

¿Anticoncepción o conocimiento de la fertilidad?

Las ventajas de lo natural

Miguel A. Martínez-González y Miguel Delgado-Rodríguez

Extensión del uso de anticonceptivos y mayores tasas de cáncer de mama

Más de 50 millones de mujeres en el mundo utilizan anticoncepción hormonal; de hecho hay estudios que indican que más del 80% de las mujeres en edad fértil en ciertos países anglosajones o escandinavos los han utilizado en algún momento^{1,2}. Los más consumidos son los anticonceptivos combinados (AC) que contienen hormonas femeninas, estrógenos y progestágenos. Sólo el 1% de la contracepción hormonal se basa en preparados sólo de progestágenos, que presentan menor eficacia y otros inconvenientes.

La alta eficacia de los AC, en torno al 99% (con "perfecto" cumplimiento)^{3,4}, su reversibilidad y facilidad de uso explican su extensión masiva. Son responsables de la primera revolución reproductiva mundial. El uso de AC se extendió desde los años 60 y las tasas de fertilidad mundiales descendieron de 5.1 hijos por mujer en 1950 a 3.7 en 1990⁵.

Paralelamente, en los últimos 40 años, también ha crecido mucho la incidencia del cáncer de mama, especialmente en países más desarrollados y en mujeres más jóvenes^{6,7}. El cáncer de mama es el principal cáncer en la mujer. Cada año mueren unas 6000 mujeres en España por este cáncer. La asociación temporal o geográfica entre mayor uso de AC y más cáncer de mama no implica necesariamente una relación causal entre AC y cáncer. No obstante, los argumentos para esa relación se refuerzan si se tienen en cuenta además los resultados de los mejores estudios epidemiológicos^{8**, 9*,10*} y los grandes ensayos clínicos con estas mismas hormonas (aunque de menor potencia, por ser de procedencia animal) en la menopausia^{11**,12-14, 15**,16**,17-21}. La administración de estrógenos aislados (sin progestágenos) en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Si se combinan con progestágenos (como sucede con los AC) se reduce el riesgo de cáncer de endometrio, pero aumenta más el riesgo de cáncer de mama. Varios estudios en modelos animales (roedores, perros, monos) también han hallado que las hormonas contenidas en los AC son carcinógenos.

El riesgo de cáncer de mama es especialmente alto en las mujeres expuestas a AC durante varios años cuando son jóvenes y no han tenido todavía su primer parto^{8,9}. En ellas el tejido mamario no ha desarrollado todavía la diferenciación que ocurre con el primer embarazo a término y resulta más susceptible a la influencia cancerígena de los AC.

Menor riesgo si los estudios epidemiológicos fueron financiados por la industria

El mayor riesgo de cáncer se suma al riesgo cardiovascular (trombosis arterial o venosa). La trombosis venosa se asocia especialmente con los anticonceptivos más recientes (de tercera generación) y puede afectar especialmente a mujeres con factores de riesgo o trombofilia (ver Acepresa del 10-02-2010). Hay ciertas disparidades en los resultados de distintos estudios sobre AC y trombosis venosa^{22**}. Sorprende que uno de los factores que mejor expliquen tales disparidades sea si la industria farmacéutica fue la que los financió^{22**}. Aunque constaten que aumentan el riesgo de trombosis venosa, sistemáticamente tales estudios con financiación de la industria tienden a comunicar menores magnitudes del riesgo. También hay constancia de que la industria ha mantenido en secreto resultados sobre AC y riesgo de trombosis que la desfavorecían, creando así un sesgo de publicación. Los estudios publicados que se incluyen en los metaanálisis (ver Acepresa del 10-02-2010) sólo son, por tanto, una fracción de lo realmente investigado. Se sabe que algo similar ha sucedido con otros fármacos (antagonistas del calcio, antiinflamatorios o antidepresivos)²³.

Depresión, melanoma y enfermedad inflamatoria intestinal

Además del riesgo cardiovascular o de cáncer, existen otros riesgos menos investigados o relativos a enfermedades poco frecuentes. Estudios aislados encuentran mayor riesgo para algo tan frecuente como la depresión²⁴, pero se requiere investigarlo más. También se ha encontrado mayor riesgo de melanoma²⁵, vestibulitis²⁶ o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)²⁷. Las contraindicaciones universalmente admitidas para los AC incluyen: embarazo o su sospecha, hemorragias genitales, antecedentes de enfermedades del corazón o de los vasos sanguíneos (infarto de miocardio, apoplejía, trombosis venosa profunda, flebitis, embolia pulmonar, hipertensión arterial grave, enfermedad coronaria, enfermedad ocular de origen vascular, enfermedades valvulares cardíacas o trastornos del ritmo cardíaco), factores de riesgo de trombosis arterial o venosa, diabetes mellitus, dislipoproteinemia, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal, tumores hepáticos (benignos o malignos), migrañas o tratamiento con anticoagulantes.

Efectos postfertilización

Por otra parte, la industria ha reaccionado frente al riesgo cardiovascular reduciendo las dosis de estrógeno de los AC. Al reducirse la dosis de estrógeno, parte de la eficacia de los AC ha dejado de ser debida mayormente a efectos anovulatorios (las dosis altas de estrógenos impiden la ovulación) y ha pasado a deberse también a efectos antiimplantatorios postfecundación más relacionados con los progestágenos. Los AC anulan el mecanismo fisiológico del ciclo (realmente ya no hay ciclo) e impiden que el endometrio esté preparado para que anide el embrión²⁸⁻²⁹.

Todos los aspectos anteriores, representan motivos científicamente sólidos para replantearse el uso de AC.

Investigación de calidad sobre fertilidad humana

En cambio, los métodos basados en el propio conocimiento de la fertilidad (*Fertility Awareness Based Methods*)³⁰ no presentan estos inconvenientes. Se basan en educar y capacitar para identificar el periodo del ciclo menstrual en que la mujer es fértil. También se les llama Planificación Familiar Natural (PFN). Pueden tener una doble finalidad: buscar un embarazo o evitarlo.

La observación de los signos y síntomas que ocurren de manera natural durante el ciclo menstrual sirve para delimitar los periodos de fertilidad e infertilidad. El periodo de fertilidad viene condicionado por la supervivencia del óvulo (hasta 24 horas) y del espermatozoide (hasta cinco días), por lo que la ventana fértil es aproximadamente de seis días. La producción del óvulo, llamada ovulación, ocurre aproximadamente de 10 a 14 días antes de la siguiente menstruación. Esto es variable según la longitud del ciclo de cada mujer y no basta conocer la duración del ciclo para saber exactamente cuándo ha ocurrido. Eso no es obstáculo, pues existen pruebas sólidas de que las mujeres adecuadamente entrenadas en PFN son capaces de identificar con bastante exactitud su ovulación³⁰⁻³². Es parte del mucho conocimiento adquirido en los últimos 20 años, tras una extensísima tarea de investigación científica, dirigida a valorar empíricamente diversos aspectos de la PFN^{32,33}.

Fertility Awareness Methods, Naprotechnology y sintotérmico

Existen diversos métodos de PFN: Billings (basado en valorar la secreción cervical), método de los dos días, método de los días estándar, método de la temperatura basal, el de *Creighton-Naprotechnology* (<http://www.aafcp.org/> y <http://www.naprotechnology.com/>), dispositivos que determinan niveles hormonales en orina o saliva, o métodos basados en la lactancia materna. El más eficaz para prevenir una concepción y el mejor estudiado científicamente es el método sintotérmico que combina varios indicadores (<http://ccli.org/nfp/>). El

método sintotérmico consiste en el registro sistemático de los cambios en la secreción cervical y la temperatura basal junto con la aplicación de un algoritmo de cálculo de los días fértiles.

Ventajas clínicas y de salud pública

Desde el punto de vista de estricta salud pública, las grandes ventajas de la PFN sobre los métodos anticonceptivos artificiales (hormonales, dispositivos, de barrera, quirúrgicos) son su bajo coste y su inocuidad (eliminan los riesgos de enfermedad cardiovascular, tromboembólica o cáncer). La PFN hace que la mujer sea más consciente del ritmo de su fertilidad, le ayuda a conocer su cuerpo y a compartir ese conocimiento con su marido. Esto facilita que se puedan diagnosticar más precozmente algunos problemas ginecológicos. También implica más al varón y mejora la relación psicológica entre hombre y mujer.

Método sintotérmico con doble chequeo: alta eficacia y efectividad

Con frecuencia se achaca injustamente el inconveniente de que la eficacia de la PFN es baja. No es así. Los médicos que están adecuadamente formados y al día sobre los temas de PFN suelen recomendarla, pues son conscientes de que la eficacia de los métodos actualmente disponibles (sintotérmico con doble chequeo) para evitar el embarazo es superior al 99%. Se habla de *efectividad* cuando se valora en condiciones reales (incluyendo a quienes hacen uso incorrecto del método). Por ejemplo, el método sintotérmico con doble chequeo tiene una efectividad (en condiciones reales) en torno al 97%. En cambio, el preservativo, método más frecuentemente usado en España^{34,35}, tiene una efectividad real que está sólo alrededor del 85%. En cambio, se habla de *eficacia* cuando sólo se valora el método intrínsecamente (asumiendo que siempre sea usado correctamente).

Parece difícilmente comprensible que se desconozca el hecho de que los métodos actuales de PFN tienen una gran eficacia (superior al 99% con cumplimiento perfecto)^{32,33,36}. Este desconocimiento afecta a gran parte de la población general e incluso a los profesionales sanitarios. La ignorancia suele alimentar los prejuicios. No es descartable que cierto escepticismo hacia todo lo que es natural influya en esta percepción equivocada. La tendencia a limitarse a tratamientos farmacológicos, quirúrgicos o a dispositivos tecnológicos rodeados de glamour perjudica a la salud pública. Conduce a postergar lo que es obvio, natural y de eficacia probada.

Existen organizaciones que viven de promover formas artificiales de control de natalidad, especialmente en los países en desarrollo. Tales organizaciones suelen citar los estudios antiguos de PFN (con peor eficacia) y olvidan sistemáticamente los avances recientes. Esto motiva el preguntarse si no se actúa así de manera tendenciosa.

Literatura científica sobre fertilidad

Del mismo modo que sucede con los métodos artificiales, y por los mismos motivos, también faltan ensayos aleatorizados de PFN. No obstante, actualmente existen buenos estudios observacionales, realizados cada vez con mejor calidad científica. Destaca la base de datos alemana (1985-2005) que ha estudiado a 1599 mujeres usuarias de método sintotérmico. Ha valorado más de 30.000 ciclos menstruales³³.

Human Reproduction (Oxford Journals), que se encuentra entre las revistas líderes en su especialidad, publicó en 2007 un magnífico trabajo dirigido por los coordinadores del estudio multicéntrico europeo sobre método sintotérmico con doble chequeo³⁶. El supuesto del que partían los autores es que se debe exigir a los métodos de PFN que sean comparables a métodos no naturales altamente eficaces. Los fallos intrínsecamente atribuibles al método no deben llegar a un 1 embarazo por cada 100 mujeres-año (eficacia > 99%). En su estudio, tal tasa de embarazos intrínseca al método, no por uso incorrecto, resultó ser de 0,4 embarazos por 100 mujeres-año (eficacia: 99,6%). Equivale a un embarazo por cada 3250 ciclos. Si se incluía el uso

incorrecto (variable según el contexto cultural y la motivación de los participantes), la tasa era 1,8 embarazos/100 (efectividad = 98,2%). La continuidad anual de las participantes fue alta (91,8%)³³.

Metodológicamente este estudio tiene muchos puntos fuertes: abundancia de datos, pocas pérdidas en el seguimiento, inclusión en el análisis de la fase de aprendizaje, una recogida exhaustiva de información, incluyendo el comportamiento sexual, y una buena metodología epidemiológica para el análisis de los datos. Su efectividad se compara favorablemente con la encontrada en estudios previos de menor calidad.

Como estableció Pablo VI en la *Humanae Vitae*, cuando existen motivos de entidad para que una pareja decida espaciar o limitar los nacimientos, el recurso a la PFN es perfectamente acorde con la moral católica. Las buenas noticias que ahora trae la ciencia es que también desde el punto de vista sanitario tal recurso es efectivo, sano, natural y accesible a cualquier bolsillo.

Miguel A. Martínez-González

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra

Miguel Delgado-Rodríguez

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén

REFERENCIAS

1. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863-70.
2. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ. Use of Contraception and Use of Family Planning Services in the United States: 1982–2002. *CDC Advance Data (Vital and Health Statistics)* 2004;350:1-46.
3. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965-76.
4. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:1-32.
5. CDC. Achievements in public health, 1900-1999: family planning. *MMWR* 1999;48:1073-80.
6. Ghafoor A, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Thun M. Trends in Breast Cancer by Race and Ethnicity. *CA Cancer J Clin* 2003;53:342-55.
7. I. Jatoi I, Anderson WF, Rao SR, Devesa SS. Breast Cancer Trends Among Black and White Women in the United States. *J Clin. Oncol* 2005;23:7836-41.
8. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.**
Metanálisis de 34 estudios sobre contraceptivos y cáncer de mama, publicados a partir de 1980. El riesgo de cáncer de mama premenopáusico aumentaba significativamente (un 19%), especialmente si se habían usado los contraceptivos 4 o más años antes del primer embarazo a término (incremento del 52% del riesgo).
9. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M, Rodriguez-Contreras R, López Gigosos R, Gálvez Vargas R. Oral contraceptives and breast cancer. A meta-analysis. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1991;39:165-81.*
En este metaanálisis de anticonceptivos y cáncer de mama realizado por un grupo español se incluyeron 39 estudios originales que se consideraron razonablemente exentos de sesgos. Se observó un riesgo relativo (RR) significativamente más alto para la expuestas a anticonceptivos: RR 1.06 (IC 95%: 1.02-1.10). El RR era superior (1.14) para el cáncer de mama premenopáusico. En este cáncer, los RRs más altos se observaron en las mujeres que habían usado más precozmente los contraceptivos con una tendencia dosis-respuesta linealmente significativa: RR=1.25 (1.10-1.44) para usuarias antes de los 25 años, y 1.17 (1.06-1.30) para usuarias antes del primer parto a término. Se concluyó que los contraceptivos orales pueden ser un factor de riesgo para el cáncer de mama premenopáusico.
10. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.*
11. Writing group from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.**
Primeros resultados del ensayo aleatorizado más importante sobre terapia combinada con estrógenos (0,625 mg/d de estrógenos equinos combinados) y progestágenos (2,5 mg/d de medroxipogestrona) en 16608 mujeres sanas postmenopáusicas, 8506 fueron asignadas al azar a hormonas y 8102 a placebo. Después de una media de 5,2 años de seguimiento el ensayo se detuvo por un exceso significativo de cáncer de mama (26% más) en las asignadas a hormonas. En las asignadas a hormonas también fue superior el riesgo de accidentes cerebrovasculares (41% más), de infarto de miocardio (29% más) y embolias pulmonares (112% más). En cambio fue menor el riesgo de fracturas de cadera (34% menos), cáncer colorectal (37% menos) y cáncer de endometrio (17% menos).
 12. Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684-91.
 13. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
Uniendo los resultados del ensayo más importante (Women's Health Initiative) a otros datos observacionales, se valora la hipótesis de si el haber iniciado el uso de hormonas justamente al entrar en la menopausia puede modificar su efecto. Se confirma que las hormonas incrementan el riesgo de cáncer de mama y se encuentra además que este riesgo de cáncer de mama es significativamente superior en quienes inician el uso de hormonas coincidiendo con el inicio de la menopausia. También fue superior la incidencia de cáncer total.
 14. Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits--The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:24-8.
 15. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-87. **
Los resultados del ensayo Women's Health Initiative llevaron a que a partir de 2003 casi no se usasen ya las hormonas en la menopausia. El presente análisis coincide con la tendencia general de la incidencia de cáncer de mama observada en EE.UU. Al dejar de usarse las hormonas en la menopausia, desciende enseguida el riesgo de cáncer de mama.
 16. Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2337-43. **
Las mujeres con enfermedad benigna proliferativa de la mama son más propensas a desarrollar cáncer de mama. Las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona contenidas tanto en anticonceptivos como en la terapia sustitutiva de la menopausia) ejercen efectos proliferativos sobre el epitelio mamario, lo que explicaría el mayor riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estas hormonas en la menopausia. En el ensayo Women's Health Initiative se observaron 178 casos incidentes de enfermedad benigna proliferativa de la mama en las que fueron asignadas al azar a estrógenos y progestágenos mientras que sólo se observaron 99 casos en el grupo asignado a placebo. El uso de hormonas se asoció con un incremento del 74% en el riesgo de enfermedad benigna proliferativa de la mama.
 17. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45.
 18. Mastorakos G, Sakkas EG, Xydakis AM, Creatsas G. Pitfalls of the WHIs: Women's Health Initiative. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:331-40.
 19. Zhang SM, Manson JE, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Use of oral conjugated estrogen alone and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2007;165:524-9.
Se trata de un estudio que es sólo observacional y centrado en mujeres en las que la sustitución hormonal en la menopausia consistió sólo en estrógenos (es decir no recibieron la combinación con progestágenos). La elevación del riesgo de cáncer de mama (un 11%) no fue significativa.
 20. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15.
 21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

Se trata de otra rama del ensayo Women's Health Initiative que sólo seleccionó a mujeres (10.739) a las que por diferentes razones médicas se les había extirpado previamente el útero. Al no tener útero, no estaban expuestas al mayor riesgo de cáncer de endometrio que se observa cuando se dan estrógenos solos sin compensarlos con progestágenos. Fueron asignadas al azar a recibir estrógenos solos o placebo. Hubo una reducción del riesgo de cáncer de mama, pero que no llegó a ser significativa. De todos modos, el balance de otros riesgos (sobre todo accidentes cerebrovasculares) llevó a los autores a concluir desaconsejando la sustitución hormonal con estrógenos en mujeres que estén en esta situación.

22. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.**
Metaanálisis que compara específicamente los contraceptivos recientes (de tercera generación) frente a los de segunda generación. Encuentra mayor riesgo de tromboembolismo venoso (1.7 veces más) con los más recientes (tercera generación). Llama la atención que el efecto adverso queda más claro en los estudios que no fueron financiados por la industria farmacéutica. Es decir, una de las principales razones para explicar la heterogeneidad de los estudios analizados es su fuente de financiación. Se denuncia que la industria ocultó resultados de estudios sobre contraceptivos que no los favorecían.
23. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
24. Kulkarni J. Depression as a side effect of the contraceptive pill. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:371-4.
25. Koomen ER, Joosse A, Herings RM, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijsten T. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case-control study. *Ann Oncol* 2009;20:358-64.
26. Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Morin C, Blanchette C. Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:254-61.
27. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-400.
28. Stanford JB, Larimore W. Informed consent for postfertilization effects of hormonal and surgical forms of birth control for women. *Arch Fam Med.* 2000;9:690-1.
29. de Irala J, Lopez del Burgo C, Lopez de Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health* 2007;7:10.
30. Pallone SR, Bergus GR. Fertility awareness-based methods: another option for family planning. *J Am Board Fam Med* 2009;22:147-57.
31. Lynch CD, Jackson LW, Buck Louis GM. Estimation of the day-specific probabilities of conception: current state of the knowledge and the relevance for epidemiological research. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20 Suppl 1:3-12.
32. Pyper CM. Fertility awareness and natural family planning. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997;2:131-46.
33. Frank-Herrmann P, Gnoth C, Baur S, Strowitzki T, Freundl G. Determination of the fertile window: reproductive competence of women--European cycle databases. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:305-12.
34. Martín TC. Contraceptive use patterns among Spanish single youth. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10:219-28.
35. Lete I, Dueñas JL, Martínez-Salmeán J, et al. Contraceptive practices and trends in Spain: 1997-2003. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:73-5.
36. Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, Jenetzky E, Strowitzki T, Freundl G. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study. *Hum Reprod* 2007;22:1310-9.