

## ¿Los contraceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama?

Unos 60 millones de mujeres, mayoritariamente jóvenes y con buen estado de salud, son usuarias de contraceptivos. La relación entre los beneficios y los riesgos derivados del uso de estos fármacos, prescritos a personas sanas, debe considerarse de forma distinta a la de los medicamentos prescritos a una persona enferma.

Utilizados en tratamientos cortos, los contraceptivos orales (CO) no se asocian a un riesgo elevado de efectos indeseables graves. Lo que más preocupa son los efectos indeseables derivados del uso prolongado, sobre todo los cardiovasculares (hipertensión, tromboembolismo venoso, cardiopatía isquémica, ictus) y las neoplasias.<sup>1</sup>

Poco tiempo después de la introducción de los CO para uso general a principios de los años sesenta, aparecieron las primeras descripciones de efectos indeseables. Las primeras reacciones graves descubiertas eran básicamente embolias pulmonares asociadas al uso de dosis elevadas de estrógenos. Esto condujo a la sustitución de los preparados con dosis elevadas por otros que contenían dosis de estrógenos cada vez más bajas.

Actualmente, tras casi 30 años de amplio uso, se considera que el principal efecto indeseable de estos preparados es el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, en especial enfermedades tromboembólicas, cardiopatía isquémica y accidentes vasculares cerebrales.<sup>2</sup> Este riesgo aumenta con la edad, el hábito tabáquico, la paridad, la obesidad y la clase social baja.<sup>3</sup>

### ¿Qué neoplasias se han asociado al uso de los contraceptivos orales?

Las neoplasias más estudiadas en relación con el uso de los CO son las hormonodependientes: cáncer de cuello de útero, de endometrio, de ovario y de mama. Además se dispone de cierta información sobre el riesgo de neoplasias de hígado y de vías biliares relacionadas con el uso de CO. Recientemente la prensa general se ha hecho eco del riesgo de cáncer de mama, y a éste dedicaremos una buena parte de este artículo.

Se dispone de información fiable obtenida en estudios muy bien diseñados. De estos, el estudio del Royal College of General Practitioners (RCGP) británico<sup>3</sup> y el de la Oxford Family Planning Association<sup>4</sup> han incluido respectivamente 47.000 y 17.000 mujeres estudiadas desde 1968.

La relación entre el uso de contraceptivos orales y el riesgo de padecer alguna de estas neoplasias ha sido analizada en numerosos estudios. Según estos trabajos, los CO aumentarían el riesgo de algunas de estas neoplasias, mientras que protegerían de la aparición de otras.

### Cáncer de cuello de útero

Aunque alguno de los primeros estudios dió resultados negativos, en la actualidad se considera que el uso de contraceptivos orales se asocia a un aumen-

to del riesgo de cáncer de cuello de útero. Un número considerable de estudios de tipo caso-control han descrito esta asociación. En dichos estudios se ha tenido que considerar o excluir el efecto de otros factores de riesgo o de otros determinantes que pudiesen confundir los resultados. Está bien establecido que el cáncer de cuello de útero está relacionado con la infección por papilomavirus y que ésta está en relación con el grado de promiscuidad sexual. Por tanto se han considerado estos factores, junto con la edad de las mujeres en el momento de su primera relación sexual, el número de exámenes citológicos, el uso de métodos contraceptivos de barrera o de cremas espermicidas y otros. En estos estudios se han descrito asociaciones positivas entre el cáncer de cuello de útero y el uso previo de CO. El riesgo aumenta en relación con el tiempo de exposición:<sup>5,6</sup> las usuarias del contraceptivo durante más de 10 años presentan una incidencia 4 veces superior a la de las no usuarias.<sup>7</sup> Según estos datos, debería recomendarse a las usuarias y ex-usuarias de CO la práctica de un examen ginecológico que incluya un estudio citológico como mínimo una vez al año.

## Cáncer de endometrio

Se han publicado como mínimo 11 estudios de casos y controles, de los que 9 han descrito un efecto protector de los CO: el uso de contraceptivos orales durante un año o más se asocia a una disminución de un 40% del riesgo de cáncer de endometrio.<sup>8</sup> Este efecto protector también se ha observado en los dos amplios estudios británicos de cohorte. Este efecto –que es independiente del tipo de preparado utilizado– se manifestaría sobre todo en mujeres nulíparas o con baja paridad, que son precisamente las que tienen un riesgo más elevado de padecer un cáncer de endometrio.<sup>6</sup> Los resultados obtenidos en los dos estudios británicos de cohortes confirman este efecto protector.

## Cáncer de ovario

Se han publicado 12 estudios de casos y controles sobre este cáncer y todos ellos refieren una disminución del riesgo entre las utilizadoras de CO; dicha reducción, según el último de dichos trabajos, se situaría alrededor del 40 %.<sup>9</sup> Igual que sucede con el cáncer de endometrio, el efecto protector de este tipo de preparados se mantiene al

cabo de 15 años de haber abandonado los CO y es independiente del tipo histológico de cáncer de ovario y del tipo de CO. Los resultados de los dos estudios británicos de cohortes confirman este efecto protector.

## Cáncer de hígado

En los países donde se ha realizado la mayoría de los estudios sobre los efectos indeseables de los CO, los tumores hepáticos son muy poco frecuentes en mujeres jóvenes. Por eso ha sido difícil obtener información sobre este aspecto. No obstante, dos estudios británicos sugieren una posible asociación entre el uso prolongado de CO y el carcinoma hepatocelular.<sup>10,11</sup> Esta observación concuerda con datos experimentales que indican que las hormonas esteroideas pueden inducir la formación de tumores hepáticos. Además, desde hace tiempo es conocida la relación entre uso de CO y adenoma benigno de hígado.<sup>12</sup> Dado que el número de casos incluidos en los estudios citados es muy bajo, es necesario seguir estudiando esta posible asociación.

## Cáncer de vías biliares

En relación con estos tumores hay dos estudios con resultados contradictorios. Uno de ellos sugiere una asociación positiva, mientras que en el otro ésta no se observa.<sup>1</sup> Son necesarios más estudios para poder llegar a una conclusión definitiva sobre la seguridad de los CO en relación con estos tumores.

## El cáncer de mama y los CO

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres, seguida muy de cerca por el de pulmón. Esto es debido a su incidencia relativamente elevada y también a su elevada letalidad. Por tanto, si los contraceptivos aumentaran su incidencia, aunque este aumento fuese modesto, la repercusión en términos de salud pública sería importante.

Los estudios que sugieren una posible asociación entre el uso de CO y el riesgo de cáncer de mama son más recientes y el consenso sobre esta cuestión es incipiente.<sup>1</sup>

Los primeros datos, procedentes de estudios publicados entre 1979 y 1983, no pudieron llegar a una conclusión definitiva. Sólo en uno de ellos se evidenció una asociación significativa entre el riesgo de cáncer de mama antes de los 32 años y el uso de CO previo al primer embarazo a término, riesgo que se incrementaba con la duración del uso. Sin embargo, estos estudios incluyeron un reducido número de casos.<sup>1</sup>

A finales de 1983 se publicaron dos estudios adicionales de casos y controles. En uno de ellos se observó que el uso prolongado (5 años o más) antes de los 25 años se asociaba a un incremento del riesgo de esta neoplasia.<sup>13</sup> El otro estudio confirmó estos resultados y calculó un riesgo 4 veces superior entre las usuarias de CO durante 4 años o más antes del primer embarazo.<sup>14</sup>

Los estudios más recientes también sugieren que estos medicamentos aumentan el riesgo de cáncer de mama. Efectivamente, en 1989 se publicaron más estudios de casos y controles que describían un aumento del riesgo en mujeres que habían utilizado CO en edades muy jóvenes y antes del primer embarazo.<sup>15</sup>

En uno de estos estudios incluso se encontró un incremento del riesgo en función de la duración del uso, independientemente de que este se produjera antes o después del primer embarazo.<sup>16</sup> Los resultados también sugerían un riesgo menor asociado a los CO que contienen de 50 µg de estrógeno y a los que sólo contienen progestágeno.

Con todos estos resultados, ¿qué se puede decir sobre el riesgo de cáncer de mama en las usuarias de CO? A pesar de que han debido transcurrir casi 30 años para que se detectara esta asociación, actualmente se coincide en interpretar que este riesgo existe. Se puede decir que las usuarias de contraceptivos orales antes de los 35 años y durante un período prolongado presentan un riesgo superior de cáncer de mama que las no usuarias. Sin embargo este riesgo parece desaparecer después de los 45 años.

A finales de 1989 las autoridades sanitarias de muchos países afirmaban que los datos disponibles no justificaban recomendar ningún cambio en la prescripción de estos fármacos. Sin embargo, al menos en el Reino Unido, el *Committee on Safety of Medicines* ha reconocido la existencia de este riesgo y ha acordado con los fabricantes citarlo en el prospecto de CO.

## Conclusiones

El riesgo de cáncer asociado al uso de cualquier medicamento sólo puede conocerse al cabo de decenas de años de su introducción en terapéutica. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que el uso de CO se asocia a una disminución del riesgo de cánceres de endometrio y de ovario, a un incremento del riesgo de cáncer de cuello de útero y a un incremento —aunque menos pronunciado— del riesgo de cáncer de mama antes de los 35 años (pero no después). Estos efectos estarían relacionados con la duración del uso de los CO. Ya que estos medicamentos se prescriben a mujeres sanas y no para el tratamiento de alguna enfermedad y dado que se dispone de una amplia variedad de métodos contraceptivos alternativos, deben considerarse estos riesgos al decidir qué método se recomienda, sobre todo si éste ha de ser utilizado durante un período prolongado.

## Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Ter CS Vall d'Hebron* 1990; 6: 49-64.
2. Shapiro S. *N Engl J Med* 1986; 315: 450-1.
3. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981; 7: 541-6.
4. Vessey M, Lawless M. En: *Avances en Terapéutica*, vol 13, dir por J Laporte y JR Laporte. Barcelona: Salvat, 1985: 39-51.
5. Mishell DR. *N Engl J Med* 1989; 320: 777-87.
6. Anónimo. *Lancet* 1989; 1: 21-2.
7. Beral V, Hannaford P, Kay C. *Lancet* 1988; 2: 1331-5.
8. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257: 796-800.
9. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1987; 316: 650-5.
10. Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. *Br Med J* 1986; 292: 1355-7.

11. Forman D, Vincent TJ, Doll R. *Br Med J* 1986; 292: 1357-61.
12. Edmonson HA, Henderson B, Benton B. *N Engl J Med* 1976; 294: 470-2.
13. Pike MC, Henderson BE, Kralo MD, et al. *Lancet* 1983; 2: 926-30.
14. McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R. *Lancet* 1983; 2: 1414-5.
15. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 269-80.
16. UK National Case-Control Study Group. *Lancet* 1989; 1: 973-82.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacología es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacología.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacología.