



UNIVERSITAT
JAUME·I

Anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer

Revisión Sistemática

Memoria presentada para optar al título de Graduada en Enfermería
de la Universitat Jaume I presentada por Laura Montes García en el
curso académico 2021/2022

Este trabajo ha sido realizado bajo la tutela de Ana Folch Ayora

Solicitud del alumno/a para el depósito y defensa del TFG

Yo, Laura Montes García, con NIF 20908541T, alumna de cuarto curso del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, expongo que durante el curso académico **2021/2022**.

- He superado al menos 168 créditos ECTS de la titulación
- Cuento con la evaluación favorable del proceso de elaboración de mi TFG.

Por estos motivos, solicito poder depositar y defender mi TFG titulado Anticonceptivos orales y el riesgo del cáncer. Revisión Sistemática. Tutelado por la profesora Ana Folch Ayora, defendido en lengua castellana, en el período de **31 de mayo, 2022**.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Montes García', with a large, stylized flourish above the name.

Firmado: Laura Montes García

Castellón de la Plana, 17 de mayo de 2022

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora del TFG, su dedicación y paciencia, prestándome ayuda cuando la he necesitado.

A la Facultad de Ciencias de la Salud de Castellón, que fuimos mi promoción los afortunados a la hora de disfrutar por primera vez de la nueva Facultad, por haber sido mi segundo hogar, por la gente que he conocido aquí estos años y por todo el profesorado y profesionales sanitarios, que me han aportado todos los conocimientos necesarios para poder ser enfermera.

Transmitir mi más sincero agradecimiento a los pacientes, pilar fundamental de mi profesión, que han confiado en mí siendo de prácticas, y me han motivado a seguir con mensajes y gestos que nunca se olvidan.

A todos mis amigos, en especial a Lorena y Tamara, por estar siempre durante estos años y por formarme como persona. Sé que la combinación de Trabajo de Fin de Grado, prácticas y pandemia de COVID-19 no es fácil de aguantar.

Quiero agradecerles a mi madre y a mi hermano todo su esfuerzo económico y motivacional para que yo haya podido llegar tan lejos. Son personas imprescindibles en mi vida, que han estado apoyándome en cada decisión que he tomado.

Por último, pero no por ello menos importante, mencionar a mi pareja y compañero de vida, Carlos. Él me ha aportado ese granito incondicional para poder lograr esta meta. Se ha preocupado por mí en todo momento y siempre ha querido para mí el mejor porvenir.

¡Muchas gracias!

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS:

ACO: Anticonceptivos Orales

BJC: British Journal of Cancer

BMJ: British Medical Journal

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español

CC: Cáncer de Cuello uterino

CCR: Cáncer Colorrectal

CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

CINAHL: Cumulative Index to of Nursing and Allied Health

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

DIU: Dispositivo Intrauterino

GnRH: Hormona liberadora de Gonadotropina

ICC: Colangiocarcinoma Intrahepático

IJC: International Journal of Cancer

LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

MeSH: Medical Subject Headings.

NIH: National library of Medicine

OR: Odds Ratio

PLOS: Public Library of Science

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

TDPM: Trastorno Disfórico Premenstrual

TEA: Tromboembolismo Arterial

TEV: Tromboembolismo Venoso

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

UJI: Universitat Jaume I

VPH: Virus del papiloma Humano

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1.INTRODUCCIÓN	13
1.1 ANTICONCEPTIVOS ORALES	13
1.2 ¿CÓMO PODRÍAN INFLUIR LOS ANTICONCEPTIVOS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER?	14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
2.1 HIPÓTESIS	16
2.2 OBJETIVOS	16
2.2.1 OBJETIVO GENERAL	16
2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	16
3. METODOLOGÍA	17
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
3.2 PREGUNTA	17
3.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
3.4.1 TIPO DE ESTUDIO	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
3.4.2 TIPO DE PARTICIPANTES	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
3.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	21
3.5.1 VARIABLE DEL RESULTADO PRINCIPAL	21
3.5.2 OTRAS VARIABLES	21

3.6 PROCESO DE SELECCIÓN	21
3.7 CALIDAD METODOLÓGICA	22
3.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS	22
4. RESULTADOS	24
4.1 RESULTADO DE LA BÚSQUEDA	24
4.2 RESULTADO DEL PROCESO	24
4.3 RESULTADO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	26
4.3.1 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	26
4.3.1.1 AÑO DE PUBLICACIÓN	26
4.3.1.2 TIPO DE ESTUDIO	27
4.3.1.3 REVISTA DE PUBLICACIÓN	28
4.3.1.4 PERIODO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	28
4.3.1.5 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	29
4.3.1.6 NÚMERO DE PARTICIPANTES	30
4.3.1.7 LUGAR DE PROCEDENCIA	32
4.3.2 RESULTADOS DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LA PATOLOGÍA	33
4.3.2.1 TIPO DE TUMOR	33
4.3.3 RESULTADOS DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS ACO	33
4.3.3.1 TIPO DE ANTICONCEPTIVO Y DURACIÓN DE SU USO	33
4.3.4 RESULTADO DE LA VARIABLE PRINCIPAL	34
4.3.4.1 RELACIÓN ENTRE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALE Y EL RIESGO DE PADECER CÁNCER	34
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIONES	40
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
8. ANEXOS	46

ANEXO I. Estrategia de búsqueda en la base de datos Biblioteca Cochrane Plus	46
ANEXO II. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de cohortes	46
ANEXO III. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de casos y controles	49
ANEXO IV. 11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio	53
ANEXO V. Análisis metodológico de artículos localizados mediante la herramienta CASPe	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta PIO	17
Tabla 2. Palabras claves en lenguaje natural y descriptores en lenguaje controlado	18
Tabla 3. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos	19
Tabla 4. Resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos	24
Tabla 5. Disposición de los artículos en función del año de publicación	27
Tabla 6. Distribución de los estudios en función de las revistas en las que están publicados	28
Tabla 7. Años durante los que se recogieron los datos para realizar los estudios	29
Tabla 8. Número de participantes en los estudios de cohortes	31
Tabla 9. Número de participantes en los estudios de casos y controles	31
Tabla 10. Clasificación de los estudios en función del lugar de realización	32
Tabla 11. Resultados de los artículos que correlacionan el uso de ACO y el riesgo de tener cáncer	35

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentajes en relación al tipo de estudio	27
Gráfico 2. Clasificación de los estudios en función del método de recogida de datos	30
Gráfico 3. Porcentaje de estudios por tipología de cáncer estudiado	33
Gráfico 4. Número de artículos en base a los años de duración del uso de ACO estudiados	34

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1. Diagrama de flujo de identificación, selección e inclusión de los estudios en base a las recomendaciones de PRISMA¹ 2020 para revisiones sistemáticas</u>	26
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

RESUMEN

Introducción: Cada vez son más las mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO) dada la reversibilidad, eficacia y facilidad de su uso para el control de la natalidad. Esta popularidad ha generado interés en conocer sus efectos secundarios. En particular, su asociación con el riesgo de cáncer. Dicha relación anticonceptivos-cáncer ha sido objeto de debate estos últimos años, generando dudas a la hora de tomarlos.

Objetivo: Conocer si el uso de ACO aumenta el riesgo de padecer cáncer en mujeres en edad fértil.

Metodología: Revisión sistemática realizada en Pubmed (Medline), Biblioteca Cochrane, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Proquest, añadiendo los filtros de texto completo, idioma en inglés y español, publicación en los últimos 5 años y estudios en humanos.

Resultados: Se seleccionaron un total de N=14 artículos. Un 50% (n=7) de los artículos asocian el uso de ACO con el aumento del riesgo de cáncer. Y el otro 50% (n=7) de artículos no relacionan la toma de píldoras anticonceptivas con el riesgo de cáncer.

Conclusiones: La evidencia sugiere una influencia de los ACO en el riesgo de tener cáncer de mama, cuello uterino, hepático y melanoma. Aunque, en relación al cáncer de mama y cuello uterino existe controversia. Sin embargo, el riesgo de padecer cáncer de páncreas, tiroides, colón y ovario no es significativamente mayor en las usuarias que toman ACO.

Palabras clave: anticonceptivos orales hormonales, riesgo, neoplasias, humanos, hormonas, anticonceptivos femeninos

ABSTRACT

Introduction: More and more women are using oral contraceptives (OCPs) due to their reversibility, effectiveness, and ease of use for birth control. This popularity has sparked interest in its side effects. In particular, its association with the risk of having cancer. This contraceptive-cancer relationship has been the subject of debate in recent years, generating doubts when taking them.

Objective: To know if the use of contraceptive pills increases the risk of cancer in women of childbearing age.

Methodology: Systematic review conducted in Pubmed (Medline), Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y ProQuest, adding the filters of full text, language in English and Spanish, publication in the last 5 years and studies in humans.

Results: A total of N=14 articles were selected. 50% (n=7) of the articles associate the use of OCs with an increased risk of cancer. And the other 50% (n=7) of articles do not correlate taking birth control pills with the risk of cancer.

Conclusion: The evidence suggests an influence of OCPs on the risk of having breast, cervical, liver, and melanoma cancer. Although, in relation to breast and cervical cancer there is controversy. However, the risk of pancreatic, thyroid, colon and ovarian cancer is not significantly higher in users taking OCPs.

Key words: hormonal oral contraceptives, risk, neoplasms, humans, hormones, female contraceptives

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTICONCEPTIVOS ORALES

Desde la introducción de la anticoncepción oral a principios de la década de los años 60, se estima que más de 300 millones de mujeres la han usado, a menudo durante largos períodos y en un momento de buena salud (1). Por ello, el anticonceptivo oral se ha convertido en el segundo método contraceptivo más popular en nuestra sociedad, después del preservativo, debido a su eficacia, facilidad de uso y reversibilidad. No obstante, a diferencia de este último, los anticonceptivos orales no protegen contra las enfermedades de transmisión sexual (2). Los ACO son pastillas que contienen hormonas sexuales femeninas artificiales con el fin de prevenir el embarazo, tratar el acné y aliviar los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) (3). Aunque contempla muchos más beneficios no anticonceptivos inherentes, como la protección contra la dismenorrea y la menorragia, las irregularidades del ciclo menstrual, la anemia por deficiencia de hierro, el embarazo ectópico, la enfermedad pélvica inflamatoria, los quistes ováricos y la enfermedad mamaria benigna (4).

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo, impidiendo la ovulación mediante la liberación de estrógenos y progesterona sintéticos. Además, los ACO producen cambios en el endometrio que dificultan la implantación y modifican el revestimiento del cuello uterino, ya que espesan el moco cervical, y en consecuencia, dificultan el paso de los espermatozoides (3).

Existen dos tipos de ACO, los que contienen una única hormona denominados “minipíldora” e indicados para mujeres en las que los estrógenos les producen efectos secundarios o durante el periodo de lactancia materna (5) y aquellos que combinan varias hormonas. Siendo estos últimos los más comunes, ya que combinan estrógenos y progesterona. Donde, a su vez, se clasifican, en función de si las dosis

hormonales son constantes o varían durante todo el ciclo menstrual, en monofásicos, bifásicos o trifásicos (6).

La variedad de marcas de ACO disponibles es extensa, ya que cada marca contiene dosis ligeramente diferentes y se toman de forma distinta por lo que los riesgos y beneficios son diversos. Por ello se debe saber que tipo de ACO se está tomando para evitar posibles efectos secundarios asociados (3).

1.2 ¿CÓMO PODRÍAN INFLUIR LOS ANTICONCEPTIVOS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER?

Debido al elevado número de usuarias que toman hoy en día píldoras anticonceptivas, se vigila constantemente su seguridad. Actualmente, han disminuido significativamente los efectos desfavorables dado que se usan dosis más bajas de hormonas y los progestágenos tienen menor actividad androgénica. Sin embargo, los anticonceptivos orales siguen teniendo efectos secundarios (2).

La progesterona y el estrógeno, son hormonas que se producen de forma natural en la mujer, existiendo tejidos como los de la mama, ovario, útero y endometrio que presentan receptores específicos de estas hormonas. Su acción en estos tejidos desencadena cambios morfológicos, que debido a mutaciones heredadas (BRCA) o adquiridas, alteran a los receptores hormonales convirtiéndose en el “alimento” de las células cancerosas de dicho tumor (7).

Por tanto, todo hace pensar que el uso de los ACO aumenta el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer hormonosensible, como consecuencia del aumento de la carga hormonal durante un periodo de tiempo. Como así ha sido demostrado en la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas (8).

De hecho, los prospectos de algunas de las marcas de ACO más conocidas (9-14) mencionan brevemente, la posibilidad de padecer un cáncer sin aportar más información, como la tipología o recomendaciones si existieran antecedentes oncológicos familiares.

Esta desinformación genera en las adolescentes dudas y miedos a la hora de utilizar los anticonceptivos orales. Produciendo como consecuencia el abandono de dicho método.

En este marco, los profesionales sanitarios se encuentran en una situación privilegiada a la hora de guiar correctamente a la población hacia estrategias adecuadas de prevención o terapéuticas. Por lo que ellos deben conocer los mecanismos de acción y efectos secundarios de dicho método anticonceptivo.

Por tanto, conocer el riesgo de padecer alguna tipología de cáncer es fundamental para los usuarios que toman ACO. Por lo que se decide establecer, una revisión de la evidencia científica disponible, que arroje claridad acerca del riesgo de tener cáncer si se toma ACO.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de padecer cáncer en mujeres de edad fértil.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer el efecto que tiene el consumo de anticonceptivos orales en la aparición del cáncer en mujeres en edad fértil.

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar los beneficios o factores protectores de las píldoras anticonceptivas sobre el cáncer.
- Especificar el tipo de tumor que tienen las participantes.
- Describir el tipo de anticonceptivo que toman las participantes y la duración de su uso.
- Conocer las características de los estudios incluidos.
- Determinar la calidad metodológica de los estudios analizados.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura científica sobre el uso de las píldoras anticonceptivas y el riesgo de tener cáncer, en las bases de datos PubMed (Medline), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Biblioteca Cochrane Plus y ProQuest Nursing & Allied Health Database.

3.2 PREGUNTA

Tras marcar el objetivo del trabajo, se procede a realizar una búsqueda bibliográfica. Para dicha búsqueda es necesaria la formulación de la pregunta de investigación, de forma clara, concisa, estructurada y focalizada (*Véase en la Tabla 1*).

Esta pregunta se ha realizado en base a la estrategia PIO: P (population), I (intervention) y O (outcomes): **¿Qué efecto tiene el consumo de anticonceptivos orales en el riesgo de tener cáncer en mujeres en edad fértil?**

Tabla 1. Pregunta PIO

P	Mujeres en edad fértil
I	Consumo de anticonceptivos orales
O	Riesgo de padecer cáncer

Fuente: Elaboración propia

3.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de esta revisión se llevó a cabo en enero de 2022. Después de plantear la pregunta PIO, posteriormente se seleccionaron las palabras clave y los descriptores propios de los tesauros de cada base de datos. Para ello, se plantearon los conceptos principales del tema a estudiar en su lenguaje natural (palabras clave). Luego, se buscaron los descriptores propios de cada base de datos, según la naturaleza de las

mismas (descriptores del Medical Subject Heading (MeSH) o descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)), como puede observarse en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Palabras clave en lenguaje natural y descriptores en lenguaje controlado

Lenguaje natural		Lenguaje controlado/ descriptores	
Castellano	Inglés	DeCS ¹	MeSH ²
Anticonceptivos orales	Oral contraceptives	Contraceptives, Oral, Hormonal	Contraceptives, Oral, Hormonal
Cáncer	Cancer	Neoplasms	Neoplasms
Riesgo	Risk	Risk	Risk

1. DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud; 2. MeSH: Medical Subject Headings.

Fuente: Elaboración propia

Las bases de datos utilizadas han sido Pubmed (Medline), Biblioteca Cochrane Plus, LILACS, CINAHL y ProQuest Nursing & Allied Health Database. PubMed (Medline) es un servicio de la National Library of Medicine (NIH) que da acceso a Medline, LILACS contiene información científica y técnica relacionada con las Ciencias de la Salud de América Latina y del Caribe y CINAHL es una base de datos especializada en enfermería. Todas ellas son fuentes de carácter secundario que contienen información de fuentes primarias. Las bases de datos Biblioteca Cochrane Plus y ProQuest Nursing & Allied Health Database son fuentes de carácter terciario, que recopilan información de fuentes primarias y secundarias.

En cada una de estas bases se introdujeron los descriptores “neoplasms”, “risk” y “Contraceptives, Oral, Hormonal”. Para la base de datos LILACS, se utilizaron los descriptores “neoplasia”, “riesgo” y “anticonceptivos hormonales orales”. Con el operador booleano “AND” entre cada uno de los términos (*Véase en la Tabla 3*).

Además se añadieron los siguientes filtros adicionales:

- Artículos publicados en los últimos 5 años (desde 2017).
- Disponibilidad de texto completo y gratuito.
- Estudios en seres humanos.
- Limitación idiomática de los textos en español o inglés.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Resultados obtenidos
PubMed (Medline)	<p>Descriptor MeSH + operador booleano "AND" + filtros automáticos</p> <p>((("Contraceptives, Oral, Hormonal"[Mesh]) AND "Neoplasms"[Mesh]) AND "Risk"[Mesh])</p>	<p>Texto completo gratuito, en los últimos 5 años, Inglés, Español, Humanos</p>	23
Biblioteca Cochrane Plus	<p><i>Véase en ANEXO 1.</i></p> <p>Combinada General + MeSH + operador booleano "AND" asociando únicamente los términos MeSH y añadiendo los filtros automáticos</p>	<p>Últimos cinco años, Español e Inglés, Humanos</p>	7
CINAHL ¹	<p>Descriptor MeSH + operador booleano "AND" + filtros automáticos</p> <p>TX contraceptives, oral, hormonal AND TX risk AND TX neoplasms</p>	<p>Texto completo, humanos, fecha de publicación 2017-2022, idioma inglés</p>	12
LILACS ²	<p>Términos DeCS + operador booleano "AND" + filtros automáticos</p> <p>anticonceptivos orales hormonales AND neoplasias AND riesgo AND (fulltext:("1" OR "1" OR "1" OR "1" OR "1") AND db:("LILACS") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022]) AND (db:("LILACS"))</p>	<p>Texto completo, humanos, últimos 5 años, idioma inglés, español, base de datos LILACS</p>	3
ProQuest ³	<p>Descriptor MeSH + operador booleano "AND" + filtros automáticos</p> <p>ft(contraceptives, oral, hormonal) AND ft(neoplasm) AND ft(risk)</p>	<p>Texto completo, inglés o español, últimos 5 años.</p>	159
TOTAL			N=204

1. CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; 2.LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; 3. ProQuest: ProQuest Nursing & Allied Health Source.

Fuente: Elaboración propia

3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.4.1 TIPO DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Por tipología de estudio se seleccionaron casos y controles, cohortes o estudios analíticos y ensayos clínicos.

Todos ellos debían establecer una asociación entre el uso de los anticonceptivos orales con el riesgo de cáncer. También todos los estudios debían de tener acceso a texto completo, ser estudios realizados en humanos y estar publicados en los últimos 5 años (desde 2017) en lengua española o inglesa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron las revisiones narrativas o integradoras, las revistas científicas y los estudios de un solo caso. También los estudios inacabados o artículos repetidos fueron excluidos. Asimismo, los artículos que no abordaban el objetivo principal de esta investigación.

3.4.2 TIPO DE PARTICIPANTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Población de la muestra: Mujeres (sexo femenino) en edad fértil.
- Pacientes que tomen anticonceptivos hormonales administrados por vía oral. Incluyendo tanto combinados (estrógeno + progestágeno) como con progestágenos solo.
- Tener algún diagnóstico oncológico tras haber tomado ACO.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad y sexo: Ser hombre (sexo masculino). Estudios cuyas participantes sean mujeres menopáusicas o jóvenes que aún no han tenido su primera menstruación (menarquia).

- Usar otros métodos anticonceptivos que no sean el ACO. Como los implantes subdérmicos, dispositivo intrauterino (DIU), anillo vaginal, parche transdérmico, métodos anticonceptivos de barrera tales como el condón, espermicidas, esponja vaginal... Descartando también la anticoncepción de emergencia como el DIU postcoital, la píldora abortiva “píldora del día después”.
- Pacientes que presenten otro efecto adverso producido por el uso de ACO, diferente al cáncer, como puede ser tromboembolismos venosos (TEV) o arteriales (TEA), depresión, migrañas...

3.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1 VARIABLE DEL RESULTADO PRINCIPAL

- Relación de la toma de anticonceptivos orales con el riesgo de tener cáncer.

3.5.2 OTRAS VARIABLES

Características de los estudios: base de datos, autores y año de publicación, año de estudio, periodo del estudio, tamaño de la muestra (número de participantes), revista en la que se publicó, tipo de estudio, lugar de procedencia del estudio y método de recogida de datos.

Aspectos relacionados con la patología: tipo de tumor.

Aspectos relacionados con los ACO: tipo de anticonceptivo y duración de su uso.

3.6 PROCESO DE SELECCIÓN

Tras realizar la estrategia de búsqueda en las bases de datos mencionadas anteriormente, se procedió a la lectura del título y resumen de cada uno de los artículos obtenidos para ver si cumplen con los criterios de inclusión establecidos. A continuación, únicamente de los artículos seleccionados se realizó la lectura del texto completo. Finalmente, tras la valoración de la calidad metodológica de los mismos,

la elección de artículos quedó acotada con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación.

3.7 CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad metodológica se realizó tras la lectura del texto completo de los artículos seleccionados. Se desarrolló mediante la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español), que permite comprobar si los artículos tienen una calidad metodológica adecuada a través de una serie de preguntas que varían según el tipo de estudio (16):

- A. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de cohortes. (*Anexo II*)
- B. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de casos y controles. (*Anexo III*)
- C. 11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio. (*Anexo IV*)

Las tres escalas utilizadas constan de 11 ítems, siendo las 2 o 3 primeras preguntas de exclusión y las siguientes complementarias. Si alguna de las 2 o 3 preguntas de eliminación son respondidas de forma negativa no es necesario seguir respondiendo las siguientes (16). El resto de ítems ayudan a analizar la información de forma más detallada.

La puntuación establecida para determinar la calidad metodológica de los artículos fue ≥ 7 puntos. Puntuándose de la siguiente manera: criterios cumplidos (1 punto), criterios cumplidos parcialmente (0,5 puntos) y criterios no cumplidos (0 puntos). La puntuación obtenida en cada artículo puede observarse en el *anexo V*.

3.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis exhaustivo de las siguientes variables de tipo cualitativo: método de recogida de datos, tipo de estudio, revista de publicación, lugar de procedencia, tipo de anticonceptivo y duración del uso de ACO, tipo de tumor que tuvieron los participantes y la relación establecida entre el uso de anticonceptivos

orales y el riesgo de padecer cáncer. Todas las variables cualitativas serán expresadas mediante porcentajes y frecuencias (% , n).

Por otro lado, se analizó cuantitativamente las variables de tipo numérico: tamaño de la muestra (número de participantes), periodo de seguimiento, año de publicación, puntuación en la escala CASPe (*anexo V*) y grado de significación de los estudios. Todo ello expresado a través de la media (\bar{X}).

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADO DE LA BÚSQUEDA

Tras la estrategia de búsqueda utilizada se obtuvieron un total de N=204 artículos, en esta estrategia se incluyeron los filtros automáticos y manuales anteriormente mencionados (Véase en la *Tabla 3*).

A continuación, tras la lectura del título, resumen y posteriormente la lectura de texto completo se seleccionaron un total de N=18 artículos que se adaptaban a los criterios de selección establecidos, constituyendo un 8,8% del total de artículos encontrados mediante la estrategia de búsqueda como se puede observar en la *Tabla 4*.

Tabla 4. Resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos

Bases de datos	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados	%
PubMed (Medline)	23	10	43,4
Biblioteca Cochrane Plus	7	1	14,3
CINAHL ¹	12	2	16,7
LILACS ²	3	1	33,3
ProQuest ³	159	4	2,5
TOTAL	N=204	N=18	8,8

Fuente: Elaboración propia

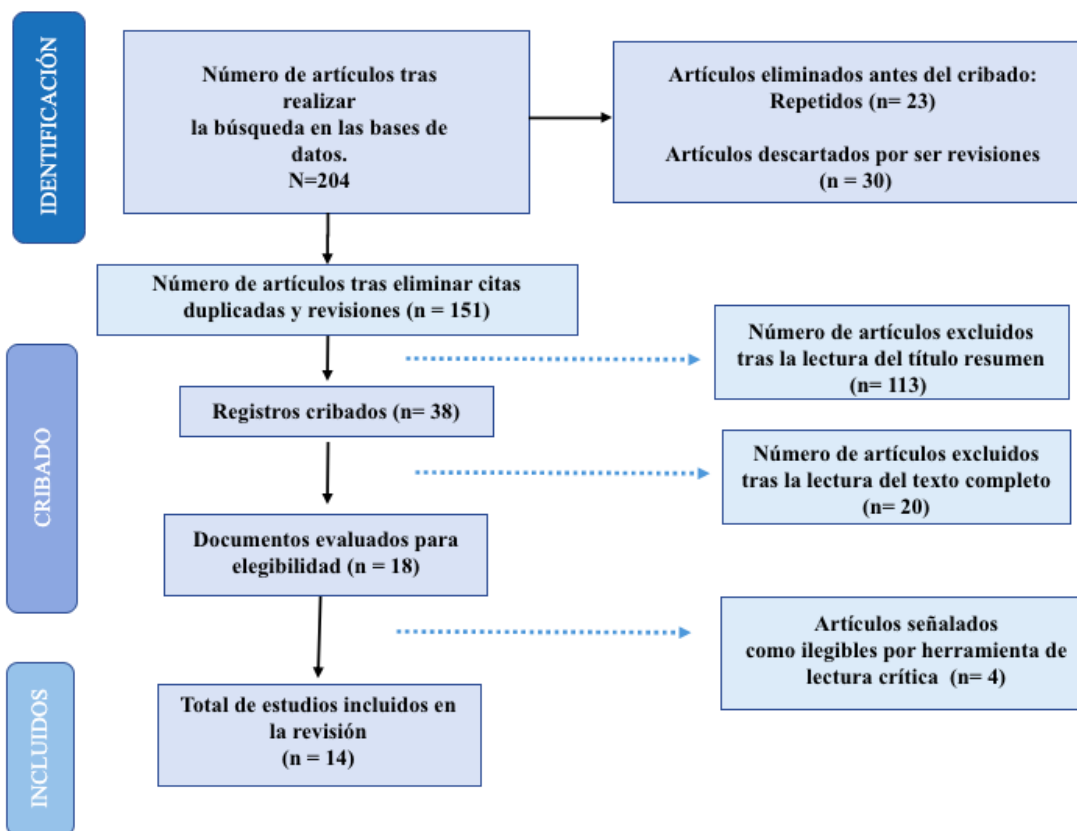
4.2 RESULTADO DEL PROCESO

Aplicando la estrategia de búsqueda y los filtros automáticos y manuales pertinentes, se obtuvieron un total de (N=204) resultados, de los cuales (n=23) fueron descartados por ser estudios repetidos, y (n=30) por tratarse de revisiones

integradoras o revistas científicas. Tras la lectura del título y el resumen, fueron excluidos (n=113). Las razones de su exclusión fueron las siguientes: (n=20) se eliminaron por tratarse de terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas, (n=53) se rechazaron por no establecer como objetivo principal del estudio la relación entre el riesgo de cáncer y el uso de los anticonceptivos orales, (n=4) fueron descartados debido a que el tamaño muestral era muy pequeño al tratarse de un estudio de un caso aislado y (n=36) se excluyeron debido a que eran estudios realizados en personas con otras patologías no oncológicas.

Finalmente, se obtuvieron (n=38) artículos, sobre los cuales realizamos una lectura del texto completo. Descartándose (n=20) artículos por los siguientes motivos: estudios inacabados (n=4), estudios que incluían hombres o mujeres posmenopáusicas (n=6) y estudios cuyos objetivos, resultados o conclusiones no dan respuesta a la pregunta de investigación de esta revisión (n=10). Además, a través de la evaluación de la calidad metodológica de los artículos con las herramientas CASPe se desecharon (n=4) artículos, tres artículos por no superar las preguntas de eliminación y uno debido a que obtuvo una puntuación de 5,5 (*Anexo V*). De este modo, se obtuvieron un total de (n=14) artículos seleccionados como se puede observar en la *Figura 1*.

Figura 1. Diagrama de flujo de identificación, selección e inclusión de los estudios en base a las recomendaciones de PRISMA¹ 2020 para revisiones sistemáticas



1.PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Fuente: Elaboración propia

4.3 RESULTADO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

4.3.1 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

4.3.1.1 AÑO DE PUBLICACIÓN

El año que mayor número de publicaciones albergó fue 2018 (17, 18, 20, 21, 24, 25, 28) con el 50% (n=7). Sin embargo, los años con menor número de publicaciones fueron los artículos publicados en 2020 (23) y 2021(26) con un 7,1% (n=1). La media de los artículos según el año de publicación (X) fue 2018 (*Véase en la Tabla 5*).

Tabla 5. Disposición de los artículos en función del año de publicación

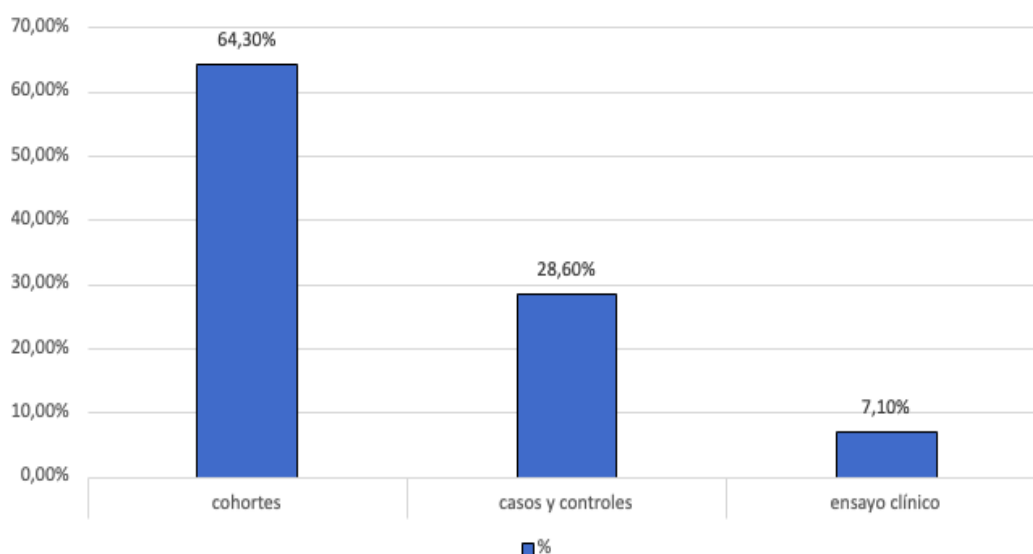
AÑO DE PUBLICACIÓN	N	%	Media (X)
2017	3	21,4	6015
2018	7	50,0	14126
2019	2	14,3	4038
2020	1	7,1	2020
2021	1	7,1	2021
			2018

Fuente: Elaboración propia

4.3.1.2 TIPO DE ESTUDIO

La mayor parte de los estudios fueron analíticos por lo que establecieron relaciones causales entre variables, como se puede ver en el *Gráfico 1*. Distribuyéndose de la siguiente manera: el 64,3% (n=9) de los artículos (16-24) fueron estudios de cohortes, seguidos del 28,6% (n=4) que fueron casos y controles (25-27, 29) y el 7,1% (n=1) que es un ensayo clínico (28).

Gráfico 1. Tipos de estudios seleccionados según el diseño de investigación



Fuente: Elaboración propia

4.3.1.3 REVISTA DE PUBLICACIÓN

La revista científica de la que se ha seleccionado un mayor número de artículos (26, 27, 29) ha sido la BMC Women 's Health con un 21,4% (n=3). Por último, con un 7,1% (n=1) se encuentran los artículos publicados en las siguientes revistas nombradas en la *Tabla 6*: British Medical Journal (BMJ), Pathology and Oncology Research (18), The New England Journal of Medicine (19), Cancer Epidemiology (25) y European journal of contraception & reproductive health care (28).

Tabla 6. Distribución de los estudios en función de las revistas en las que están publicados

REVISTA CIENTÍFICA	N	%
BMC Women's Health	3	21,4
IJC¹	2	14,3
PLOS ONE²	2	14,3
BJC³	2	14,3
BMJ⁴	1	7,1
Pathology and Oncology Research	1	7,1
The New England Journal of Medicine	1	7,1
Cancer Epidemiology	1	7,1
European journal of contraception & reproductive health care	1	7,1

1. International Journal of Cancer 2. Public Library of Science 3. British Journal of Cancer

4. British Medical Journal.

Fuente: Elaboración propia

4.3.1.4 PERIODO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El rango de años durante los que tuvo lugar la realización y recogida de datos de los estudios es distinto para cada artículo, siendo el de mayor duración el artículo de

Cervenka I, et al (16) realizado desde 1992 a 2015, y los de menor duración los artículos de Wang M, et al (26) y Bardaweel SK, et al (29) establecidos entre 2015-2017 y 2017-2019. La media de años de seguimiento (X) oscila los 12 años y medio, como se puede ver en la *Tabla 7*.

Tabla 7. Años durante los que se recogieron los datos para realizar los estudios

ARTÍCULO	PERIODO DE SEGUIMIENTO	NÚMERO DE AÑOS
Cervenka I, et al. (2019)	1992-2015	24
Butt SA, et al. (2018)	1995-2014	20
Zidi S, et al. (2018)	2009-2016	8
Morch LS, et al. (2017)	1995-2012	18
Andersson G, et al. (2018)	1991/96-2015	21
Iversen L, et al. (2018)	1995-2014	20
Rennert G, et al.(2017)	2005-2017	12
Petrick J, et al. (2020)	1980-1998 / 2006-2010	18/4
Al-ajmi K, et al. (2018)	2010-2018	9
Xua H, et al. (2018)	2007-2017	11
Wang M, et al. (2021)	2015-2017	3
Balekouzou A, et al. (2017)	2003-2015	13
Adhikari I, et al. (2018)	2014-2018	5
Bardaweel SK, et al. (2019)	2017-2019	3
MEDIA (X)		12,6

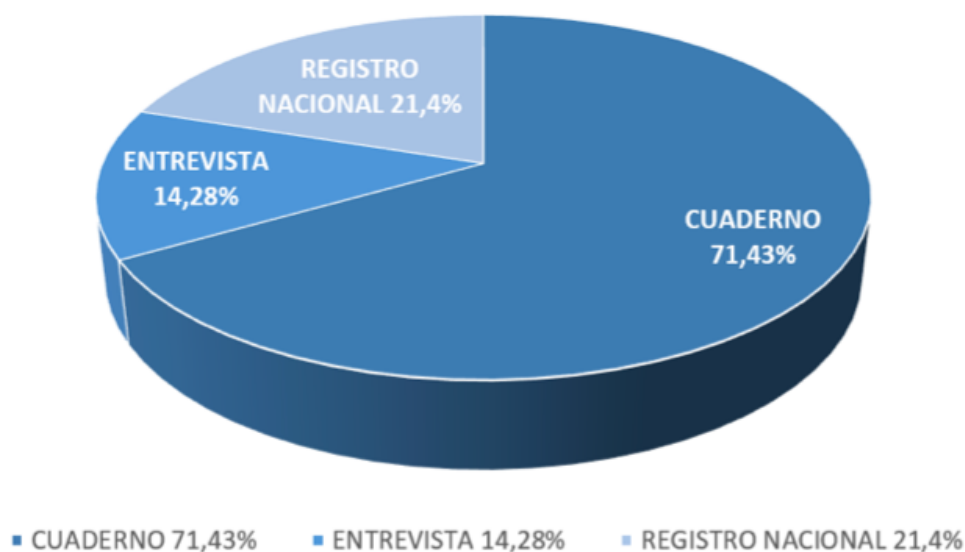
Fuente: Elaboración propia

4.3.1.5 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

En todos los estudios la consulta de la historia clínica fue el método empleado para conocer los datos relacionados con el cáncer. No obstante, para recoger los datos

relacionados con el consumo de ACO fueron en un 71,43% (n=9) mediante cuadernos de recogida de datos (16,18,20, 22-25,28,29), luego a través de entrevistas fueron un 14,28% (n=2) (26,27) y mediante registros nacionales de estadísticas de Medicamentos un 21,40% (n=3) (17,19,21). Los datos mencionados se contemplan en *el gráfico 2*.

Gráfico 2. Clasificación de los estudios en función del método de recogida de datos



Fuente: Elaboración propia

4.3.1.6 NÚMERO DE PARTICIPANTES

El número de participantes fue clasificado en función de la tipología del estudio. En relación con los estudios de cohortes que representan un 64,3% (n=9), la media del número de participantes (X) fue de 643.590 (*Véase en la Tabla 8*). El estudio de Butt SA, et al (17) tiene el mayor tamaño muestral con un total de (n=1.900.000) mujeres partícipes, y el estudio con menor tamaño muestral es el de Zidi S, et al (18) con tan solo (n=600) mujeres.

Tabla 8. Número de participantes en los estudios de cohortes

ESTUDIO	Nº DE PARTICIPANTES
Cervenka I, et al. (2019)	334.483
Butt SA, et al. (2018)	1.900.000
Zidi S, et al. (2018)	600
Morch LS, et al. (2017)	1.800.000
Andersson G, et al. (2018)	17.035
Iversen L, et al. (2018)	1.879.227
Rennert G, et al. (2017)	100.000
Petrick J, et al. (2020)	1.107.498
Al-ajmi K, et al. (2018)	273.467
Total media (x)	643.590

Fuente: Elaboración propia

Los estudios de casos y controles representaron un 28,6% (n=4). El estudio con mayor número de participantes fue Wang M, et al (2021) (26) y el de menor número el de Balekouzou A, et al (2017) (27), constituyendo una media (X) de 886,5 casos y 1.617,5 controles como puede observarse en la *Tabla 9*.

Tabla 9. Número de participantes en los estudios de casos y controles

ESTUDIO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	
	CASOS	CONTROLES
Xua H, et al. (2018)	886	3.636
Wang M, et al. (2021)	2.261	2.261
Balekouzou A, et al. (2017)	174	348
Bardaweel SK, et al. (2019)	225	225
Total media (x)	886,5	1.617,5

Fuente: Elaboración propia

El artículo (28) es un ensayo clínico aleatorizado que cuenta con un total de 2.399 participantes.

4.3.1.7 LUGAR DE PROCEDENCIA

Únicamente hay un estudio (16) multicéntrico representando el 7,1% del total (n=1) que incluye 9 países europeos: Francia, Italia, Noruega, España, Alemania, Dinamarca, Grecia, Países Bajos y Reino Unido. Todos los demás son estudios unicéntricos, siendo Dinamarca, el país donde mayor número de estudios se han realizado (17, 19-21), representando un 28,6% (n=4) (*Ver en la Tabla 10*).

Tabla 10. Clasificación de los estudios en función del lugar de realización

País	N	%
9 países europeos (Multicéntrico)	1	7,1 %
Dinamarca (Unicéntrico)	4	28,6%
Túnez (Unicéntrico)	1	7,1%
Reino Unido (Unicéntrico)	3	21,4%
Australia (Unicéntrico)	1	7,1%
China (Unicéntrico)	1	7,1%
Bangui (Unicéntrico)	1	7,1%
Finlandia (Unicéntrico)	1	7,1%
Jordania (Unicéntrico)	1	7,1%

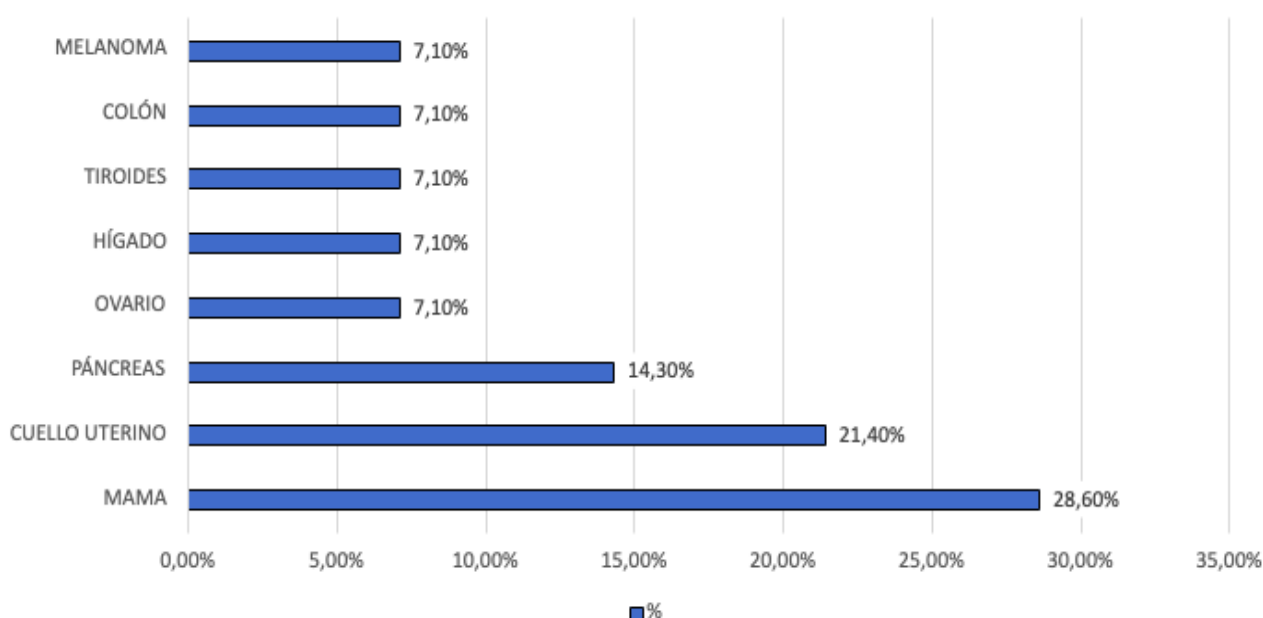
Fuente: Elaboración propia

4.3.2 RESULTADOS DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LA PATOLOGÍA

4.3.2.1 TIPO DE TUMOR

El tipo de tumor más estudiado en esta revisión sistemática ha sido el cáncer de mama representando un 28,6% (n=4) (19, 24, 27, 29). No obstante, con un 7,1 % (n=1) han sido estudiadas las siguientes neoplasias: melanoma (16), colón (22), tiroides (26), hígado (23) y ovario (21), como se observa en el *Gráfico 3*.

Gráfico 3. Porcentaje de estudios por tipología de cáncer estudiado



Fuente: Elaboración propia

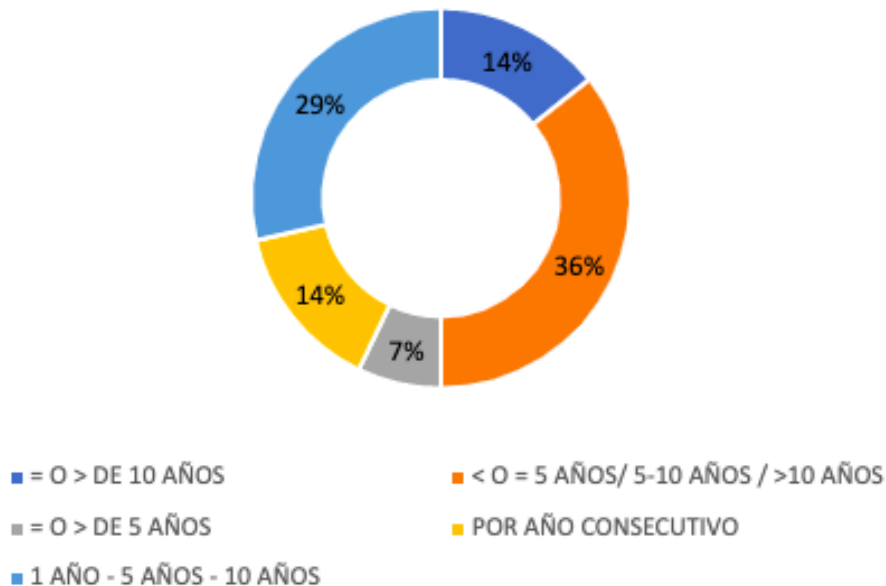
4.3.3 RESULTADOS DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS ACO

4.3.3.1 TIPO DE ANTICONCEPTIVO Y DURACIÓN DE SU USO

La dosis hormonal diaria y la marca comercial de los anticonceptivos no se mencionan en ninguno de los artículos seleccionados. Sin embargo, en todas las investigaciones (n=14) se estudia los dos tipo de anticonceptivos orales hormonales que existen en el mercado, es decir, los ACO combinados (estrógeno + progestágeno) y los ACO con progestágeno solo. Por lo que las participantes de los estudios o bien toman ACO combinados o bien la “minipíldora”.

Por otro lado, en relación al tiempo transcurrido desde que comenzaron a tomar ACO, la mayor parte de los estudios (18, 17, 22, 24, 26) con un 36% (n=5) establece unos intervalos de duración de menos o igual a 5 años, entre 5 y 10 años y más de 10 años. Luego, con un 7% (n=1) el artículo (28) establece una diferenciación entre las usuarias que llevan tomando anticonceptivos 5 años o más tiempo, como puede observarse en el *Gráfico 4*.

Gráfico 4. Número de artículos en base a los años de duración del uso de ACO estudiados



Fuente: Elaboración propia

4.3.4 RESULTADO DE LA VARIABLE PRINCIPAL

4.3.4.1 RELACIÓN ENTRE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALE Y EL RIESGO DE PADECER CÁNCER

En la *Tabla 11* se incluye un breve análisis sobre la relación entre el uso de anticonceptivos orales hormonales y el riesgo de padecer cáncer. Donde en el 50% (n=7) de los artículos se asocia el uso de ACO con el aumento del riesgo de cáncer. Y en el otro 50% (n=7) de los artículos se establece que la toma de ACO no se correlaciona con el riesgo de padecer cáncer.

Tabla 11. Resultados de los artículos que correlacionan el uso de ACO y el riesgo de tener cáncer

ARTÍCULOS	RESULTADOS	¿EXISTE RELACIÓN ENTRE USO ACO Y RIESGO DE CÁNCER?
Cervenka I, et al. (2019)	Se establece una asociación positiva entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de melanoma, que además aumenta con el uso prolongado.	SÍ
Butt SA, et al. (2018)	No se observa un aumento estadísticamente significativo entre el uso de cualquier tipo de anticonceptivo oral hormonal (combinado o progestágenos solo). La duración del uso de ACO ¹ no se asoció con el cáncer de páncreas.	NO
Zidi S, et al. (2018)	Se confirma que la anticoncepción oral se asocia con un mayor riesgo general de desarrollo de CC ² . Por tanto, sugiere que el estado civil, tabaquismo y uso de anticonceptivos orales deben considerarse cofactores a la hora de desarrollar una displasia cervical grave.	SÍ
Morch LS, et al. (2017)	Se observó que el riesgo de padecer cáncer de mama fue mayor entre las mujeres que actualmente estaban tomando anticonceptivos hormonales contemporáneos en comparación con las que nunca habían usado ACO ¹ . Este riesgo aumentó con duraciones más largas de uso, no obstante, los aumentos en el riesgo fueron pequeños.	SÍ
Andersson G, et al. (2018)	Comenta que el aumento en los niveles de estrógenos se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas. Sin embargo, consideran la necesidad de realizar más estudios, considerando posibles factores genéticos y efectos indirectos del tabaco.	NO
Iversen L, et al. (2018)	No muestra un aumento entre el uso de anticonceptivos hormonales combinados y el riesgo de padecer cáncer. De hecho, se asocia el uso de ACO con una reducción del riesgo de cáncer de ovario en mujeres de edad fértil, un efecto relacionado con la duración del uso y que disminuye después de suspender su uso. Por otro lado, debido al pequeño tamaño muestral de mujeres que usan ACO con progestágenos solo, la evidencia respecto a estos fue limitada, además estos datos no sugieron ningún efecto protector de los productos con progestágeno solo.	NO
Rennert G, et al. (2017)	Se observa que el uso de anticonceptivos orales se correlaciona con la disminución significativa del riesgo de CCR ³ . No obstante, la cuestión sobre el menor riesgo de	NO

	CCR en mujeres sigue sin resolverse.	
Petrick J, et al. (2020)	Se establece la relación a largo plazo (más de 9 años) del uso de anticonceptivos orales con el aumento de riesgo de CCI ⁴ en un 62%.	SÍ
Al-ajmi K, et al. (2018)	Se establecieron como factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas los siguientes: nulípara, alto índice de intervalo reproductivo y el uso prolongado de anticonceptivos orales.	SÍ
Xua H, et al. (2018)	En este estudio, se determinó la relación con un mayor riesgo de desarrollar CIN ⁵ ≥ 3 y el uso de anticonceptivos orales hormonales y el tabaquismo, los cuales fueron considerados cofactores.	SÍ
Wang M, et al. (2021)	La ausencia de resultados significativos por la falta de relaciones apreciables con la edad de la menarquia y menopausia, el aborto espontáneo y el uso de anticonceptivos orales justifica la necesidad de realizar más estudios prospectivos que incluyan ampliamente la influencia de los factores menstruales, reproductivos y hormonales en relación con el riesgo de cáncer de tiroides.	NO
Balekouzou A, et al. (2017)	El estudio mostró resultados protectores respecto al uso de ACO y el cáncer de mama con un OR ⁶ de 0,62. También, se comenta que las mujeres que dejan de usar píldoras anticonceptivas durante un periodo de 10 años no parecen tener un mayor riesgo de cáncer de mama. Asimismo, los resultados no mostraron un riesgo significativo entre la duración del uso de anticonceptivos y el cáncer mamario.	NO
Adhikari I, et al. (2018)	El uso de anticonceptivos orales no aumenta el riesgo de atipia cervical, de hecho se asocia con un efecto protector contra manifestaciones clínicas de VPH ⁷ como el CIN ⁵ 1 o dolor cervical leve.	NO
Bardaweel SK, et al. (2019)	Nuestros resultados indicaron que el uso regular de ACO se asoció con un aumento en la incidencia del cáncer de mama. Sin embargo, la duración del uso de ACO no se asoció con un riesgo incrementado de tener cáncer de mama.	SÍ

1.ACO: Anticonceptivos Orales; 2. CC: Cáncer de Cuello Uterino; 3. CCR: Cáncer Colorrectal; 4. ICC: Colangiocarcinoma Intrahepático; 5. CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical; 6. OR: Odds Ratio; 7. VPH: Virus del Papiloma Humano.

Fuente: Elaboración propia

5. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se han expuesto 14 investigaciones (16-29) que han analizado el efecto de los ACO en el desarrollo del cáncer.

Tras revisar la literatura disponible se pone de manifiesto que las mujeres en edad fértil que usan anticonceptivos orales hormonales tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Ya que se reconoce que el estrógeno aumenta el crecimiento tumoral (19, 24, 29). También destacar que en el artículo de Bardaweel SK, et al (29) no se obtuvo un aumento de riesgo significativo en función de la duración del uso de ACO mientras que en los otros artículos de Mørch LS, et al (19) y Al-Ajmi K, et al (24) sí se mostró diferencia respecto a la duración de su uso. Sin embargo, hay una investigación que discrepa en dichos resultados, evidenciando que el uso de ACO hormonales tiene un efecto protector sobre el cáncer mamario, disminuyendo la probabilidad de desarrollar cáncer de mama (27).

De las tres investigaciones (18, 25, 28) que han estudiado el cáncer de cuello uterino, solo el estudio de Adhikari I, et al (28) estableció que el consumo de ACO reducía el riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, los otros dos estudios de Zidi S, et al (18) y Xua H, et al (25) establecen que el uso de los ACO aumenta el riesgo de padecer cáncer de cuello de útero, pero no por su actividad hormonal, sino por el aumento del riesgo de contraer una infección por Papilomavirus al reducir las medidas de protección.

En cuanto al cáncer hepático, investigadores como Petrick JL, et al (23) asocian el uso de ACO en mujeres premenopáusicas con el aumento del riesgo de desarrollar colangiocarcinoma intrahepático (ICC) debido a que los estrógenos promueven la colangiocarcinogénesis. Además, el riesgo de padecer ICC aumenta conforme a la duración del uso de anticonceptivos orales.

En cuanto al melanoma, en la investigación de Cervenka I, et al (16) se ha establecido un aumento del riesgo de padecer cáncer de piel en mujeres en edad fértil

que toman ACO, el aumento de riesgo es directamente proporcional a la duración de su uso. Esto parece deberse a la fotosensibilidad causada por las píldoras.

Otro de los tumores estudiados fue el cáncer de tiroides, donde los ACO reducen el riesgo de padecer esta tipología de tumor, según Wang M, et al (26). No obstante, pese a que los estudios existentes hasta el momento no son concluyentes y tienen múltiples limitaciones en la recogida de datos relacionados con los ACO, se determina la necesidad de realizar más estudios sobre el tema.

Aunque el objetivo principal era determinar si el uso de ACO producía mayor riesgo de padecer cáncer. Secundariamente, bastantes estudios han relacionado el uso de píldoras anticonceptivas con un menor riesgo en el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, en los artículos de Butt SA, et al (17) y Andersson G, et al (20) la administración de hormonas femeninas sintéticas se establecen como factor protector frente al cáncer de páncreas. Asimismo, se compara el uso de ACO combinados y ACO con progestágenos únicamente, estableciéndose menor riesgo en los combinados por la acción beneficiosa de los estrógenos sobre el páncreas.

En relación al cáncer de ovario, el artículo de Iversen L, et al (21) establece una disminución del riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres que toman ACO. Estableciendo mayor efecto protector los anticonceptivos combinados que los que contienen únicamente progesterona, además su efecto se consolida en base a la duración de su uso.

Por último, el estudio de Rennert G, et al (22) afirma que el uso de hormonas exógenas que proporcionan estrógenos sintéticos a las mujeres, disminuyen el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Este estudio justifica que la protección ejercida por el uso de anticonceptivos orales radica en el tipo de tejido y la unión de la célula a los receptores específicos de estrógeno.

Las principales limitaciones de este estudio se encuentran en el método de recogida de datos que utilizan los artículos que consta de cuadernos, en los que se pregunta a las mujeres sobre su patrón de uso de ACO, con el consiguiente sesgo del recuerdo. Asimismo, tampoco se tuvo en cuenta la cantidad de dosis hormonal ingerida y

también las diversas tipologías de estudio han dificultado la comparación entre las diferentes variables estudiadas. Dichas limitaciones han dificultado el establecimiento de conclusiones más esclarecedoras de la posible relación del uso de anticonceptivos con el riesgo de tener cáncer en mujeres en edad fértil.

6. CONCLUSIONES

En respuesta a mi objetivo principal de conocer si el uso de las píldoras anticonceptivas aumenta el riesgo de tener cáncer en mujeres en edad fértil, se puede afirmar según la evidencia publicada que existe gran controversia respecto al tema tratado.

No obstante, se ha podido identificar un aumento del riesgo de padecer cáncer hepático, de mama, melanoma y cuello de útero. Siendo protector frente al cáncer de ovario, páncreas, colorrectal y tiroides.

Respecto a los objetivos secundarios, se establece:

- El número de participantes oscila entre 1,9 millones y 600 participantes por lo que hay una significativa diferencia en el tamaño muestral entre uno y otro estudio. Siendo el 100% de la población estudiada de sexo femenino y en edad fértil. El tipo de anticonceptivo que toman las participantes es ACO combinados o “minipíldoras”.
- La tipología de los estudios escogida ha sido mayoritariamente cohortes, seguida de estudios de casos y controles que han sido publicados, con mayor frecuencia, en las revistas BMC Women 's Health, International Journal of Cancer y PLOS ONE en los últimos cinco años. El rango de tiempo durante el que se realizó el estudio ha variado, estableciéndose una media de $x=12,6$ años. Para obtener información relevante sobre los usuarios a estudio el método más utilizado ha sido el cuaderno de recogida de datos. El país que ha realizado mayor número de estudios sobre el tema escogido ha sido Dinamarca.
- Los catorce estudios seleccionados han cumplido con los criterios establecidos en la evaluación de la calidad metodológica, valorados mediante la herramienta CASPe.

Para finalizar, como área futura de investigación de los artículos, se recomienda que se estudie la relación entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer, especificando la cantidad hormonal administrada a las mujeres en edad fértil para obtener resultados de mayor calidad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galán Ch. G. 50 años de la píldora anticonceptiva. Revista chilena de obstetricia y ginecología [Internet]. 2010 [cited 2022 Feb 1];75(4):217–20. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Hidalgo ME, Nardiz M. Anticonceptivos hormonales | Farmacia Profesional, ELSEVIER [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 1]. 28 (3): 28-33 Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticonceptivos-hormonales-X0213932414316911>
3. National Library of Medicine. Estrogen and Progestin (Oral Contraceptives): MedlinePlus Drug Information [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 5]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601050.html>
4. Bosco J, Borges R, Zocchio R. Breast cancer and hormonal contraception: should we rethink our concepts? Revista Asociación Médica Brasileña de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y la Adolescencia [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 5];64(3):201–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.201>
5. National Library of Medicine. Píldoras anticonceptivas: MedlinePlus [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 6]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007460.htm>
6. Honrubia L. Tema 10. Educación sexual y consejo anticonceptivo. Cuidados a la mujer | Universidad Jaume I [Aula Virtual]. 2021 [cited 2022 Feb 5] Available from: https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1_UczxcmbUWD5w-W5_09_bhtHNjsYcb6c
7. Fernández J, Bernet E. Receptores hormonales en cáncer de mama | Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science [Internet]. 2002 [cited 2022 Feb 6];15(3):115-122. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-receptores-hormonales-cancer-mama-13038929>

8. Píldoras anticonceptivas y el riesgo de cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-pildoras-anticonceptivas#iquestcoacutemo-podriacutear-influir-los-anticonceptivos-orales-en-el-riesgo-de-caacutencer>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Laboratorios León Farma S.A. Prospecto Anticonceptivos orales | Danielle® de Gynea [Internet]. Mayo 2019. [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://www.gynea.com/wp-content/uploads/2019/05/P_Danielle_Gynea.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Prospecto microgynon 0,15 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/52612/Prospecto_52612.html
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Prospecto Diane diario 2 mg/ 0,035 mg comprimidos recubiertos [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/62946/P_62946.html#4-posibles-efectos-adversos
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Prospecto Sibilla diario 2 mg/0.03 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/78334/Prospecto_78334.html
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Prospecto Yasmin diario 3 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/63575/Prospecto_63575.html#4-posibles-efectos-adversos
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) | Prospecto Microdiol 0,15mg/0,03 mg comprimidos [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/56706/P_56706.html

15. Cabello, JB. por CASPe. Instrumentos para la lectura crítica. RedCASPe [Internet]. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante, España. 2005 [cited 2022 Mar 4]. Available from: <https://redcaspe.org/materiales/>
16. Cervenka I, al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Severi G, et al. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2022 Mar 15];146(12):3267–80. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.32674>
17. Butt SA, Iversen L, Fielding S, Mørch LS, Lidegaard O, Skovlund C, et al. Hormonal contraceptive use and risk of pancreatic cancer-A cohort study among premenopausal women. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Mar 15];13(10). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206358>
18. Zidi S, Sahli M, Mezlini A, Yacoubli-Loueslati B. Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Mar 15];26(1):217–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0442-4>
19. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2022 Mar 15];377(23):2228–39. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700732>
20. Andersson G, Borgquist S, Jirström K. Hormonal factors and pancreatic cancer risk in women: The Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Mar 15];143(1):52–62. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.31302>
21. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: Prospective, nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2022 Mar 17];362. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3609>

22. Rennert G. Reproductive factors, hormones and colorectal cancer - Still unresolved. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2022 Mar 17];116(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.388>
23. Petrick JL, McMenamin ÚC, Zhang X, Zeleniuch-Jacquotte A, Wactawski-Wende J, Simon TG, et al. Exogenous hormone use, reproductive factors and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma among women: results from cohort studies in the Liver Cancer Pooling Project and the UK Biobank. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2022 Mar 20];123(2):316–24. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0835-5>
24. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir K. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Mar 20];13(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201097>
25. Xua H, Egger S, Velentzis L, O’Connellab D, Banks E, Darlington-Brown J, et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Mar 20];55:162–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.05.013>
26. Wang M, Gong WW, He QF, Hu RY, Yu M. Menstrual, reproductive and hormonal factors and thyroid cancer: a hospital-based case–control study in China. *BMC Women’s Health* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Mar 20];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01160-w>
27. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambei SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: A case-control study. *BMC Women’s Health* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2022 Mar 20];17(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0368-0>
28. Adhikari I, Eriksson T, Luostarinen T, Lehtinen M, Apter D. The risk of cervical atypia in oral contraceptive users. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2022 Mar 20];

23(1):12–7. Available from:

<https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1431214>

29. Bardaweel SK, Akour AA, Al-Muhaissen S, Al Salamat HA, Ammar K. Oral contraceptives and breast cancer: Do benefits outweigh the risks? A case - Control study from Jordan. *BMC Women's Health* [Internet]. 2019 Jun 3 [cited 2022 Mar 25];19(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0770-x>

8. ANEXOS

ANEXO I. Estrategia de búsqueda en la base de datos Biblioteca Cochrane Plus

		View fewer lines	Print				
-	+	#1	Contraceptives, oral, hormonal	Limits	1297		
-	+	#2	MeSH descriptor: [Contraceptives, Oral, Hormonal] explode all trees	MeSH	314		
-	+	#3	neoplasms	Limits	74116		
-	+	#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	MeSH	87370		
-	+	#5	risk	Limits	264761		
-	+	#6	MeSH descriptor: [Risk] explode all trees	MeSH	39352		
-	+	#7	(#2) AND (#4) AND (#6)	Limits	7		
-	+	#8	Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose	S	MeSH	Limits	N/A

with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to Jan 2022

ANEXO II. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de cohortes

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace lectura crítica de un estudio de Cohortes:
 - ¿Son válidos los resultados del estudio?
 - ¿Cuáles son los resultados?
 - ¿Pueden aplicarse a tu medio?

Las 11 preguntas contenidas en las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos temas.

- Las dos primeras preguntas son “de eliminación” y pueden contestarse rápidamente. Sólo si la respuesta a estas dos preguntas es afirmativa, merece la pena continuar con las restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las mismas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

<p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</p> <p>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Los resultados “outcomes” considerados. - ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?</p> <p>PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La cohorte es representativa de una población definida? - ¿Hay algo “especial” en la cohorte? - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

Preguntas de detalle

3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

- ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?
- ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?
- ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?
- ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?
- ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?
- ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?

4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?

SÍ NO SÉ NO

PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes

- Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.

Lista:

<p>5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos? - ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)? 	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

<p>8 ¿Te parecen creíbles los resultados?</p> <p>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? <p><i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</i> - <i>Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</i> - <i>¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?</i> 			
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?			

ANEXO III. 11 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio de casos y controles

Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace lectura crítica de un estudio de Casos y Controles:

¿Son válidos los resultados del estudio?

¿Cuáles son los resultados?

¿Pueden aplicarse en tu medio?

Las 11 preguntas contenidas en las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos temas.

Las dos primeras preguntas son “de eliminación” y pueden contestarse rápidamente. Sólo si la respuesta a estas dos preguntas es afirmativa, merece la pena continuar con las restantes.

Hay un cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.

En la mayoría de las preguntas se te pide que respondas “sí”, “no” o “no sé”.

En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las preguntas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

<p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial. 	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>
<p>2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?</p> <p><i>PISTA: Considerar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Es el estudio de Casos y Controles una forma adecuada para contestar la pregunta en estas circunstancias? (¿Es el resultado a estudio raro o perjudicial?). - ¿El estudio está dirigido a contestar la pregunta? 	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>

Preguntas de detalle

<p>3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?</p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la validez de los hallazgos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los casos se han definido de forma precisa? - ¿Los casos son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)? - ¿Se estableció un sistema fiable para la selección de todos los casos? - ¿Son incidencia o prevalencia? - ¿Hay algo "especial" que afecta a los casos? - ¿El marco temporal del estudio es relevante en relación a la enfermedad/exposición? - ¿Se seleccionó un número suficiente de casos? - ¿Tiene potencia estadística? 	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>
<p>4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?</p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</i></p>	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>

<p>5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</p> <p><i>PISTA: Estamos buscando sesgos de medida, retirada o de clasificación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se definió la exposición claramente y se midió ésta de forma precisa? - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las variables reflejan de forma adecuada aquello que se suponen que tiene que medir? (han sido validadas). - ¿Los métodos de medida fueron similares tanto en los casos como en los controles? - ¿Cuando fue posible, se utilizó en el estudio cegamiento? - ¿La relación temporal es correcta (la exposición de interés precede al resultado/variable de medida)? 	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>6</p> <p>A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?</p> <p><i>Haz una lista de los factores que piensas que son importantes y que los autores han omitido (genéticos, ambientales, socioeconómicos).</i></p>	<p>Lista:</p> <hr/>
<p>B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?</p>	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO </p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p><i>PISTA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿El análisis es apropiado para su diseño? - ¿Cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (mira los odds ratio (OR))? - ¿Los resultados se han ajustado a los posibles factores de confusión y, aun así, podrían estos factores explicar la asociación? - ¿Los ajustes han modificado de forma sustancial los OR? 	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>8 ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p> <p>¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?</p> <p><i>PISTA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño del valor de P. - Tamaño de los intervalos de confianza. - ¿Los autores han considerado todas las variables importantes? - ¿Cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron el participar en la evaluación? 	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>9 ¿Te crees los resultados?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¡Un efecto grande es difícil de ignorar! - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? - Considera los criterios de Bradford Hills (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica). 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">SÍ</td> <td style="text-align: center;">NO SÉ</td> <td style="text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SÍ	NO SÉ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
SÍ	NO SÉ	NO					

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

<p>10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio? 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">SÍ</td> <td style="text-align: center;">NO SÉ</td> <td style="text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SÍ	NO SÉ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
SÍ	NO SÉ	NO					
<p>11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p> <p>PISTA:</p> <p>Considera toda la evidencia disponible: Ensayos Clínicos aleatorizados, Revisiones Sistemáticas, Estudios de Cohorte y Estudios de Casos y Controles, así como su consistencia.</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">SÍ</td> <td style="text-align: center;">NO SÉ</td> <td style="text-align: center;">NO</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SÍ	NO SÉ	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
SÍ	NO SÉ	NO					

ANEXO IV. 11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio

Comentarios generales

- Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes:

¿Son válidos los resultados del ensayo?

¿Cuáles son los resultados?

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

Las 11 preguntas de las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático.

- Las primeras tres preguntas son de eliminación y pueden ser respondidas rápidamente. Si la respuesta a las tres es "sí", entonces vale la pena continuar con las preguntas restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En *italica* y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las mismas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NC
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? <i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

B/ ¿Cuáles son los resultados?

7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

ANEXO V. Análisis metodológico de artículos localizados mediante la herramienta CASPe

ESTUDIO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	R
Cervenka I et al (2019)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10'5
Adhikari I et al (2019)	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	N/E	N/E	SÍ	NO	NO	NO	E
Butt SA et al (2018)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	NO	8'5
Zidi S et al (2018)	SÍ	SÍ	NO	SÍ	N/E	SÍ	NO	SÍ	SÍ	N/E	SI	8
Morch LS et al (2017)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11
Andersson G et al (2018)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	N/E	SÍ	NO	SÍ	SÍ	9
Iversen L et al (2018)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10'5
Rennert G et al (2017)	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9'5

Petrick J et al (2020)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SI	N/E	NO	SÍ	SÍ	SÍ	8,5
Al-ajmi K et al (2018)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	8
Xua H et al (2018)	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9,5
Muskens et al (2019)	NO	SÍ	N/E	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	E
Gao M et al (2018)	SÍ	SÍ	NO	NO	N/E	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	E
Wang et al (2021)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	NO	N/E	9
Balekouzou A et al (2017)	SÍ	SÍ	N/E	N/E	SI	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	8
Adhikari I et al (2018)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	8,5
Borges et al (2018)	SÍ	NO	SÍ	NO	N/E	NO	NO	N/E	SÍ	SÍ	SÍ	E
Bardaweel SK et al (2019)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	N/E	9,5
Media (x)												7,1

P: pregunta; R: resultado; 3.N/E: no lo sé o no es evaluable. 4.E:Excluido

Fuente: elaboración propia.