

¿Anticoncepción o conocimiento de la fertilidad?

Los riesgos de la píldora

Miguel A. Martínez-González y Miguel Delgado-Rodríguez

Hace 50 años se autorizó en Estados Unidos la venta al público del primer anticonceptivo oral a base de hormonas¹. Desde entonces, millones de mujeres han usado la píldora^{2**}, y se han podido conocer cada vez mejor sus efectos secundarios. Los estudios disponibles prueban que tiene riesgos importantes, como mostramos aquí. En cambio, los modernos métodos naturales para diagnosticar y regular la fertilidad son seguros y fiables, tema al que dedicaremos un próximo artículo.

Inicialmente, los anticonceptivos combinados (AC) que contienen hormonas femeninas (estrógenos y progestágenos) suscitaron miedos porque aumentaban el riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, trombosis cerebral). Esto llevó a reducir progresivamente las dosis de estrógeno³. Se pensaba que el estrógeno era el único responsable. Así, surgieron sucesivamente AC de primera, segunda y tercera generación. Además se introdujeron nuevas moléculas de progestágenos⁴⁻⁶.

Durante un tiempo se admitió que los AC más recientes ya no incrementaban el riesgo cardiovascular. Por desgracia a mediados de los 90 se supo que eran precisamente los AC de tercera generación (Minulet, Gynovin, Microdiol, Meliane, Melodene, Gestinyl) los asociados a mayor riesgo de trombosis, pero no de tipo arterial sino *venosa*^{2**,7,8**,9,10*-13}. Esto es importante, porque en mujeres menores de 40 años la trombosis venosa (en las venas de las extremidades o en la vena pulmonar, que puede ser mortal) es unas 5 veces más frecuente que la arterial (que puede producir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Actualmente está claro que todos los AC aumentan el riesgo de trombosis venosa. El riesgo absoluto es de por sí muy bajo en mujeres jóvenes y sanas. Por eso, en ellas son excepcionales los casos atribuibles a AC, aunque el efecto adverso cardiovascular puede ser más importante en fumadoras, obesas, hipertensas, diabéticas o mujeres con migraña.

Los riesgos de trombosis venosa periférica, embolia pulmonar o trombosis venosa cerebral asociados a AC se incrementan mucho si la mujer tiene propensión a la trombosis (trombofilia). Esto ocurre en mujeres con mutación del factor V de Leiden de la coagulación (aproximadamente el 4% de las mujeres), o con otras trombofilias, que incluyen la deficiencia de antitrombina, de proteína C, de proteína S, la resistencia a proteína C activada, mutación del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia o anticuerpos antifosfolípidos^{2**,7,8**,9,10*-13,14**,15}. Como no se hace una detección sistemática de estas alteraciones, no es fácil saber si una mujer que empieza a usar AC pertenecerá o no a alguno de estos grupos con propensión a trombosis.

Mayor riesgo de cáncer de mama

Además de los efectos adversos cardiovasculares de los AC, surgieron dudas acerca de su papel cancerígeno. La International Agency for Research on Cancer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificaron ya en 1999 a los AC como carcinógenos demostrados¹⁶⁻¹⁷. Se argumenta en su defensa que el mayor riesgo de cáncer de mama observado en algunos estudios se compensa con un *menor* riesgo de cáncer de ovario o endometrio. La realidad es que el cáncer de mama es muy frecuente y los otros son mucho más raros, por lo que al proteger de lo raro y perjudicar en lo frecuente, su saldo es desfavorable.

No todos los estudios epidemiológicos han hallado un mayor riesgo de cáncer de mama en las consumidoras de AC. Tales estudios (casi todos ellos de casos y controles) comparan el

uso de AC entre casos (mujeres con cáncer) y controles (mujeres sin cáncer). Estos diseños de casos y controles son propensos a errores de diversos tipos que pueden invalidar los resultados, por lo que no siempre se pueden considerar como prueba de una relación verdaderamente causal^{18**,19-20}.

Se podría salir de dudas si se hiciesen ensayos clínicos con asignación aleatoria de los AC. En este tipo de estudios, el azar distribuye a las mujeres que tomarán o no los AC y por la ley de probabilidad ambos grupos serán iguales en todo menos en que unas consumen AC²¹⁻²². Es un diseño muy robusto, pero requeriría seguimientos prolongados y la necesidad de incluir a decenas de miles de mujeres, ya que el cáncer de mama en mujeres menores de 50 años se presenta con una frecuencia de 1 caso por 10.000 mujeres y año. Por eso se consideró que no era factible este tipo de diseño.

Un ensayo concluyente

Sin embargo, a partir de la menopausia la frecuencia de este cáncer aumenta mucho y ha existido por parte de muchos profesionales la tendencia a reemplazar el descenso hormonal de la mujer con hormonas similares a las utilizadas en los AC. De hecho, a principios de los años 90, las hormonas sustitutivas en la menopausia eran el tratamiento farmacológico que más se prescribía en Estados Unidos²³. Resultaba, por tanto, más factible realizar un ensayo clínico con asignación al azar para este tratamiento.

Hasta el año 2002 no se dispuso de los resultados del ensayo más importante (*Women's Health Initiative*)^{24**}. Se estudiaron más de 16.000 mujeres, la mitad recibieron hormonas y la otra mitad no. Tuvo que detenerse el ensayo al observar un riesgo de cáncer de mama significativamente superior en quienes tomaban las hormonas. El riesgo de cáncer de mama fue un 26% superior con las hormonas que con placebo. Las hormonas también presentaron mayor riesgo de infarto de miocardio (un 29% más), trombosis cerebral (41% más) y embolia pulmonar (113% más). En cambio, fue menor el riesgo de fracturas osteoporóticas (reducción del 24%) y cáncer colorrectal (reducción del 37%). El saldo global fue claramente negativo e hizo cambiar radicalmente la práctica clínica. Hoy día el criterio médico mayoritario es prescindir de hormonas sustitutivas en la menopausia²⁵.

Téngase en cuenta que la potencia de los estrógenos postmenopáusicos como tratamiento sustitutivo es unas 6 veces menor que la de los AC^{2**}.

Saldo negativo

Parece bastante lógico pensar que una exposición prolongada a AC que contienen estrógenos elevará el riesgo de cáncer de mama. Las hormonas probablemente son promotoras y no inductoras del cáncer¹⁶. Es bien conocido que una mayor exposición a estrógenos se acompaña de mayor riesgo^{25,26}. Así, las mujeres con menarquia precoz y menopausia tardía, que pasan más tiempo sometidas a influencia estrogénica, presentan mayores tasas de cáncer de mama^{26,27}. También es llamativa la observación sistemática de mayores tasas de este cáncer a medida que se extiende en un país el uso de AC^{28,29}. Los resultados de ensayos hormonales en la menopausia también apoyan que los AC favorecerán que se produzca cáncer de mama^{24**,25}. Los AC incrementan además el riesgo de cáncer de cuello de útero^{25,30}.

Por otra parte, no hay ninguna duda que los AC reducen el riesgo de cáncer de ovario y también hay pruebas de que pueden reducir el de endometrio²⁵. Hay que resaltar que estos dos cánceres son más raros que el de mama. Una *posible* protección débil frente al riesgo de cáncer de colon (también menos frecuente que el de mama) no puede excluirse, pero hacen falta mejores estudios. El saldo global es pues desfavorable. De hecho, una nueva valoración de la OMS en 2005 confirmó la clasificación de los AC como carcinógenos demostrados¹⁷.

Cáncer y trastornos vasculares

Se ha escrito mucho sobre los anticonceptivos y sus efectos en la salud de la mujer. La mejor perspectiva científica se obtiene al repasar los metaanálisis que han aparecido sobre el consumo de AC, ya que no es bueno guiarse por un solo estudio. Un metaanálisis integra todos los estudios realizados sobre un mismo tema³¹. Al final se obtiene una medida combinada del efecto que se llama riesgo relativo (RR). El RR es el número de veces que es más probable que se produzca una enfermedad en las consumidoras de AC comparadas con las no consumidoras²¹. Un RR superior a la unidad indica que las consumidoras tienen mayor riesgo. Por ejemplo, si $RR = 1.5$, se interpretará que quienes usaban anticonceptivos tenían un 50% más de riesgo de desarrollar la enfermedad. En cambio, un RR inferior a la unidad indica protección. Así, un $RR = 0.7$, indicará que los anticonceptivos reducen el riesgo en un 30%.

En la tabla se comparan los RR encontrados en los distintos metaanálisis. Cada uno incluye y resume entre 5 y 15 estudios. Para valorar si la enfermedad es frecuente o rara, se presenta también un valor aproximado sobre cuál es la frecuencia media con que una mujer desarrollará la enfermedad alguna vez en la vida. Se aprecia que los AC elevan el riesgo de enfermedades frecuentes. Las pocas que se asocian a menor riesgo son más raras.

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre enfermedades frecuentes.

Enfermedades frecuentes	Frecuencia (riesgo medio alguna vez en la vida)	Metaanálisis	RR (IC 95%) ^a	Comentarios
Hipertensión arterial	50-60%	-	1.8 (1.5-2.3) ^b	Sólo mientras se consumen, el riesgo baja al dejarlos
Infarto de miocardio	25-30%	J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863	1.8 (1.4-2.4)	Sólo se consideraron anticonceptivos recientes con <i>baja</i> dosis de estrógeno ^c
Accidente cerebrovascular	15-20%	J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863	2.1 (2.6-2.9)	Sólo se consideraron anticonceptivos recientes con <i>baja</i> dosis de estrógeno
Accidente cerebrovascular	15-20%	JAMA 2000;284:72	2.8 (2.2-3.4)	Estrógenos tanto a dosis bajas como altas (mientras se usaban)
Cáncer de mama	10-12%	Mayo Clin Proc 2006;81:1290	1.2 (1.1-1.3)	El riesgo es mayor si se usan antes del primer embarazo a término
Tromboembolismo venoso	5-10%	Thromb Haemost 2005;94:17-25	3.1 (2.2-6.4)	Cualquier anticonceptivo hormonal
Tromboembolismo venoso	5-10%	BMJ 2001;323:1	1.7 (1.4-2.0)	Anticonceptivos de 3 ^a generación comparados con los de 2 ^a generación ^d
Cáncer colorrectal	5-10%	Hum Reprod Update 2009;15:489	0.8 (0.7-1.0)	Se encontró protección débil, el límite superior de confianza fue 0.97

Enfermedades poco frecuentes	Frecuencia (riesgo medio alguna vez en la vida)	Metaanálisis	RR (IC 95%)	Comentarios
Cáncer endometrial	2-3%	Obstet Gynecol 1995;85:793	0.3 a 0.5 ^e	Cuanto más años de exposición, menor riesgo
Cáncer de ovario	1-2%	Lancet 2008;371:303	0.7 (0.7-0.8)	La reducción del riesgo persistía también a largo plazo
Cáncer de cérvix	<1%	Lancet 2002;359:1085	2.8 (1.5-5.4)	Si se usaron durante ≥10 años, el RR = 4.0 (2.1-8.0)
Cáncer de hígado	<1%	J Hepatol 2007;47:506	1.6 (1.0-2.5)	Al excluir el estudio MILTS (financiado por Schering) RR = 1.7 (1.1-2.6)

^a IC 95%: intervalo de confianza al 95%. El intervalo de confianza proporciona un rango de valores creíbles para el RR. Si en ese rango se incluye el 1, puede decirse que las diferencias no son significativas. Los valores de RR e IC 95% se han redondeado a un sólo decimal en aras de la brevedad.

^b Circulation 1996;94:483 (cohorte de las enfermeras)

^c Está asumido universalmente que cuanto más dosis de estrógeno tiene un anticonceptivo, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular presenta. Este metaanálisis *sólo* incluyó anticonceptivos con *baja* dosis de estrógeno y encontró mayor riesgo. Por lo tanto, no tiene fundamento científico la creencia en que los anticonceptivos con baja dosis de estrógeno no aumentan el riesgo cardiovascular.

^d Paradójicamente hay quienes siguen manteniendo la creencia de que los anticonceptivos más modernos tienen menor riesgo de trombosis venosa, cuando precisamente lo que demostró este metaanálisis es que los anticonceptivos más recientes tenían *mayor* riesgo.

^e Es un metaanálisis más antiguo y no ofrece intervalos de confianza para el RR.

La alternativa sin riesgos

Muchas veces se ha aducido que, aunque los AC tengan todos estos efectos adversos, representarían un beneficio neto para la salud de la mujer porque previenen un embarazo que podría empeorar su salud o que simplemente no se desea, muchas veces por motivos muy razonables. La disyuntiva no es elegir entre AC o embarazo. Es preciso preguntarse antes si no hay otras opciones.

Esto lleva a pensar en algo más natural. De hecho, los AC representan una intervención dirigida intencional y primariamente a impedir una función sana del cuerpo. En cambio, los métodos basados en el conocimiento de la fertilidad (*Fertility Awareness Based*)³² se dirigen a educar y capacitar para identificar el periodo del ciclo menstrual en que la mujer es fértil. En las evaluaciones más recientes de algunos de estos métodos (sintotérmico con doble chequeo) se ha demostrado que tienen alta efectividad (en condiciones reales, no sólo ideales) equiparable a la de los AC³³, como veremos en otro artículo.

Referencias

1. Marks L. *Sexual Chemistry. A history of the contraceptive pill*. New Haven: Yale University Press, 2001.
Lara Marks presenta en esta monografía los orígenes científicos de la píldora contraceptiva y los pasos que la precedieron a principios del siglo XX. Se pregunta porqué la píldora tardó tanto en desarrollarse y porqué no acabó siendo la panacea social que sus inventores pretendían que fuese. Se revisan los diversos problemas que la píldora contraceptiva ha suscitado incluyendo la inaceptabilidad para los católicos que quieran ser fieles a la Iglesia, el rechazo en algunos países como la India y Japón, su excesivo coste para las mujeres de países pobres y los riesgos de enfermedad cardiovascular que conlleva. Paradójicamente, Marks defiende un potencial papel preventivo para el cáncer, pasando por alto los metanálisis que aquí citamos o los resultados de ensayos de la envergadura del Women's Health Initiative (ref. 24).
2. 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.**
Se afrontan conjuntamente los riesgos de trombosis venosa de contraceptivos orales y terapia hormonal en la menopausia. Es una revisión sistemática no cuantitativa con enfoque es más clínico que epidemiológico. A pesar de no integrar cuantitativamente los resultados, el trabajo es exhaustivo y presenta una metodología rigurosa y reproducible. Revisa 46 estudios epidemiológicos originales de contraceptivos orales y riesgo de tromboembolismo venoso, la mayoría son de casos y controles. Los RR oscilan entre 2 y 6. La consistencia es alta. Los contraceptivos de tercera generación presentan mayor riesgo que los de segunda. El riesgo aumenta exponencialmente si la mujer padece trombofilia.
3. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med* 2003;3:69-84.
4. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:547-53.
5. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:1-32.
6. Spencer AL, Bonnema R, McNamara MC. Helping women choose appropriate hormonal contraception: update on risks, benefits, and indications. *Am J Med* 2009;122:497-506.
Es una revisión algo informal y narrativa, con poca atención a los aspectos cuantitativos del riesgo. Comete algunos errores, especialmente en lo referente a cáncer, pues no tiene en cuenta los metaanálisis cuantitativos previos ni los ensayos con hormonas en la menopausia. No obstante puede resultar útil para conocer los preparados actuales.
7. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.
Revisión sistemática con metaanálisis cuantitativo que integra 9 estudios. El objetivo es valorar específicamente el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres con alteraciones de la coagulación que consumen contraceptivos o terapia hormonal en la menopausia. Se identificaron 201 estudios, pero sólo 9 de ellos cumplían los criterios de inclusión. En mujeres con la mutación del Factor V Leiden se multiplicaba por 15.6 veces el riesgo de tromboembolismo venoso si usaban contraceptivos y por 13.2 veces si usaban hormonas en la menopausia.
8. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. **Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis.** *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.**

- Revisión narrativa clásica abundantemente citada en la literatura. Se analizan con detalle los mecanismos moleculares que explican el riesgo tromboembólico asociado a contraceptivos combinados. Se deja claro que la evidencia disponible cuestiona el mito ingenuo de que al reducir la dosis de estrógeno, desaparecerán los problemas cardiovasculares.
9. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
 Estudio pionero de casos y controles que identificó la interacción entre la mutación del factor V Leiden y los contraceptivos orales en el riesgo de tromboembolismo venoso.
 10. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.*
 Estudio reciente de casos y controles que permite, por su gran tamaño, individualizar con precisión los riesgos de tromboembolismo venoso específicamente asociados a cada progestágeno. En conjunto, los contraceptivos recientes multiplicaban el riesgo por 5. Los progestágenos con mayor riesgo fueron Desogestrel (Marvelon®, Organon; Cerazette®, Organon), Ciproterona (Diane®, Bayer-Schering) y Drospirenona (Yasmin®, Bayer-Schering) con riesgos relativos en torno a 6-7. Para el Levonorgestrel (Neogynon®, Bayer-Schering Microvlar®, Bayer-Schering) el riesgo relativo fue de 3.6. Los riesgos relativos fueron mucho mayores en los primeros meses de uso, llegando a ser superiores a 12 para los tres primeros meses de uso.
 11. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
 12. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:201-10.
 13. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:112-23.
 14. 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.
 15. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-73.
 16. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 72, hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. Lyon: IARC, 1999.
 17. Coglianò V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncology* 2005; 6:552-553.
 El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama se eleva en las usuarias comparadas con las que nunca los usaron. A los 10 años de dejar de usarlos, el incremento de riesgo revierte a niveles similares a los de nunca usuarias. Las biopsias obtenidas en mujeres que participaron en ensayos muestran que el uso de contraceptivos incrementa la proliferación de las células epiteliales mamarias.
 18. 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).
 19. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M, Rodríguez-Contreras R, López Gigosos R, Gálvez Vargas R. Oral contraceptives and breast cancer. A meta-analysis. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1991;39:165-81.
 20. 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.
 21. De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M (eds.). *Epidemiología aplicada*. 2ª ed. Barcelona: Ariel, 2008.

22. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin Fajardo FJ (eds.). Bioestadística amigable (2ª ed.). Madrid: Díaz de Santos, 2006.
23. Herrington DM. Hormone replacement therapy and heart disease. Replacing dogma with data. *Circulation* 2003;107:2-4.
24. **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 medroxipogesterona) 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).
25. US Preventive Services Task Force. Hormone replacement therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women.
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfpmho.htm> consultado el 30-01-2010
26. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.

Revisión narrativa extensa sobre la relación entre exposición a estrógenos y cáncer de mama que se ha reconocido desde que, hace más de 100 años, George Beatson demostró que la extirpación bilateral de los ovarios resultaba en la remisión de un cáncer de mama en una mujer premenopáusica.
28. Colditz G. Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:768-72.
29. McMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int. J. Cancer* 2006;118:2373-78 .
30. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.

El uso de contraceptivos durante 5-9 años multiplicaba por 2.82 veces el riesgo. Si se habían usado 10 o más años, este factor subía a 4.03.
31. Delgado-Rodríguez M. Systematic reviews of meta-analyses: applications and limitations. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:90-2.
32. Pallone SR, Bergus GR. Fertility Awareness-Based Methods: another option for family planning. *J Am Board Fam Med* 2009;22:147-57.
33. 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.