

Contraceptivos orales y riesgo de cáncer

En España más de un millón de mujeres usan contraceptivos orales (CO).¹ De vez en cuando se publican noticias de estudios que implican a estos fármacos en la producción de algún efecto indeseable grave, y a veces de cáncer. En 1990 un número del *Butlletí* trató sobre el riesgo de cáncer asociado al uso de contraceptivos.² Actualmente se dispone de nuevos datos que permiten conocer mejor la magnitud de estos riesgos e identificar a las usuarias con mayor riesgo.

Cáncer de mama

El cáncer de mama constituye la principal causa de cáncer en las mujeres, con una mortalidad en España cercana a 18 por 100.000 personas-año.³ Dada su elevada incidencia y letalidad, cualquier aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama –por modesto que fuera– asociado al uso de CO tendría una repercusión importante en términos de salud pública. Los datos disponibles en 1990 sugerían que las usuarias de CO antes de los 35 años y durante un período prolongado presentaban un riesgo más elevado de cáncer de mama que las no usuarias. Sin embargo, este exceso de riesgo parecía desaparecer a partir de los 45 años.^{2,4}

Actualmente esta percepción ha sido modificada. Los estudios publicados a partir de 1990 sugieren que el riesgo de cáncer de mama es moderadamente elevado sólo en las usuarias actuales, o bien en las mujeres que han abandonado recientemente el uso, y disminuye tras cinco años de haber dejado el contraceptivo.⁵

Recientemente se ha publicado un metanálisis de unos cincuenta estudios de casos y controles que evalúan la relación entre el cáncer de mama y el uso previo de CO.⁶ Esta revisión, que recoge información sobre más de 50.000 mujeres con

esta neoplasia, concluye que las usuarias actuales de CO tienen un 24% más de riesgo de sufrir cáncer de mama que las no usuarias. Este riesgo disminuye al 16% después de uno a cuatro años de haber dejado de usar el contraceptivo, y 10 años después ha desaparecido totalmente. Por otro lado, si se comparan con las mujeres que no han utilizado nunca CO, se observa que las neoplasias diagnosticadas en las mujeres que los han usado son menos avanzadas y suelen ser localizadas en la mama. Dado que la incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, el número de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados entre el momento del inicio del uso de los CO y los 10 años después de haber interrumpido su uso, aumenta con la edad del último uso (véase la tabla 1).

Según este estudio, la edad de inicio de la contracepción hormonal también está relacionada con el riesgo de cáncer de mama. Así, las mujeres que empezaron antes de los 20 años de edad tienen mayor riesgo de que se les diagnostique un cáncer de mama mientras toman el contraceptivo y durante los cinco años posteriores a la interrupción de su uso, en comparación con las que empezaron más tarde. En cuanto a los distintos tipos de preparados, los primeros estudios sugerían un riesgo menor de cáncer de mama asociado a los CO con menos de 50 µg de estrógeno. Los datos disponibles indican que no parece que existan diferencias de riesgo de cáncer de mama según el contenido hormonal de los distintos CO combinados. Tampoco se han observado riesgos diferentes entre el uso continuado y el intermitente. El uso de CO no se asocia a los factores de riesgo conocidos de cáncer de mama, como la historia familiar, la edad de la menarquia, la raza o la nuliparidad.

La causa del incremento de riesgo no se conoce con seguridad. Se ha apuntado la hipótesis de que los CO actuarían como promotores de la

Tabla 1. Incidencia de cáncer de mama en los 10 años después de dejar de tomar contraceptivos orales, según la edad en la que se utilizaron.

Edad en la que se tomaron los contraceptivos (para las usuarias)	casos de cáncer de mama (n/10.000 mujeres)		
	usuarias	no usuarias	exceso de riesgo
De los 16 a los 19 años	4.5	4	0.5
De los 20 a los 24 años	17.5	16	1.5
De los 25 a los 29 años	48.7	44	4.7
De los 30 a los 34 años	110	100	11.1
De los 35 a los 39 años	180	160	21
De los 40 a los 44 años	260	230	32

^a Es evidente que hay otras duraciones de exposición. Las de esta tabla se comentan como ejemplo para hacer ver la influencia de la edad sobre el riesgo y su incremento.

neoplasia más que como carcinógenos por sí mismos. En cuanto al hallazgo que indica que las neoplasias en las utilizadoras son más localizadas, no se sabe si esto se debe a que los contraceptivos producen de hecho neoplasias con menos tendencia a producir metástasis, a que las usuarias de contraceptivos reciben un diagnóstico más precoz porque harían mayor uso de los servicios médicos, o bien a la combinación de ambos factores.

Las implicaciones prácticas de este aumento modesto del riesgo relativo son muy diferentes en las mujeres más jóvenes, en las que la incidencia de cáncer de mama es muy baja, que en las de más de 35 o 40 años (véase la tabla 1). Sin embargo, persisten algunas dudas, como los efectos a largo plazo del uso prolongado de CO antes del primer embarazo, o las consecuencias de los patrones de uso actuales (su uso se inicia en edades más jóvenes, el contenido estrogénico es menor, se utilizan nuevos progestágenos), que sólo se podrán esclarecer con el transcurso de los años. En este sentido, se ha afirmado que «los resultados de esta revisión han colocado una pieza más en su sitio, pero el rompecabezas de la planificación familiar sigue incompleto».⁷

Cáncer de cuello uterino

Diversos estudios de casos y controles publicados hasta 1990 sugerían que el uso de CO incrementaba el riesgo de cáncer de cérvix.^{2,4} El riesgo aumentaba en relación con el tiempo de exposición, de manera que las mujeres que habían utilizado los CO durante más de 10 años presentaban una incidencia cuatro veces más alta que la de las no usuarias. Recientemente se ha observado que el uso de CO durante 6 a 9 años o más se acompaña de un incremento de

hasta tres veces más del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial de grado III, y que las mujeres que los han utilizado durante 2 a 10 años o más tienen una incidencia del doble de carcinoma invasivo (neoplasia que infiltra a más de 5 mm de profundidad) en comparación con la de las no usuarias.⁵

A principios de los años noventa se sabía que el cáncer de cuello uterino estaba relacionado con la infección por papilomavirus, y que ésta estaba en relación con el grado de promiscuidad sexual. Los estudios más recientes sobre esta cuestión, en los que se ha evaluado de manera fiable la presencia de infección por papilomavirus, sugieren que el riesgo de cáncer de cuello uterino es especialmente elevado (hasta en 6 veces) entre las usuarias de CO que además tienen una infección por papilomavirus; el riesgo entre las usuarias sin infección por papilomavirus sería de 2 a 2,5 veces. Se ha sugerido que los estrógenos aumentarían la expresión del virus, a la vez que éste prolongaría el efecto de los estrógenos al favorecer la hidroxilación del estradiol. Además, el uso de CO puede aumentar el riesgo de infección por su cuenta, porque alteraría la respuesta inmunológica y también aumentaría la actividad del virus.⁵

Cáncer de endometrio y de ovario

Era conocido el efecto protector de los contraceptivos orales sobre el **cáncer de endometrio**. Los resultados de los estudios de casos y controles publicados recientemente confirman que el uso de CO se asocia a una disminución del riesgo de cáncer de endometrio de un 50% y que esta protección persiste más allá de 15 años después de la interrupción del uso de CO. Aunque este efecto

Contraceptivos orales y cáncer de mama: resultados del metanálisis

- Las usuarias actuales de CO tienen un 24% más de riesgo de sufrir cáncer de mama que las no usuarias. Este riesgo disminuye al 16% después de uno a cuatro años de haber dejado el CO y desaparece a los 10 años de haber interrumpido el uso.
- Las neoplasias que se diagnostican en las usuarias de CO son menos avanzadas, en comparación con las diagnosticadas en las mujeres que nunca los habían tomado.
- El riesgo relativo de sufrir cáncer de mama es más alto si los contraceptivos se usaron antes de los 20 años, aunque en mujeres jóvenes el riesgo absoluto es más bajo.
- No parece que existan diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre el uso continuo y el uso intermitente de los CO, ni entre los diferentes contraceptivos combinados.
- No se observa asociación entre el uso de CO y los factores de riesgo conocidos de cáncer de mama, como la historia familiar, la edad de la menarquía, la raza y la nuliparidad.

protector se ha atribuido a un incremento relativo de las concentraciones de progestágenos, los resultados de los estudios son contradictorios. Se ha sugerido que la magnitud de la protección puede ser menor en mujeres nulíparas y en las que reciben tratamiento estrogénico de sustitución, pero no se ha observado relación con otros factores de riesgo de cáncer de endometrio.⁵

El **cáncer de ovario** es poco frecuente pero tiene una elevada mortalidad, porque la mayoría de casos se detectan en fases avanzadas. Los datos recientes confirman que las usuarias de CO tienen un riesgo de cáncer de ovario de un 40% menos que las no usuarias y que esta disminución se mantiene al cabo de 15 años de haber abandonado los CO, y es independiente del tipo de preparado.⁵ Aunque se había sugerido que los preparados con bajo contenido estrogénico protegían menos del cáncer de ovario, los datos disponibles no permiten sacar conclusiones definitivas sobre esta cuestión.

Cáncer de hígado y de vías biliares

Los estudios epidemiológicos publicados a finales de los años ochenta sugieren una posible asociación entre el uso prolongado de CO y el carcinoma hepatocelular. En los países menos desarrolla-

dos el virus de la hepatitis B es el factor etiológico más importante del **cáncer de hígado**. En cambio, en los países desarrollados, donde la prevalencia de hepatitis B y de cáncer de hígado en mujeres jóvenes es muy baja, el uso de CO puede ser un factor de riesgo. Sin embargo, el impacto en salud pública es casi nulo, ya que durante las últimas décadas desde que se empezaron a utilizar los CO no se ha observado un incremento de la mortalidad por cáncer de hígado en mujeres jóvenes⁵.

En cuanto al **cáncer de vías biliares**, algunos estudios han sugerido una asociación positiva con el uso de CO y otros no. Estos resultados contradictorios no permiten sacar ninguna conclusión definitiva sobre la seguridad de los CO en relación con este tipo de neoplasia.

Melanoma maligno

Durante los años setenta se había sugerido que el uso de CO se asociaba a un incremento del riesgo de melanoma maligno. En los estudios epidemiológicos posteriores sobre esta cuestión no se observó relación entre ambos ni que el riesgo aumentara con la duración del uso. Recientemente, los datos de nuevos estudios de cohortes y de casos y controles confirman la falta de asociación entre el uso de CO y el melanoma cutáneo maligno.⁵

Contraceptivos orales y otras neoplasias

- El uso prolongado de contraceptivos se asocia a un incremento de los riesgos de **cáncer invasivo de cuello de útero**, sobre todo en mujeres con infección por papilomavirus.
- Las usuarias de CO tienen un riesgo de **cáncer de ovario y de endometrio** cercano a un 40% menos que las no usuarias, y esta disminución se mantiene 15 años después de haber interrumpido su uso.
- En países como el nuestro, donde la prevalencia de la hepatitis B es baja, el uso de CO puede ser un factor de riesgo de **cáncer de hígado**, pero su impacto en salud pública es escaso.
- Los estudios más recientes han confirmado la falta de asociación entre el uso de CO y el riesgo de **melanoma maligno**.

Conclusión

Los estudios publicados en los últimos seis años han modificado algunas de las percepciones iniciales sobre la relación entre el uso de contraceptivos orales y el riesgo de cáncer. El uso de CO se asocia a una disminución persistente del riesgo de cáncer de ovario y de endometrio y a un incremento del riesgo de cáncer de cuello de útero –sobre todo en mujeres con infección por papilomavirus–. También se asocia a un incremento modesto del riesgo de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes, pero este riesgo desaparece al cabo de diez años de haber interrumpido su uso. Dado que en mujeres jóvenes la incidencia del cáncer de mama es baja, este hecho no plantea preocupaciones graves. Sin embargo, el uso de CO a partir de los 30 o 35 años da lugar a un incremento no despreciable del riesgo de cáncer de mama.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butlletí Groc* 1995;8:13-6.
2. Anónimo. *Butlletí Groc* 1990;3:13-6.
3. García Arcal MD, Pollán Santamaría M, López-Abente Ortega G. *Med Clín (Barc)* 1994;102:125-8.
4. La Vecchia C, Franceschi S, Bruzzi P, et al. *Drug Saf* 1990;5:436-46.
5. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. *Drug Saf* 1996;4:260-72.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.
7. Hemminki E. *Br Med J* 1996;313:63-4.

Si no tiene tarjetas a mano

Si no tiene tiempo para rellenarlas

Si no tiene un buzón cerca...

Ahora también puede notificar por teléfono

También puede notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnostique llamando al teléfono **(93) 427.46.46**. También puede utilizar este número si desea hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacologia 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, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Servei Català
de la Salut



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