obesidad	2,52	Significativo
-Diabetes	2,80	Significativo

otros factores, mucho mas frecuentes y que forman parte de nuestra vida cotidiana, no generan ninguna "alarma social" ni siquiera una gran preocupación, ni por parte de los medios de comunicación, ni de las autoridades sanitarias.

En definitiva, el análisis aislado de los riesgos sin tener en cuenta su justa magnitud y sobre todo sin considerar los beneficios nos puede llevar a realizar análisis parciales y sesgados que pueden hacer perder objetividad en nuestra asesoría a los pacientes y, en consecuencia, perjudicar seriamente los intereses sanitarios de la población.

Los Anticonceptivos Orales (AO) han sufrido tradicionalmente una situación de este tipo. Se han magnificado hasta la saciedad sus riesgos y se han sometido al olvido sus beneficios, especialmente en un ámbito tan sensible social y culturalmente como es la patología tumoral. De ahí, que hayamos optado por analizar y actualizar la evidencia disponible en relación con los beneficios de la anticoncepción hormonal (AH) en el desarrollo y evolución de la patología tumoral.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y PATOLOGÍA TUMORAL DE LA MAMA

Los tumores de la mama, tanto benignos como malignos, por su elevada frecuencia presentan un elevado interés tanto en el entorno científico como en el socio-sanitario. De aquí que cualquier factor que pueda influir en su incidencia constituye un elemento de elevado interés.

El análisis pomenorizado de la bibliografía (3-5) permite afirmar con rotundidad que los AO reducen de forma estadísticamente significativa el riesgo de presentar una "enfermedad mamaria benigna", término que incluye a una gran variedad de alteraciones mamarias benignas como son: la mastopatía fibroquística, los fibroadenomas y otros trastornos epiteliales. Rohan y cols (3) observaron una reducción significativa del riesgo del 36% (RR 0,64 (IC 0,47-0,87)) tras 7 años de uso. En el "German Cohort Study on Women`s Health" (4) que incluyó a más de 610.000 mujeres-año y a 15.374 mujeres que utilizaban anticonceptivos de dosis bajas, el riesgo relativo de enfermedad mamaria benigna fue de 0,1 (IC del 95% 0,1-0,2) y, en consecuencia, la protección del 90%. Finalmente, en el estudio de casos y de controles realizado por Charreau y cols (5), en el que se realizó un ajuste de la casuística respecto de siete factores de confusión, entre ellos los antecedentes familiares de cáncer de mama y la edad de la menar-

quia, también se encontró una reducción significativa del riesgo directamente proporcional a los años de uso de los AO.

El cáncer de mama es muy poco frecuente en mujeres jóvenes; cerca del 90 % de todos los casos corresponden a mujeres mayores de 40 años. La evidencia científica disponible actualmente permite afirmar con rotundidad que los AO no incrementan el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en muchos ámbitos de profesionales de la salud persiste aún la falsa idea de lo contrario. Esto es debido, por una parte, a que en algunos estudios observacionales muy antiguos y en un metanálisis publicado en 1996 las usuarias actuales presentaban un riesgo relativo (RR) ligeramente elevado de cáncer de mama (RR 1,24; IC del 95% 1,15-1,33). Sin embargo, en este mismo trabajo (6) se afirmaba que el riesgo desaparecía gradualmente en los 10 años siguientes tras la interrupción de los AO. Posteriormente, se han publicado varios estudios (4,7) importantes que demuestran con contundencia que el uso previo o actual de AO no incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres de 35 a 65 años. En el publicado por Marchbanks y cols (7), un estudio poblacional de casos y controles en el que se compararon 4575 mujeres con cáncer de mama con 4682 controles, se observó un riesgo relativo de 1,0 (IC del 95% 0,8-1,3) en las usuarias actuales de AO y de 0,9 (IC del 95% 0,8-1,0) en las antiguas usuarias. Ningún subgrupo de mujeres que los utilizaban experimentó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama. La validez de estos resultados se vio corroborada por el hecho de que factores de riesgo reconocidos de cáncer de mama, como son los antecedentes familiares de este tipo de cáncer y un primer embarazo a una edad tardía, eran más frecuentes en las mujeres con cáncer de mama que en las controles. En el estudio de Heinemann y cols (4) el riesgo relativo de cáncer de mama en las usuarias de AO de dosis bajas fue de 0,8 (IC del 95% 0,5-1,2) y la duración del uso tampoco influyó en el riesgo.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y PATOLOGÍA TUMORAL DEL OVARIO

La endometriosis se define como un proceso invasivo, no neoplásico, caracterizado por la existencia de endometrio ectópico. Este cuadro clínico ha sido descrito en la mayor parte del organismo aunque, se observa con mayor frecuencia en la pelvis. Dentro del abdomen la localización más frecuente es la ovárica y de carácter, generalmente bilateral.

La clínica de la endometriosis se caracteriza, fun-

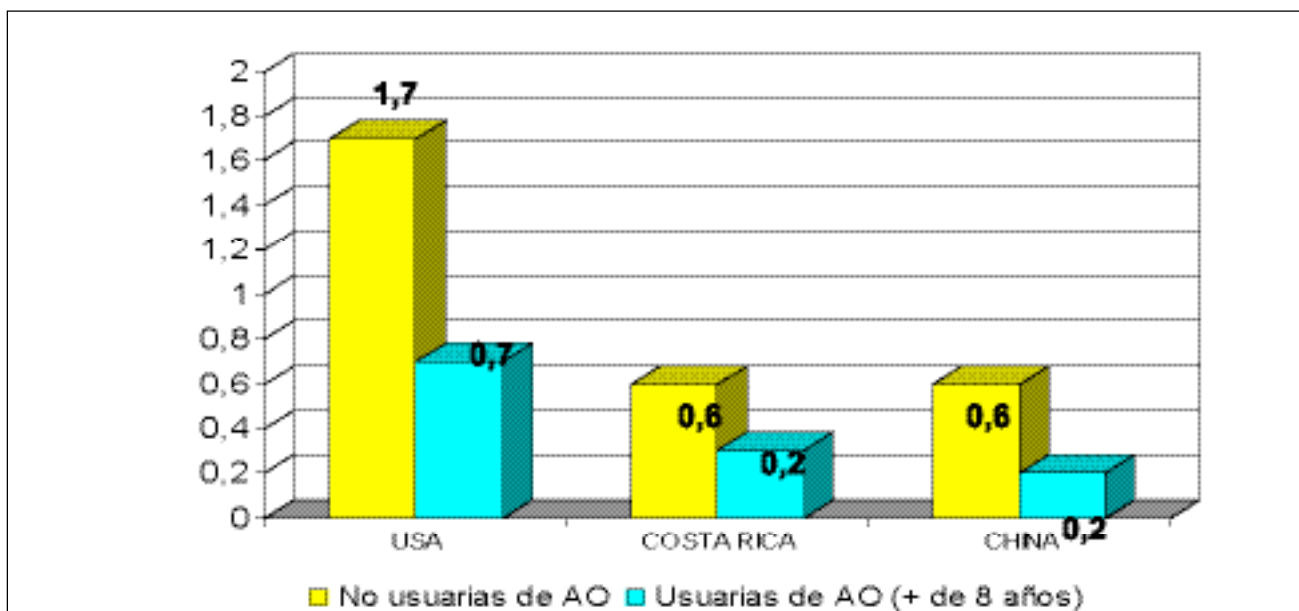
damentalmente, por dolor e infertilidad. En segundo plano quedan las hemorragias uterinas disfuncionales y las manifestaciones clínicas propias de las localizaciones atípicas. El dolor puede manifestarse como dismenorrea (50-91% de las pacientes), dispareunia (25-40%), dolor pélvico crónico y disquecia. Su fisiopatología no está completamente aclarada, pero en determinadas mujeres puede llegar a ser incapacitante con consecuencias directas sobre su personalidad y con sus relaciones laborales y familiares.

Los AO han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de la endometriosis. Meresman y cols (8) han demostrado que la apoptosis en el endometrio está regulada por las hormonas esteroideas, hasta el punto de que está incrementada de forma significativa en mujeres tratadas con AO durante 30 días, respecto de los valores observados antes del tratamiento. Por su parte, diferentes autores (9) han demostrado que los anticonceptivos hormonales son altamente eficaces (75%) en el control del dolor de las mujeres afectadas por esta patología, hasta el punto de que el Royal College of Obstetricians and Gynaecologist considera a los AO como los fármacos de elección en el tratamiento de la endometriosis y una alternativa a la cirugía (10).

Varios estudios han demostrado una reducción del riesgo de padecer tumores benignos del ovario en las usuarias de AO (11-14). Lanes y cols (13) en un estudio

de cohortes realizado con 7462 usuarias encontraron esta reducción del riesgo independientemente de la dosis del estrógeno y de la formulación utilizada. Por su parte, Christensen y cols (14), en un estudio transversal en el que realizó una ecografía transvaginal a 428 mujeres entre 14-45 años, detectó que la prevalencia de quistes de ovario fue menor en las mujeres que utilizaban AO que en las que no empleaban ningún método anticonceptivo o en las que utilizaban dispositivos intrauterinos de cobre. Para estos autores, el riesgo relativo de presentar un quiste ovárico durante el uso de AO fue de 0,22 (IC del 95% 0,13-0,39), en comparación con las mujeres que no los utilizaban, o dicho de otro modo el uso de AO reduce, de forma estadísticamente significativa, el riesgo de presentar quistes de ovario en un 78%. Finalmente, Holt y cols (15) en un estudio de casos y controles encontró una reducción del riesgo, no significativo, de desarrollar tumores benignos no foliculares que incluían cistoadenomas serosos y mucinosos, teratomas y endometriomas (OR 0.79; IC del 95% 0.6-1.05) en las usuarias de AO.

El cáncer de ovario continúa siendo en la actualidad la neoplasia maligna que genera mayor mortalidad en las mujeres, entre otras razones por la gran dificultad que plantea su diagnóstico precoz. De ahí que cualquier factor que contribuya a reducir su riesgo puede tener una importante repercusión socio-sanitaria.



Gráfica 1

Riesgo relativo de cáncer de ovario en diferentes países entre usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales. Modificado de Vessey MP and Painter R (19)

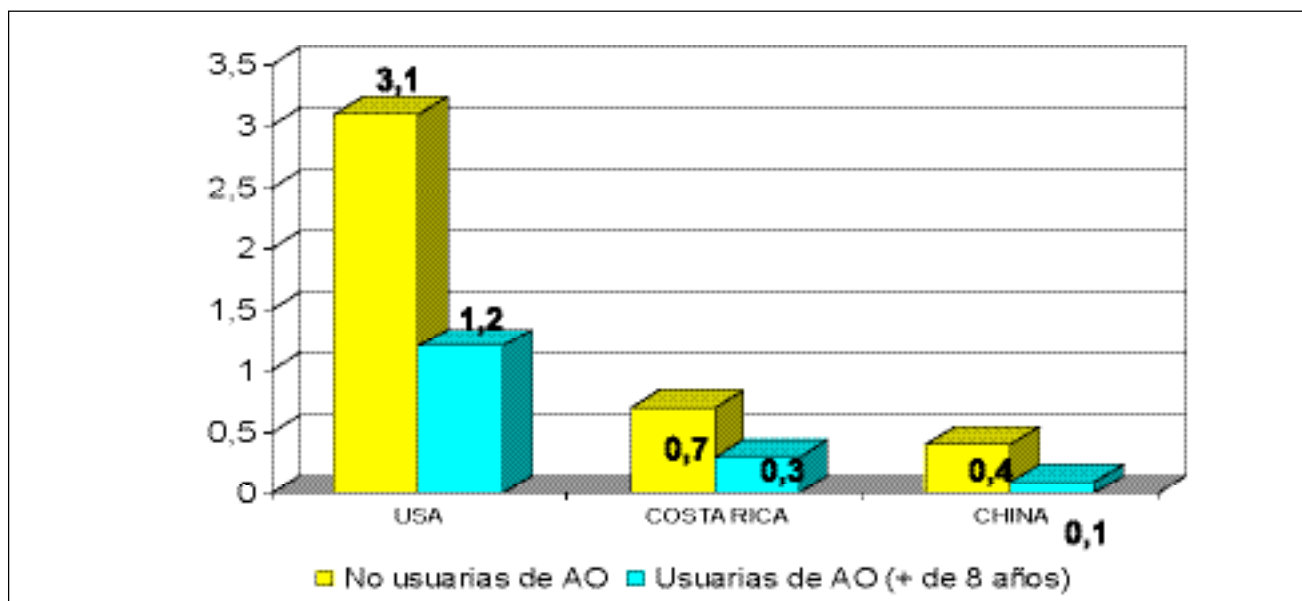
Se han publicado tres importantes estudios de casos y de controles (16-18) que analizan la relación entre los AO y el cáncer de ovario. Todos ellos coinciden en que el riesgo de cáncer de ovario se reduce entre un 40 y un 60% en las usuarias de AO, en que el efecto protector se obtiene precozmente y en que se mantiene durante 10 a 30 años después de la suspensión del tratamiento (9). Por otra parte, Ness y cols (17) afirman que dicha protección es independiente, tanto de la dosis del estrógeno, como del tipo de gestágeno contenido en los AO. En 1995 Vessey y Painter (19) publicaron un estudio de cohortes en el que reclutaron a 17.032 mujeres y comunicaron una reducción, frente a las no usuarias, del 60% del riesgo de presentar un cáncer de ovario en las mujeres que habían utilizado, en alguna ocasión, los AO (Gráfica 1). Por otra parte, detectaron una relación inversamente proporcional entre la duración del uso de los AO y la reducción del riesgo de cáncer de ovario. Finalmente, Whittemore y cols (20) analizaron la influencia del uso de AO en el riesgo de cáncer de ovario de las mujeres portadoras de mutaciones de los genes BRCA 1 o 2, encontrando una reducción del riesgo del 5% por cada año de uso de AO. Estos datos confirman que los AO reducen el riesgo de cáncer de ovario incluso en las mujeres en las que esta neoplasia maligna está incrementada por presentar o bien

antecedentes familiares o mutación de los genes BRCA 1 o 2.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y PATOLOGÍA TUMORAL DEL ÚTERO

Las usuarias de anticonceptivos orales (AO) tienen, entre un 17 y un 30% menos de riesgo de desarrollar miomas uterinos, según que utilicen los anticonceptivos orales 5 o más años. Sin embargo, mucho más importante es su influencia sobre la reducción del riesgo del cáncer del endometrio que fue establecido por Schlesselman (21), en su metanálisis, en una reducción de un 56 % después de 4 años de uso, de un 67 % tras 8 años (Gráfica 2) y de un 72 % a partir de los 12 años. Esta reducción significativa del riesgo, tanto del cáncer de endometrio (RR 0,36; IC del 95 %, 0,14-0,90), como del cáncer de ovario (RR 0,36; IC del 95 %, 0,15-0,83) también fue confirmada por Salazar y cols (22) en la población mejicana. Este efecto protector de los AO sobre el cáncer de endometrio es independiente de las dosis de gestágeno contenidas en los diferentes preparados (23) y persiste durante al menos 20 años después de suspender los anticonceptivos (9,21-23).

Sin lugar a dudas uno de los aspectos más contro-



Gráfica 2

Riesgo relativo de cáncer de endometrio en diferentes países entre usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales. Modificado de Vessey MP and Painter R (19)

vertidos y a nuestro juicio mal interpretados, ha sido la relación existente entre el empleo de AO y el riesgo de cáncer del cervix. A pesar de que hoy está establecido sin la más mínima duda que el factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por el HPV, y en particular los serotipos 16 y 1824, se mantiene todavía la creencia, alimentada por algunos estudios epidemiológicos (25), de que el uso a largo plazo de AO podía contribuir a un aumento del riesgo de cáncer del cervix. Aquella observación hoy sabemos que era atribuible a la existencia de factores de confusión en esos estudios (26) como los hábitos sexuales de las usuarias que no eran tenidos en cuenta al analizar los resultados. A pesar de que algunos autores como Morrison y cols (27), en un estudio prospectivo de cohortes, ajustando la casuística por factores de riesgo, no han encontrado ningún incremento de infecciones genitales en usuarias de AO, en una revisión sistemática publicada en el año 2003 (28) se concluía que, en presencia del virus del papiloma humano (HPV), el uso de la contracepción hormonal, durante más de 10 años, duplica el riesgo de desarrollar un carcinoma invasor del cervix, aunque este riesgo disminuye progresivamente con el tiempo desde la interrupción de su uso (Tabla 2).

Recientemente se ha publicado en Lancet (29) un "re-análisis" que recopila y agrupa información de 24 estudios epidemiológicos obtenida en algo más de 50.000 mujeres para analizar la potencial relación entre el cáncer de cuello uterino y los anticonceptivos orales. Concluye estableciendo que el riesgo relativo de cáncer del cervix se incrementa en las usuarias actuales de píldora con un RR de 1.90 (IC del 95% 1.69-2.13) y desaparece una vez que cesa su empleo, de tal manera que 10 años después vuelven al riesgo de la población no usuaria. La traspolación de estos resultados a la población vendría a representar, según estos autores, que 10 años de uso de AO en las jóve-

nes que actualmente tienen entre 20 y 30 años incrementarían la incidencia de cáncer invasor de cervix, cuando tuvieran 50 años, en 7,3 a 8,3 por mil en los países poco desarrollados y de 3,8 a 4,5 por mil en los países desarrollados. Partiendo de la base de que el cáncer de cervix es causado por el virus del papiloma humano (HPV) Sasieni (30) en el comentario al artículo, publicado en el mismo número de Lancet, intenta explicar estos hallazgos, partiendo de los modelos de experimentación animal, por el posible papel que podrían ejercer las hormonas femeninas (en este caso los AO) en el inicio del desarrollo de un CIN 3 en mujeres con infección persistente del HPV.

En nuestra opinión, la trascendencia y repercusión que podría tener una afirmación de estas características, basada en un reanálisis de estudios epidemiológicos, muchos de ellos muy antiguos y con importantes sesgos exige ser muy cautelosos, especialmente cuando los hallazgos clínicos no coinciden con los resultados epidemiológicos, como es el caso y muy especialmente en un problema como es el cáncer invasor donde si hay tres hechos bien constatados que no concuerdan con los resultados del reanálisis: el primero que el causante directo del cáncer invasor del cervix es el HPV, el segundo que esta infección se adquiere exclusivamente a través de las relaciones sexuales y no por la toma de ningún preparado hormonal y tercero, que esto está en relación directa con los hábitos y comportamientos sexuales de los individuos y, por lo tanto, es independiente del principio activo que contiene el anticonceptivo. Finalmente, el resultado práctico final es que la solución no está en privar de un método anticonceptivo eficaz a las mujeres por un supuesto incremento del riesgo de cáncer de cervix en las usuarias actuales, sino en detectar y tratar adecuadamente a las mujeres que son portadoras del HPV, con lo que atajaríamos de raíz el problema. Mientras no existan estudios de calidad que aclaren

Tabla 2

Relación entre el tiempo de uso de anticonceptivos hormonales la presencia o no de infección por HPV y el riesgo de cáncer invasor del cervix. Modificado de Smith, J y cols (28)

Tiempo de uso AO	Mujeres HPV -RR (IC)	Mujeres HPV + RR (IC)
< de 5 años	0,9 (0,6-1,4)	0,9 (0,7-1,2)
5 a 9 años	0,9 (0,5-1,4)	1,3 (1,0-1,9)
> de 10 años	1,3 (0,9-1,9)	2,5 (1,9-3,9)

definitivamente si existe o no relación entre los AO y el riesgo de cáncer del cérvix nuestra actitud mas coherente debería de ser la de no alarmar innecesariamente a las mujeres, tanto a las usuarias actuales, como a las potenciales, proporcionado información todavía poco contrastada y altamente especulativa.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y CÁNCER DE COLON

La relación entre las hormonas esteroideas y el cáncer de colon ha interesado desde hace años. En una revisión realizada en 1999 por el IARC (9) tres de cuatro estudios de cohortes y en 9 de 11 estudios de casos y controles comunicaron un menor riesgo relativo de cáncer de colon en las mujeres que habían empleado AO que en las no usuarias. Ninguno de los estudios presentó un riesgo relativo por encima de la unidad, y en dos de ellos la protección tenía un carácter estadísticamente significativo.

Fernandez y cols (31) publicaron en el año 2001 un metanálisis que incluyó a todos los estudios epidemiológicos publicados íntegramente en inglés hasta junio de 2000 que incluían información cuantitativa sobre el uso de AO. Los riesgos relativos (RR) agrupados de cáncer colorrectal en las mujeres que habían utilizado alguna vez AO en 8 estudios de casos y controles fue de 0,81 (IC del 95 %: 0,69-0,94), mientras que el cálculo agrupado de los 4 estudios de cohortes fue de 0,84 (IC del 95 %: 0,72-0,97). Finalmente, el RR agrupado de todos los estudios combinados fue de 0,82 (IC del 95 %: 0,74-0,92), sin aparente heterogeneidad. La interpretación de los resultados de este metanálisis fue que los AO reducen significativamente el riesgo de cáncer de colon en torno a un 20%. Aunque no se observó una relación con la duración

del uso de AO, hay algunos indicios de que la aparente protección fue mayor en las mujeres que habían utilizado recientemente los AO (RR = 0,46).

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ORAL Y MORTALIDAD GLOBAL POR CÁNCER

Varios estudios han analizado la mortalidad global causada por cualquier tipo de neoplasia maligna y su relación con los AO. El primero publicado por Beral y cols (32) en 1999, el segundo por Vessey y cols (33) y el último, y mas reciente, el de Hannaford y cols (34). Todos ellos son importantes estudios de cohortes (Tabla 3) realizados por epidemiólogos de prestigio, auspiciados por instituciones independientes como el Royal Collage of General Practitioners y con un período de seguimiento superior a los 20 años. Los tres estudios concluyen de forma contundente en que el empleo de AO no se asocia con ningún incremento del riesgo de cáncer.

Este aspecto, a nuestro juicio, es capital ya que debería de ser el elemento de referencia de los clínicos a la hora de informar a las mujeres sobre los riesgos y los beneficios de la AH y utilizar sin ambages un mensaje contundente y claro: a la luz de las evidencias científicas actuales se puede afirmar que el empleo de AO no incrementa el riesgo global de cáncer en las mujeres que los usan en la actualidad o que van a iniciar su empleo.

Finalmente, y para aproximarse de una forma mas global a los beneficios no contraceptivos de los AO, Ory y cols (35) estimaron que por cada 100.000 mujeres usuarias de la píldora los beneficios no anticonceptivos ahorrarían cada año 872 hospitalizaciones por enfermedades que se evitarían (descritas en los apartados anteriores) (Tabla 4) o en el ingenioso tipo de análisis que realizó Potes (36) para objetivar, de

Tabla 3
Mortalidad global por cáncer relacionada con el uso de anticonceptivos orales.

Autor	Año	Estudio	OR (IC 95%)
Beral, V (32)	1999	RCGP Data Base (25 años de seguimiento)	1,0 (0,9-1,1)
Vessey (33)	2003	Oxford Family Planning Study	0,82 (0,77-1,02)
Hannaford (34)	2007	RCGP Data Base (30 años de seguimiento)	0,88 (0,83-0,94)

Tabla 4

*Hospitalizaciones anuales evitadas en usuarias de píldora
(x 100.000 mujeres/año)35*

Enfermedad evitada	Nº Hospitalizaciones evitadas(x 100.000 mujeres/año)
Enfermedad Mamaria Benigna	235
Quistes de Ovario	35
Menorragias	320
Enfermedad Inflamatoria Pélvica	156
Embarazo Ectópico	117
Cánceres de ovario y endometrio	9

Tabla 5

Expectativas de vida considerando cada ítem como el único riesgo de muerte de una persona (36)

RIESGO	Expectativa de vida en años
Fumar 40 cigarrillos/día	100
Montar en moto 10 h semana	300
Conducir un coche 10 h semana	3.500
Navegar una vez al mes	6.000
Un parto cada año	10.000
Empleo de la píldora (no fumadoras)	63.000

forma comparada los riesgos. Este autor analizó de forma comparativa las expectativas de vida que tendría una mujer si solo tuviera un único riesgo de muerte causado por un agente. Si ese agente fuera únicamente fumar 40 cigarrillos/ día esa mujer viviría 100 años, si fuera montar en moto 10 horas cada semana viviría 300 años y si el único riesgo de muerte solo fuera el uso de la píldora entonces viviría 63000 años (Tabla 5). Esto demuestra como situaciones cotidianas y socialmente aceptadas tienen objetivamente muchos mas riesgos que los que causaría a una mujer sana el empleo de un anticonceptivo hormonal oral.

BIBLIOGRAFÍA

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.:** Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- Million Women Study Collaborators.:** Breast cancer

- and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427
- Rohan TE and Miller AB.:** A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82 : 191-196.
 - Heinemann LAJ, Lewis MA, Kühle-Habich D, Braendle W, Möehner S.:** The risk of breast tumours and lifetime history of oral contraceptive use. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62:566-573.
 - Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, Contessa G, Guinebretiere JM and Le MG.:** Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women. *Eur J Cancer Prev* 1993, 2: 147-154.
 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.:** Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996. 347; 1713-1727.
 - Marchbanks, PA, McDonald, JA, Wilson, HG, Folger,SG., Mandel, MG., Daling, JR, and cols.:** Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 ;346:2025-2032.
 - Meresman GF, Augué L, Barañao RI, Lombarda E, Tesone M and Sueldo C.:** Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fértil Steril* 1994; 77: 1141-1147
 - The ESHRE Capri Workshop Group.:** Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reprod Update* 2005; 11: 513-525
 - The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.:** The investigation and management of endometriosis: Guideline 2000, 24
 - Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPherson K, Westhoff C and Yeates D.:** Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294 :1518-1520.
 - F. Chiaffarino, F. Parazzini, C. La Vecchia, E. Ricci and P.G. Crosignani.:** Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. *Contraception* 1998; 57:11-18.
 - Lanes SF, Birmann B, Walker AM and Singer S.:** Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:956-961.
 - Christensen JT, Boldsen JL and Westergaard JG.:** Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception*. 2002; 66:153-157.
 - Holt VL, Cushing-Haugen KL and Daling JR.:** Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:252-258.
 - The Cancer and Steroid Hormone Study of the**

Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 650-655.

17. **Ness R, Grisso JA, and Klapper J.:** Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptive. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 233-241.
18. **Sanderson, M, Williams M, and Weiss N.:** Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer: Does dose matter? *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 720-726.
19. **Vessey MP and Painter R.:** Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 1340-1342.
20. **Whittemore AS, Balise RR, and Pharoah PD.:** Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer.* 2004; 91:1911-1915.
21. **Schlesselman JJ.:** Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1851-1863.
22. **Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-de los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M.:** Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res.* 1999 ;59:3658-3662.
23. **Voigt LF, Deng Q, Weiss NS.:** Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 1994 ;5:227-233.
24. **Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, y cols.:** The causal relationship between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.
25. **Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, and cols.:** Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
26. **Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. and cols.:** Oral contraceptives and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception.* 2004 ; 69: 347-351.
27. **Morrison CS, Bright P, Wong EL, and cols.:** Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections. *Sex Transm Dis.* 2004;31:561-567.
28. **Smith JS; Green J; Berrington de González A and cols.:** Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-1167.
30. **Sasieni, P.:** Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Comment. Lancet* 2003; 361:1591-1592.
31. **E. Fernandez, C. La Vecchia, A. Balducci, L. Chatenoud, S. Franceschi and E. Negri.:** Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001 ; 84:722-727.
32. **Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S and Reeves G.:** Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year followup of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96 - 100
33. **Vessey M, Painter R and Yeates D.:** Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking *Lancet* 2003; 362: 185-191
34. **Hannaford P, Sivasubramaniam S, Elliott AM, Angus V, Iversen L and Lee AJ.:** Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651-659.
35. **Ory HW, Forrest JD and Lincoln R.:** Making choices: Evaluating the health risks and benefits of birth control methods. 1983. New York. The Alan Guttmacher Institute.
36. **Potts M.:** Birth Control Methods in the United States. *Family Planning Perspectives.* 1988; 20:288-297