MÁSTER EN ANTICONCEPCIÓN
Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CONTRACEPCIÓN

UNIVERSIDAD DE ALCALA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PORTADORAS DE DIU DE LEVONORGESTREL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Director: Esteban González Mirasol

Alumnas: Carmen Ángel Parra (C.I. Villena y Hospital Elda (Alicante)) y

Ana Mª Pascual Domenech (CSSYR Vinaroz (Castellón))

30 de Noviembre de 2019

ÍNDICE

I. Introducción

I.1. Cáncer de mama

I.1.a. Epidemiología

I.1.b. Factores de riesgo

I.1.c. Tipos e histología

I.2. DIU-LNG

I.2.a. Descripción

I.2.b. Utilidades

I.3. Cáncer de mama: relación con las hormonas y con DIU-LNG

I.3.a. Bases fisiológicas

I.3.b. Repercusión mediática

I.3.c. Revisiones publicadas

I.3.d. Hipótesis

II. Objetivo

III. Metodología

IV. Resultados

V. Discusión

VI. Conclusión

VII. Bibliografía

TABLA DE ABREVIATURAS

AHC: Anticonceptivos hormonales combinados

AH: Anticoncepción hormonal

Ca: Cáncer

CM: Cáncer de mama

DIU: Dispositivo intrauterino

DIU-Cu: Dispositivo intrauterino de cobre

DIU-LNG: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

EIP: Enfermedad inflamatoria pélvica

HR: Hazard ratio

IMC: Índice de masa corporal

LARC: Long-Acting Reversible Contraception

LNG: Levonorgestrel

OR: Odds ratio

RR: Riesgo relativo

SMA: Sangrado menstrual abundante

TC: Tomografía computerizada

THS: Terapia hormonal sustitutiva

I. Introducción

I.1. Cáncer de mama

I.1.a. Epidemiología

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas, con 22.000 nuevos casos por año, lo que representa el 30% de los tumores en mujeres. Una de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de la vida (12%), y la mayoría se diagnostican entre 45 y 65 años. En 2017 fallecieron 6489 mujeres por cáncer de mama en España[1]

A pesar de que el riesgo de desarrollar cáncer de mama ha ido en aumento hasta principios de los años ochenta, actualmente, en los países desarrollados, la incidencia se mantiene estable e incluso presenta una cierta tendencia a la disminución. Esta tendencia, que se evidencia especialmente a partir de 2005, se ha atribuido a los programas de cribado, la mejora de los tratamientos empleados y a la terapia multimodal y, en parte, al descenso en el uso de la terapia hormonal sustitutiva[2]. Es una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada a tiempo, con una supervivencia media en los países desarrollados del 78% a los 5 años.

De todos los cánceres de mama, el 80% son ductales, el 15% lobulillares, y el restante 15% corresponden a histologías menos comunes[1,2].

I.1.b. Factores de riesgo[3]

Se desconoce la etiología del cáncer de mama pero se han descrito una serie de factores de riesgo que, sin embargo, sólo explican menos del 50% de los casos.

El hecho de ser **mujer** es el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama. La incidencia entre el sexo femenino es unas 100 veces mayor que entre el masculino, por la diferencia en los niveles de estrógenos y progesterona entre ambos sexos.

Las mujeres de **raza blanca** tienen más probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que las de raza negra, aunque éstas tienen mayor probabilidad de morir por este cáncer. Las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas tienen un menor riesgo de desarrollar y morir de cáncer de mama.

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la **edad**. Por encima de los 50 años se incrementa el riesgo en unas 6,5 veces y va aumentando al aumentar la edad. La máxima incidencia de cáncer de mama, en los países desarrollados, se da entre los 50 y los 70 años.

Entre un 5 y un 10% de los casos de cáncer de mama son hereditarios, como resultado directo de **mutaciones genéticas**. La carga genética es el factor que más puede hacer elevar el riesgo individual para padecer cáncer de mama, llegando, alguna de las mutaciones que se conocen actualmente, a conferir a las mujeres que las presentan un riesgo cercano al 90%.

El riesgo de cáncer de mama es mayor entre las mujeres con **familiares afectos** por esta enfermedad. Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica aproximadamente el riesgo de una mujer, y tener 2 familiares de primer grado puede aumentar su riesgo hasta 3 veces.

Las mujeres que **han padecido un cáncer de mama**, carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ, tienen un riesgo aumentado de 3 a 4 veces para desarrollar un nuevo cáncer ya sea en la misma mama o en la mama contralateral.

Tener antecedentes personales de otra **patología mamaria benigna** también aumenta el riesgo. Globalmente aumentan el riesgo 2,5 veces, si bien varía mucho en función del tipo de lesión (sobre todo aumenta el riesgo en caso de hiperplasia atípica) y de su asociación con la presencia de antecedentes familiares de cáncer.

El aumento en la mama del tejido glandular y del fibroso respecto al tejido graso se denomina aumento de la **densidad mamaria**, e incrementa el riesgo de cáncer de mama entre 1,5 y 2 veces de forma independiente a otros factores. Además, la mama densa, dificulta la interpretación de las mamografías y puede dificultar el diagnóstico precoz.

La irradiación mamaria aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, cuando se emplea a dosis terapéuticas (como en la **radioterapia**); pero con las dosis diagnósticas (como las empleadas en la mamografía o TC torácico), el aumento de riesgo es mínimo.

El **sobrepeso** y la **obesidad** aumentan el riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia, por un incremento los estrógenos circulantes. En la postmenopausia los estrógenos provienen del tejido graso; al aumentar éste, aumentan los niveles de estrógenos y con ello el riesgo de cáncer de mama. Los niveles altos de insulina ligados también al sobrepeso se han relacionado a su vez con algunos tipos de cáncer, incluido el de mama.

El consumo de **alcohol** está claramente relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Una ingesta de 35-40 g/día aumenta en casi 1,5 veces el

riesgo, y éste se va incrementando de forma progresiva con el aumento de consumo de alcohol.

Algunos **factores tóxicos ambientales** y, sobre todo, compuestos que tienen propiedades similares a los estrógenos, como por ejemplo sustancias que se encuentran en algunos plásticos, ciertos cosméticos y productos de cuidado personal y pesticidas, pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama.

En los últimos años se han publicado estudios que demuestran una posible relación entre fumar en exceso y durante un periodo muy prolongado, y un mayor riesgo para cáncer de mama, sobre todo en ciertos grupos como por ejemplo entre mujeres muy jóvenes o entre las que iniciaron el hábito antes de tener a su primer hijo. Pero todavía no existe una clara evidencia de que fumar, ni tampoco fumar de forma pasiva, aumente el riesgo de cáncer de mama.

Existe una evidencia creciente respecto a que la **actividad física** disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma independiente al IMC, y especialmente en mujeres postmenopáusicas. Esta disminución es importante en mujeres con antecedentes familiares y en portadoras de mutaciones. Es suficiente caminar rápido entre 1 y 2 horas diarias para reducir el riesgo en un 18%.

La relación entre la **dieta** y el cáncer de mama podría explicar en parte las diferencias en la incidencia entre países, pero hasta ahora los resultados de los estudios son contradictorios pues interfieren muchos otros factores. Una dieta baja en grasas, baja en carne roja y carne procesada, y alta en consumo de frutas y verduras, puede influir según algunos estudios en la reducción del riesgo para cáncer, incluido el de mama. Una alta ingesta de vegetales podría por sí sola reducir el riesgo de cáncer de mama. La mayoría de los estudios han identificado una menor incidencia de cáncer de mama en los países con bajo consumo en grasas poliinsaturadas y en grasas saturadas.

Factores de riesgo hormonales:

La **menarquia precoz** y la **menopausia tardía** aumentan el riesgo de cáncer de mama, si bien de forma leve; por cada año que se retrasa la menopausia se incrementa el riesgo en 1,03. La causa más probable es el incremento en el tiempo de exposición a estrógenos y progestágenos.

Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS): el incremento de riesgo se ha descrito con todos los tratamientos hormonales (tibolona, estrógenos o estrógenos asociados con gestágenos). El mayor incremento de riesgo se ha encontrado en estrógenos asociados con gestágenos.

La exposición a **dietilestilbestrol**: entre los años 40 y 60 se les administró a muchas mujeres embarazadas dietilestilbestrol con la finalidad de disminuir la probabilidad de un aborto. Estas mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar un cáncer de mama. Y las mujeres cuyas madres tomaron durante su embarazo este fármaco, tienen también un riesgo ligeramente incrementado de padecer este tipo de cáncer.

Los **anticonceptivos hormonales**, según la mayoría de estudios, no se relacionan con el cáncer de mama, y cuando aparece un ligero incremento del riesgo relativo (RR), el efecto desaparece al abandonar el uso de los mismos. El factor de riesgo más importante parece ser el uso prolongado en edad temprana antes del primer embarazo a término, dado que las hormonas actuarían sobre un tejido mamario menos diferenciado.

El **embarazo** a término es un factor protector frente al cáncer de mama disminuyendo el riesgo, especialmente cuando el embarazo sucede a edades jóvenes y aumentando el efecto protector con el número de embarazos, pero su efecto es diferente para diferentes tipos de cáncer de mama pudiendo en algunos de ellos, como en el caso de los tumores triples negativos, incrementar el riesgo. El efecto de la gestación sobre el riesgo varía con la asociación a mutaciones genéticas, en concreto a la mutación BRCA, en estos casos el riesgo aumenta.

Los abortos, sean espontáneos o inducidos, no interfieren en el riesgo de cáncer de mama.

El embarazo después de presentar un cáncer de mama no empeora el pronóstico.

La **lactancia materna** reduce el riesgo de cáncer de mama, sumándose al efecto protector del embarazo. Por cada año de duración de la lactancia disminuye en un 4.7% el riesgo y ello se suma a la disminución del 7% que confiere cada embarazo.

I.1.c. Tipos e histología

Varios estudios han sugerido que la relación entre la administración de tratamientos hormonales y el riesgo de cáncer de mama depende del subtipo histológico. De todos los cánceres de mama, aproximadamente el 80% son ductales, el 15% son lobulillares y el 5% restante corresponde a histologías menos frecuentes. Inicialmente el lobulillar era el más asociado al uso de estrógenos y progesterona exógenos. Los tipos de cáncer de mama diferentes según la histología y biología, se clasifican y manejan teniendo en cuenta diferentes factores que se utilizan tanto para estimar el pronóstico, el tratamiento y la posible respuesta a la terapia. Estos factores incluyen la edad de la paciente, si la paciente está en menopausia, el tipo de tumor, el tamaño y el grado, la invasión linfovascular, el estado de los ganglios y los marcadores como son los receptores de estrógenos, de progesterona y Her2. Basado en lo anterior recibirán tratamiento local o sistémico (radioterapia o quimioterapia) con o sin tratamiento hormonal o trastuzumab. Tienen mejor pronóstico si presentan receptores para estrógenos y progesterona. Si presentan sobreexpresión de Her2 presentan mayor agresividad y son con más frecuencia sensibles al tratamiento con anti-Her2. KI 67 es una proteína que se halla en el núcleo de las células cuando se dividen. KI 67 determina el índice de proliferación. Los tumores con índices de proliferación altos (>14%) tienen peor pronóstico. Con el desarrollo de técnicas más sofisticadas se puede analizar los genes de cada cáncer de mama. Estas técnicas han dado lugar a una clasificación más precisa del cáncer de mama que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: **Luminal A-like** (ER+, PR+, Her2-)**, luminal B-like** (ER+, PR-, HER2-), **Her 2-positive** (ER-, PR-, Her2+) **y basal like** (ER-, PR-, Her2-). Los tumores luminales tiene receptores hormonales positivos, los Her2 expresión de Her2 y los basal like o triple negativos no expresan ni receptores hormonales ni Her2. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico[4,5]. A pesar de que los factores reproductivos y los tratamientos hormonales se han asociado principalmente con los luminales, un estudio muestra cómo los factores reproductivos también se asocian con los Her 2-positive y los basal like o triple negativos[6].

I.2. DIU-LNG

I.2.a. Descripción

El DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) está formado por un núcleo blanco, recubierto por una membrana opaca, situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo blanco en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de color marrón se encuentran unidos al asa.

El DIU-LNG más utilizado y sobre el que están realizados todos los estudios que vamos a exponer en esta revisión es el DIU Mirena®.

La estructura en forma de T de Mirena® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X. Presenta un insertador y un sistema precargado para facilitar su manejo e inserción. La duración aprobada es de 5 años. Tiene 32mm de longitud, su brazo más largo contiene un cilindro con 52 mg de levonorgestrel (LNG). El dispositivo libera 20 µg/día de LNG, que se reduce a 10 µg/día a los 5 años[7]. Los niveles máximos sistémicos se alcanzan poco después de la inserción, permanecen estables durante las primeras semanas y van disminuyendo con el paso del tiempo. Así, los niveles medios séricos de LNG en sangre en mujeres usuarias del DIU-LNG Mirena® parecen oscilar entre 100-200 pg/ml. Sin embargo, existe una variación entre mujeres en función de diversas patologías como la endometriosis, el VIH, la obesidad o la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales[8,9]. El DIU-LNG Mirena® tiene como indicaciones en su ficha técnica la anticoncepción y el tratamiento del sangrado menstrual abundante. Se comenzó a utilizar en Finlandia en 1990, y en España en 2001.

Progestasert® fue el primer dispositivo intrauterino de liberación hormonal, con liberación de 65µg de progesterona por día; se realizaba cambio del mismo anualmente y se suspendió su uso en 2001[10].

Actualmente, ha salido al mercado un nuevo dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel llamado Levosert®[11]. En este momento existen dos marcas de DIU-LNG cuya indicación es la anticoncepción como tal, que son DIU Kyleena® y DIU Jaydess®, con dosis menores de LNG[12].

Complicaciones como la expulsión o la perforación del útero son infrecuentes: la tasa de expulsión es del 2-10% durante el primer año; la perforación ocurre en menos del 1‰[13].

I.2.b. Utilidades

Anticoncepción: forma parte de los llamados de larga duración reversibles (LARC, por las siglas en inglés de *Long-Acting Reversible Contraception*). A día de hoy altamente recomendados por sociedades internacionales[14,15] para conseguir disminuir la cifra de mujeres expuestas a riesgo de embarazos no deseados. Presenta un índice de Pearl (número de embarazos no panificados por cada 100 mujeres y año) muy bajo (de 0,2%) y una alta tasa de continuidad (del 80% a 1 año)[12,16]. Además de su eficacia como DIU, se añade la liberación del levonorgestrel a nivel uterino, que impide la proliferación del endometrio e incrementa y espesa el moco cervical impidiendo el transporte de los espermatozoides a través del cérvix. Su eficacia anticonceptiva es comparable a la de la esterilización femenina en todos los grupos de edad[16].

Tratamiento de la menorragia idiopática: el sangrado menstrual abundante se define como sangrado igual o mayor a 80ml/menstruación, su prevalencia oscila entre 9-14%. Es una causa importante de trastorno en la salud de la mujer que afecta a su calidad de vida. Independientemente de las técnicas para valorar la cantidad de sangrado, en la práctica clínica, lo más decisivo para el tratamiento es la percepción de la mujer a cerca de su sangrado menstrual. El DIU-LNG Mirena® aporta resultados de disminución del sangrado del 90% y mejoría de la dismenorrea. El 20% de las mujeres presentan amenorrea al año de uso. Parece ser más efectivo que los tratamientos vía oral y las usuarias presentan mayor calidad de vida. Ha disminuido los tratamientos quirúrgicos[10].

Otros: mejora la dismenorrea, reduce la de incidencia EIP, etc.

Aunque no aparece en ficha técnica, se está empezando a utilizar como protección endometrial en pacientes en tratamiento con tamoxifeno por cáncer de mama. La literatura no es totalmente concluyente pero parece ser que el DIU-LNG protege el endometrio de patología adicional derivada del uso de tamoxifeno, a través de la decidualización del mismo[17].

I.3. Cáncer de mama: relación con las hormonas y con DIU-LNG

I.3.a. Bases fisiológicas

Muchos estudios han mostrado que el estradiol juega un papel importante en el desarrollo y la progresión de la mayoría de cánceres de mama por la proliferación sobre el tejido mamario. Los gestágenos son otra pieza clave en la biología de la glándula mamaria que tienen un papel controvertido puesto que en ocasiones pueden bloquear, estimular o no ejercer ningún efecto en la proliferación de la mama[18]. Se postula que la progesterona aumenta la proliferación sobre tejido mamario sano, pudiendo ocurrir aberraciones en estas secuencias que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama[19]. Estudios bien diseñados sobre tejido mamario muestran cómo a nivel molecular algunos gestágenos pueden interferir con la apoptosis inducida por los estrógenos[20], así como obstaculizar señales intracelulares aumentando el potencial migratorio de las células cancerígenas en estadios iniciales (no se sabe con qué nivel de exposición a levonorgestrel)[21].

. Sabemos que el DIU-LNG presenta alta concentración de levonorgestrel en el endometrio[22], lo que ofrece protección contra la hiperplasia (actualmente se utiliza como protección endometrial durante la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos[23] y también como protección en pacientes en tratamiento con tamoxifeno por cáncer de mama[17,24,25]). Pero las concentraciones a nivel sistémico son bajas aunque variables según personas [26].

La liberación del LNG en el útero da lugar a un bajo nivel hormonal sistémico, con concentraciones séricas que son inferiores a las observadas con otros anticonceptivos de sólo gestágeno (concentraciones séricas: 180 pg/ml vs 224 pg/ml con implante de etongestrel o 640 pg/ml con píldora de desogestrel)[26–28].

Depyree[29] y cols. publican recientemente un artículo en el que estudian en 25 mujeres, 18 de las cuales eran portadoras de DIU-LNG, 2 tomaban anticonceptivos orales (20mcg EE/100mcgLNG), 1 mujer tomaba la píldora de levonorgestrel 30mcg y 4 mujeres no utilizaban ningún método anticonceptivo, las concentraciones de levonorgestrel en el tejido mamario de mujeres que se someten a cirugía para reducción mamaria por motivos estéticos. En las portadoras de DIU-LNG la concentración media de levonorgestrel en sangre fue de 0.18±0.16 ng/ml y 0.26±0.28 ng/g en tejido mamario. Para los 4 controles negativos (que no utilizaban ningún método anticonceptivo) no se pudo detectar levonorgestrel ni en sangre ni en tejido mamario. Para las usuarias de anticonceptivos orales combinados las concentraciones

en sangre fueron 20.5 de EE y 3.37 de LNG ng/ml en sangre y 3.74 de EE y 1.24 de LNG ng/g en tejido mamario. Para la usuaria de sólo gestágeno 0,31 ng/ml en sangre y 1.17 ng/g en tejido mamario. La concentración de levonorgestrel en células del epitelio mamario en portadoras de DIU-LNG es muy baja, si solo el 3% del LNG medido en el tejido mamario se difunde dentro de la célula, el LNG intracelular final sería 0.008 ng/g. Comparado con anticoncepción vía oral los niveles de levonorgestrel en tejido mamario son mucho más bajos (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de levonorgestrel según método anticonceptivo, Depyree[29]

	En sangre ng/ml	En tejido mamario ng/g
Nada	-	-
DIU-LNG	0.18±0.16	0.26±0.28
EE20mcg/LNG100mcg	3.37	1.24
LNG30mcg	0,31	1.17

Ellingjord-Dale y cols.[6] estudian la asociación de factores reproductivos y hormonales con los diferentes tipos de cáncer de mama, con respecto al DIU-LNG encuentran una tendencia de asociación entre la duración de uso y el cáncer de mama luminal A-like, sin embargo, sólo encuentran asociación estadísticamente significativa para mujeres que utilizan el dispositivo más de 10 años (OR: 1.36, IC95%: 1,12-1,64).

I.3.b. Repercusión mediática

En 2017, *The New York Times*[30] publica un artículo en el que afirma que: de acuerdo con un extenso estudio publicado recientemente, las mujeres que dependen de las píldoras anticonceptivas o dispositivos intrauterinos (DIU) que liberan hormonas presentan un ligero aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en relación al estudio de Mørch[31]. Según dicho estudio las mujeres que utilizaban el DIU que libera progestágenos presentaban un riesgo 21% mayor de cáncer de mama en comparación con quienes no lo utilizaban. Los autores presentan las limitaciones del estudio: no haber tenido en cuenta la actividad física, la lactancia materna o el consumo de alcohol.; tratando de ser cautos con los resultados. El *American College*

of Obstetrics and Gynecology[32] señaló que el resultado se debía evaluar con sumo cuidado y que los anticonceptivos hormonales están “entre las opciones más seguras, efectivas y accesibles” para muchas mujeres. Sin embargo, Marissa Weiss[33], oncóloga que fundó breastcancer.org, refiere, en cuanto al riesgo de cáncer de mama: “Es pequeño pero mensurable, y si agregas a los millones de mujeres que toman la píldora, se trata de un problema relevante de salud pública”.

En 2014, en CNN en español, se hacen eco del estudio de Soini T.[34], en el que los investigadores observaron un aumento en la cantidad de casos de cáncer de mama (la cantidad de casos nuevos diagnosticados de cáncer de mama entre las mujeres finlandesas que utilizaban DIU-LNG para la menorragia fue 19% mayor que en la población finlandesa en general), especialmente en mujeres que tenían entre 45 y 49 años, en comparación con las mujeres de la población general que no utilizaban este DIU en particular.

I.3.c. Revisiones publicadas

Marsden[35] realiza una revisión sistemática en 2017 teniendo en cuenta todos los anticonceptivos hormonales. Con respecto al DIU-LNG, encuentra que puede ser que no esté libre de aumento de riesgo de cáncer de mama; puesto que se ha encontrado un aumento del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres mayores de 45 años que han llevado el dispositivo al menos dos veces. Se basa principalmente en los estudios de Soini[34,36] y de Heikkinen[37]. Pero muestra una reflexión interesante: el riesgo absoluto para los anticonceptivos hormonales vendrá determinado por el riesgo base individual. Para mujeres jóvenes en edad reproductiva, el riesgo es bajo y, aunque aumenta con el aumento de la edad, el riesgo asociado con la exposición a anticonceptivos hormonales combinados, píldora de sólo progestágeno y los LARC es pequeño comparado con otros factores de riesgo modificables para los cánceres de mama con receptores hormonales positivos en mujeres premenopáusicas. Existe información insuficiente acerca del impacto de la píldora de sólo gestágeno o los LARC sobre el riesgo de otros cánceres (a diferencia de los anticonceptivos hormonales combinados que han demostrado una disminución en el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colorrectal).

Cuando revisamos en Up to Date[38] encontramos, con respecto al cáncer de mama, que se informa de que los estudios sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama con el DIU-LNG muestran resultados contradictorios. Hablan del estudio Danés

de 2017[31] en el que se halla un riesgo relativo de 1.21 para cáncer de mama en las portadoras de DIU-LNG, comentando que han sido incapaces de controlar factores de confusión para el cáncer de mama; concluyen que se precisan más estudios para clarificar el riesgo de cáncer de mama con el uso de DIU-LNG.

Samson y cols.[39] revisan la relación de todos los progestágenos en sus diferentes presentaciones con el cáncer de mama sin encontrar relación, aunque en cuanto al DIU-LNG solamente tienen en cuenta el estudio de Backman[40].

Martínez-Benavides[28] en 2015 en su revisión sobre los beneficios, temores y creencias erróneas sobre el DIU-LNG, concluye que no existen pruebas sólidas que apoyen el que las usuarias de DIU tengan mayor riesgo de cáncer de mama. Se cree que hechos como que la expansión del uso de DIU-LNG coincidiese con un aumento de casos de cáncer de mama entre las usuarias son consecuencia de sesgo de prescripción, ya que el DIU fue el método prescrito preferentemente en mujeres con riesgo de cáncer de mama, dada la baja exposición sistémica a la hormona a la que da lugar.

Mansour[8] y Concin[41] en 2012 y 2009 publican revisiones generales sobre el DIU-LNG comentando que su relación con el cáncer de mama no está probada.

I.3.d. Hipótesis

Un adecuado consejo por parte de los profesionales sanitarios exige la ponderación adecuada de las ventajas y de los riesgos que se derivan del uso de los distintos anticonceptivos, así como de las pruebas científicas en las que se sustentan.

A pesar de las grandes ventajas que se asocian con el uso del DIU-LNG, en España sólo un 2,5% de mujeres en edad fértil (15-49 años) lo usa[42]. Si los profesionales sanitarios tenemos información errónea o temores a cerca de un método, nuestro consejo influirá negativamente en el uso del mismo. Y, sin duda, el incremento de riesgo de cáncer de mama es uno de los factores que las mujeres pueden considerar como limitante para el uso de un método anticonceptivo.

Los distintos estudios han establecido una relación entre el empleo terapéutico de las hormonas, tanto empleadas en anticoncepción o como THS, con el cáncer de mama. Como hemos visto, no está clara la relación entre el DIU-LNG con el cáncer de mama. En consecuencia, nos planteamos una revisión sistemática que nos permita responder a la pregunta de la posible asociación del cáncer de mama con el DIU-LNG.

II. Objetivo

Nuestro objetivo es determinar la relación entre el DIU-LNG y la aparición de cáncer de mama.

III. Metodología

Realizamos una revisión sistemática para identificar el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de DIU-LNG.

Para ello realizamos una búsqueda a 3 niveles:

Inicialmente realizamos una búsqueda en un buscador general como Google (DIU liberador de levonorgestrel y cáncer de mama; levonorgestrel intrauterine device and breast cancer), para hacernos una idea del impacto social que tenía nuestro tema, en cuanto a publicaciones en prensa general.

Posteriormente, hemos utilizado Up to Date y Biblioteca Cochrane, para obtener una visión global sobre el DIU de levonorgestrel, el cáncer de mama y su posible relación (DIU liberador de levonorgestrel y cáncer de mama; levonorgestrel intrauterine device and breast cancer).

Y, por último, hemos realizado una búsqueda en PubMed (punto de corte de búsqueda de datos el 17 de noviembre de 2019), con las siguientes palabras clave: “(levonorgestrel intrauterine device OR IUD OR intrauterine system) AND breast cancer”. La búsqueda de los estudios se extiende a todos los existentes desde el comienzo de uso del DIU-LNG.

Se seleccionarán los estudios que cumplan los siguientes criterios:

- Artículos originales
- Diseño de estudio: observacionales o ensayos clínicos.
- Que se haya valorado numéricamente la relación entre CM y uso de DIU-LNG
- Publicados en revistas médicas
- Idioma del artículo: inglés o español

- Realizados en mujeres adultas
- Que los resultados estén informados de una manera adecuada, ateniéndose a metodología estadística consistente y reproducible

Los datos que queremos obtener de los estudios son:

- Año de publicación
- Número de pacientes en el estudio
- Edad de las mujeres
- Tiempo de uso del DIU-LNG
- Motivo de uso del DIU-LNG (anticonceptivo, tratamiento del SMA)
- Número de cáncer de mama en usuarias DIU-LNG
- Odds ratio o RR de cáncer de mama
- ¿Con qué lo compara? (otros anticonceptivos, nada,…)
- Factores de riesgo para cáncer de mama: qué tienen en cuenta y qué no tienen en cuenta
- Si tienen conflictos de interés o están subvencionados por alguna empresa

Las medidas de resultado que nos van a interesar son el riesgo relativo y la odds ratio, dependiendo del tipo de estudio, para saber si observamos relación del uso del DIU-LNG con la aparición de cáncer de mama.

Como consecuencia de la búsqueda realizada en los tres niveles, y después de eliminar las repeticiones, hemos encontrado 183 artículos. Al filtrar los resultados por: humanos, mujeres, idioma inglés o español y adultos (>19 años); obtenemos 59 estudios. De estos escogemos los estudios primarios que analizan la aparición de cáncer de mama en mujeres portadoras de DIU-LNG, cumpliendo así nuestros criterios de selección. Los estudios seleccionados son 9 pero ambos estudios publicados por Soini (2016 y 2014) están realizados sobre las mismas pacientes y los mismos años por lo que los consideraremos como uno (en 2014 el seguimiento es hasta diciembre de 2009 y en 2016 hasta diciembre de 2012).

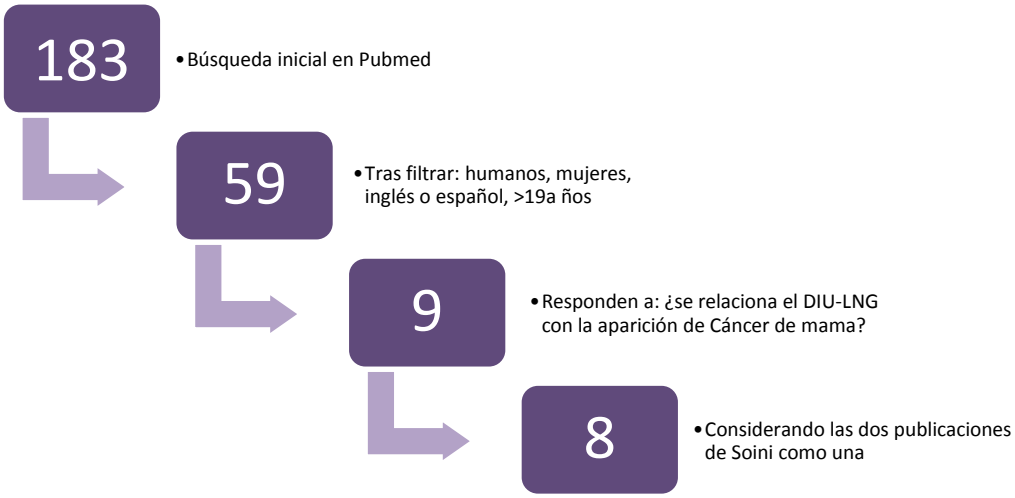

Figura 1. Búsqueda bibliográfica para la revisión sistemática.

IV. Resultados

Hemos encontrado 8 artículos, todos ellos realizados con el DIU Mirena®. Todos ellos son observacionales. La mitad se han llevado a cabo en Finlandia, uno en Alemania con población de Alemania y Finlandia, otro en Noruega, otro en Israel y otro en Dinamarca.

Los exponemos a continuación.

Jareid[43] **y cols. en 2018** publican un estudio de cohortes llevado a cabo en Noruega, con una población de 104.318 mujeres, de las cuales, 9144 fueron usuarias en algún momento de DIU-LNG, y 95.174 nunca lo usaron. Envían un cuestionario y las mujeres que responden son incluidas en el estudio si cumplen los criterios. Incluyen mujeres entre 41-76 años con una media de 52 años. La duración media de uso de DIU-LNG fue de 4 años. El seguimiento del estudio se realiza durante 12,5 años. Encuentran un RR de cáncer de mama en usuarias de DIU-LNG de 1,03 (IC 95%: 0,91-1,17); cuando separan por tiempo de uso del DIU-LNG encuentran que en menos de 5 años de uso el RR es de 1,06 (IC95%: 0,91-1,24) y en más de 5 años 0,88 (IC95%: 0,68-1,16).

Tienen en cuenta la edad, el IMC, la actividad física, los antecedentes familiares de cáncer de mama, la edad de la menarquia, el uso previo de anticonceptivos hormonales combinados, la paridad y el estado de menopausia o no. Excluyen a las pacientes con histerectomía u ooforectomía, aquellas con un cáncer

prevalente en el momento del estudio, las fallecidas y las que emigran. No presentan conflictos de interés.

A tener en cuenta:

- No indican el motivo de uso del DIU-LNG (por la edad de las pacientes suponemos que en algunas de ellas se utilizará como complemento a la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos)
- No tienen en cuenta el consumo de alcohol
- No ajustan el tiempo de uso previo de anticonceptivos hormonales combinados
- Más jóvenes entre las usuarias DIU-LNG; más proporción de alta o muy alta actividad física entre las usuarias de DIU-LNG
- Mezclan la población pre y postmenopáusica

Además de estudiar el riesgo de Cáncer de mama, también estudian el riesgo de Cáncer de ovario y de endometrio encontrando una gran disminución en las usuarias de DIU-LNG.

Siegelmann-Danieli[44] **y cols. en 2018**, en Israel, realizan un estudio de cohortes retrospectivo con una muestra de 40.678 mujeres. Entre 2003-2013 siguen a 13.354 portadoras de DIU-LNG emparejadas por edad a 27.324 controles no portadoras de DIU-LNG (2 controles por cada caso). La edad de las pacientes es 40-50 años (media en portadoras 44,1 y en controles 44,9; sin diferencia significativa). El día 1 es el día de inserción del DIU-LNG, ese mismo día se sigue a 2 controles emparejados por edad. Encuentran la misma cantidad de cáncer ductal in situ de mama en ambos grupos (1,8% casos vs 1,1% controles; p=0,23). Así como la misma cantidad de cáncer invasivo de mama en ambos grupos con una tendencia al aumento en el grupo de portadoras de DIU-LNG (1,06% frente a 0,93%, p=0,051); pero, cuando separan por edad, encuentran entre las mujeres de 40-45 años un aumento significativo de Cáncer de mama invasivo (0,88% versus 0,69%; p=0,014); sin encontrar diferencias en las mujeres entre 46-50 años.

Para poder participar no podían haber tomado anticonceptivos orales, ni tratamientos para técnicas de reproducción asistida ni terapia hormonal sustitutiva, ni tamoxifeno como uso profiláctico los 6 meses previos al inicio del estudio y hasta noviembre de 2015 que se realizó el seguimiento; tampoco podían participar aquellas

con diagnóstico previo de cáncer de mama. El seguimiento fue de 6 años para las portadoras de DIU-LNG y 9 años para los controles.

A tener en cuenta:

- El tiempo de uso del DIU-LNG no se expone, tampoco el motivo de su utilización.
- Existe diferencia significativa entre la proporción de mujeres más jóvenes en el grupo de DIU-LNG (en las portadoras de DIU-LNG: 67,4% de 40-45a; en los controles: 54,4% de 40-45a). Si en el estudio nos dicen que se comparan portadoras de DIU-LNG con población general emparejada por edad, esta diferencia significativa se trata de un sesgo de selección.
- Es posible que exista un sesgo de selección y se elija con más frecuencia el DIU-LNG como método en mujeres con antecedentes familiares de Cáncer de mama
- Dicen que hay un número de mujeres con más de 1 DIU-LNG insertado, pero no dicen la cifra
- No muestran conflictos de interés, pero en los agradecimientos aparece *Bayer* que ayuda en los fondos para la redacción y la estadística del estudio
- No tienen en cuenta otros factores de riesgo para el cáncer de mama como: antecedentes familiares, mutaciones genéticas, IMC, alcohol, étc.

Mørch[31] **y cols. en 2017** publican un estudio de cohortes realizado sobre la base de datos nacional danesa de mujeres usuarias de anticoncepción (todos los métodos de anticoncepción hormonal). El total de las mujeres estudiadas es de 1.797.932, de las cuales 93.843 son usuarias de DIU-LNG. Entre el total de mujeres usuarias de anticoncepción hormonal aparecen 11.517 casos de cáncer invasivo de mama. La edad de las mujeres estudiadas es de 15-49 años, el periodo del estudio va desde el 1995 hasta el 2012 con una media de seguimiento por paciente de 10,9 años. En cuanto al tiempo de uso del DIU-LNG es de 4 años estimado. Se comparan 7.815.180 mujeres/año que nunca han usado anticoncepción hormonal con 503.441 mujeres/año que han usado DIU-LNG. Encontrando un RR para cáncer invasivo de mama entre usuarias de DIU-LNG de 1,21 (IC95%: 1,11-1,33). Excluyen a las pacientes con cáncer previo (excepto cáncer de piel no melanoma), tromboembolismo venoso previo o tratamiento previo de infertilidad. El seguimiento lo realizan hasta el diagnóstico de cáncer de mama, la muerte, la emigración, cumplir 50 años o el fin del

seguimiento del estudio. Tienen en cuenta el IMC en mujeres que han parido, el tabaco y la edad de la mujer en el primer parto.

A tener en cuenta:

- No aparece el motivo de uso del DIU-LNG
- No tienen en cuenta otros factores de riesgo para el cáncer de mama como: edad de la menarquia, lactancia materna, consumo de alcohol, actividad física, IMC (sólo en mujeres con parto previo).
- *Novo Nordisk Foundation* apoya el estudio

Además del DIU-LNG, tienen en cuenta todos los anticonceptivos hormonales encontrando un riesgo relativo global de 1,20 (IC95%: 1,14-1,26) para cáncer de mama con un aumento del mismo cuando el uso es mayor de 10 años.

Soini[36] **y cols. en 2016** llevan a cabo un estudio en el que incluyen a todas las mujeres finlandesas que recibieron reembolso por la compra de DIU-LNG prescrito para el tratamiento de menorragia a la edad de 30-49 años entre 1994-2007 (registro nacional finlandés de reembolso de medicamentos). Fueron un total de 93.843 mujeres. Los casos de cáncer de mama de estas mujeres los obtienen de registro nacional finlandés de cáncer. Calculan mujeres-año en riesgo por grupos de 5 años. Lo comparan con el número de cánceres esperados que se calcula multiplicando el número de mujeres-año en cada grupo de 5 años por la correspondiente tasa de incidencia de cáncer de mama entre todas las mujeres finlandesas durante el mismo periodo. Se calcula el SIR dividiendo el número de cánceres observados entre el número de casos esperados de cáncer.

Surgen 2015 casos de cáncer entre las usuarias del dispositivo (separan los lobulillares, ductales e histologías menos comunes). Inicialmente no encuentran aumento del riesgo, pero a los 5 años de seguimiento comienza a aumentar el mismo.

Encuentran un aumento del riesgo para cáncer de mama tanto lobulillar como ductal: SIR Ca ductal mama 1,20 (IC95%:1,14-1,25); SIR Ca lobulillar de mama: 1,33 (IC95%:1,20-1,46). Descubren un riesgo mayor para cáncer de mama en aquéllas que han llevado el DIU-LNG 2 o más veces: SIR Ca lobulillar 1,73 (IC95%:1,37-2,15) y SIR Ca ductal 1,37 (IC95%:1,21-1,53). Los criterios de exclusión son salpingectomía uni o bilateral previa, salpingooforectomía u ooforectomía uni o bilatral previa, histerectomía previa; y el seguimiento lo realizan hasta: diciembre de 2012, emigración, cumplir 55

años o defunción. Las fortalezas del estudio son una muestra amplia, un seguimiento largo, obtención de los datos de registros nacionales. No presentan conflictos de interés.

Las limitaciones del estudio son:

- No ajustan por cribado de mamografías
- Posible sesgo de vigilancia (quizás más mamografías en usuarias DIU-LNG)
- No hay datos sobre receptores hormonales o Her2
- No tienen en cuenta FR para el cáncer de mama: IMC, paridad, antecedentes familiares, consumo alcohol, ejercicio físico, uso de otras hormonas exógenas…
- Finalizan el seguimiento a los 55 años

Ellos mismos concluyen: "nuestros resultados han de interpretarse con cautela, ya que las mujeres que usan el DIU-LNG para la menorragia pueden representar una población seleccionada con diferentes FR intrínsecos para Ca mama (por ejemplo: más ciclos anovulatorios) comparadas con la población general o aquéllas que lo usan como anticonceptivo".

En 2014[34] este mismo autor ya había estudiado la misma población de mujeres finlandesas arriba descrita, pero en este momento estudiaron la relación del DIU-LNG con todos los cánceres en general y el seguimiento lo realizaron hasta Diciembre de 2009 siendo los criterios de exclusión los mismos.

Hallaron para Ca mama tras el uso de un DIU-LNG SIR: 1,19 (IC95%: 1,13-1,25), tras el uso de al menos 2 DIU-LNG SIR: 1,40 (IC95%: 1,24-1,57).

Además, encuentran una relación de protección del DIU-LNG frente a adenocarcinoma de endometrio, cáncer de ovario, de páncreas y de pulmón.

Las fortalezas y limitaciones son similares a las del artículo publicado en 2016. Comentan en la publicación que las usuarias de DIU-LNG presentan mayor posición socioeconómica, más proporción de casadas, menos IMC, menos fumadoras y más consumo de alcohol, así como más sedentarismo, que la población general con la que se compara. Sólo el 4% de la cohorte de usuarias de DIU-LNG han participado en la encuesta nacional sobre comportamiento de salud.

Heikkinen[37] **y cols. en 2016** publican un estudio de casos y controles realizado en Finlandia cuyo objetivo es estimar la asociación entre hormonas exógenas y cáncer de mama. Obtienen del registro nacional de cáncer 5927 casos (después de excluir pacientes por diferentes motivos bien explicados en el artículo) de cáncer de mama in situ o invasivo y los comparan con 19.633 controles emparejados por edad. El estudio es transversal realizando una entrevista en 2009 (el cuestionario Women's Health and Use of Hormones), de los casos responden el 69% y de los controles el 55%. La edad de los casos está entre 22 y 60 años (media de 57,5 años). Excluyen a las pacientes con enfermedades malignas previas. Definen como premenopáusicas a las mujeres de 50 años o menos y postmenopáusicas más de 50 años. Estudian la exposición a anticoncepción hormonal, DIU y terapia hormonal sustitutiva.

Encuentran un aumento del riesgo de cáncer de mama entre mujeres postmenopáusicas que han usado alguna vez el DIU-LNG comparado con mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos hormonales con una OR de 1,48 (IC95%: 1,10-1,99), realizando análisis multivariante y ajustando por factores de riesgo para cáncer de mama. También comparan mujeres que usan DIU-LNG con mujeres que usan DIU de cobre y encuentran en postmenopáusicas una OR de 1,52 (IC95%: 1,14-2,02).

Las fortalezas del estudio es que tienen en cuenta factores de riesgo importantes para cáncer de mama (historia familiar, menarquia, paridad, IMC, consumo alcohol, tabaco, nivel de estudios) y realizan análisis multivariante ajustando por los factores de riesgo y que no presentan conflictos de interés.

A tener en cuenta:

- No sabemos el tiempo de uso del DIU-LNG
- No sabemos el motivo de uso del DIU-LNG
- Posible sesgo de selección al haber indicado el DIU-LNG a aquéllas mujeres que previamente se consideraba que tenían mayor riesgo de cáncer de mama
- Sesgo de memoria (el tiempo entre el diagnóstico de cáncer de mama y la entrevista es de 1 hasta 9,5 años, siendo 5,5 años de media)
- Hallazgo inesperado con respecto a la THS con OR: 0,72 (IC95%:0,67-0,78) y con el IMC en postmenopáusicas encontrando que IMC≥30 presenta OR: 0,83 (IC95%:0,75-0,91). Ambos resultados los relacionan con posibles sesgos en la selección o en la respuesta de las pacientes.

Dinger[45] **y cols. en 2011** apoyados por las autoridades europeas de salud realizan un estudio de casos y controles cuyo objetivo es evaluar el riesgo de cáncer de mama entre usuarias de DIU-LNG comparado con DIU-Cu. Como objetivos secundarios también analizan el riesgo comparado con no utilizar métodos anticonceptivos, con progestágenos y con otros anticonceptivos hormonales. Los casos son 5113 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (invasivos o in situ) entre 2000 y 2007 menores de 50 años (la edad media fue de 44,2 años). Los controles son mujeres emparejadas por edad y área de residencia (proporción 1 caso:4 controles), resultando en 20.452. Los casos se obtienen de los registros de cáncer de Alemania y Finlandia. Realizan dos grupos en cada brazo: usuarias DIU-LNG y usuarias DIU-Cu.

Los datos sobre los factores de riesgo y pronósticos para cáncer de mama los obtienen mediante un cuestionario a la población del estudio.

Observan cuántas mujeres son usuarias de DIU-LNG y cuantas de DIU-Cu, y comparan el riesgo de cáncer de mama para ambos grupos. La OR es de 1,04 (IC95%: 0,93-1,17), la OR ajustada por FR para Ca mama es de 0,99 (IC95%: 0,88-1,12). Concluyen que no observan aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de DIU-LNG. No se encontraron diferencias tampoco al comparar el cáncer invasivo de mama con el cáncer invasivo metastásico. Tampoco encuentran diferencias al estratificar por edad.

Excluyen a las pacientes que fallecen antes del comienzo del estudio, a aquéllas con historia previa de cáncer, las que se van a vivir a otro país y aquéllas que no pueden proporcionar la información de forma adecuada.

Tienen en cuenta los FR para cáncer de mama y se llevó a cabo como un estudio de seguridad tras la autorización del DIU-LNG para las Autoridades Europeas de Salud. El centro de epidemiología e investigación en salud de Berlin planeó, preparó, controló y evaluó el estudio.

Observan diferente distribución, en concordancia con los FR para Ca mama, entre los casos y los controles en cuanto a historia familiar de cáncer de mama, número de hijos, edad del primer nacimiento, lactancia materna, edad de la menarquia, ejercicio físico y nivel de estudios. No observaron dichas diferencias entre las usuarias de DIU-LNG y DIU-Cu. Las únicas diferencias que observaron fue la edad del primer nacimiento, el nivel de estudios y el consumo de alcohol, la prevalencia de FR es ligeramente mayor entre usuarias de DIU-LNG.

A tener en cuenta:

- No nos muestra el tiempo de uso del DIU-LNG, sólo consideran uso alguna vez o uso actual
- No sabemos el motivo por el que se usa el DIU-LNG
- Puede existir sesgo de memoria en los estudios de casos y controles
- El estudio está subvencionado por *Bayer Shering Pharma*

Lyytinen[46] **y cols. en 2010** realizan un estudio de casos y controles en Finlandia. Los casos los obtienen del registro nacional de cáncer cogiendo a todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama invasivo entre los años 1995-2007, entre 50 y 62 años (9956). Estos casos los emparejan por edad (1:3) con 29.868 controles obtenidos del registro de población finlandesa en el que aparece el año de nacimiento y el distrito donde residen.

Tienen en cuenta la paridad, la edad en el primer parto y el distrito de residencia.

El objetivo del estudio es valorar la asociación entre la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y el riesgo de cáncer de mama. Existe una opción popular en Finlandia que es dar estradiol vía oral o transdérmica y colocar un DIU-LNG para la protección endometrial (en este estudio supone el 14% de las terapias hormonales sustitutivas). Las terapias hormonales las obtienen de un registro nacional donde aparecen todos los medicamentos que acarrean un reembolso económico parcial. Sólo las mujeres a las que se les financió la THS durante al menos 6 meses son consideradas usuarias de THS en este estudio.

Los casos habían tomado THS con más frecuencia (45%) que los controles (39,9%) de forma estadísticamente significativa.

No encuentran aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que utilizan sólo estrógenos o sólo progesterona. Pero sí que encuentran riesgo elevado entre aquellas que utilizan terapia con estrógenos y progestágenos, así como tibolona.

Cuando se utiliza DIU-LNG sólo, se observa un aumento del riesgo de cáncer de mama con una OR: 1,53 (IC95%: 1,33-1,75). Cuando se utiliza estradiol (vía oral o transdérmica) y DIU-LNG la OR es de 2,07 (IC95%: 1,78-2,41); incrementándose el riesgo con el tiempo de uso.

Las fortalezas del estudio es que no presenta conflictos de interés, se extraen los casos y controles de registros nacionales.

A tener en cuenta:

- El estudio nos habla de mujeres menopáusicas con DIU-LNG, es decir, utilizamos el dispositivo como protección endometrial (no como anticonceptivo ni tratamiento de SMA). En un porcentaje no determinado cuentan que la indicación es por trastornos del ciclo menstrual en la perimenopausia.
- No tienen en cuenta: edad de menarquia, edad de menopausia, IMC, estatus socioeconómico, antecedentes familiares, estilo de vida.
- No pueden analizar si se realizan o no mamografías.
- Puede existir sesgo de selección: aumento de riesgo para cáncer de mama en aquéllas en las que elegimos DIU-LNG (estados de hiperestrogenismo como obesidad, edad avanzada de la menopausia); además la historia familiar de riesgo de cáncer de mama puede llevarnos a elegir el DIU-LNG.
- No encuentran aumento de riesgo de cáncer de mama con progestágenos vía oral (OR: 0,97) mientras que sí lo encuentra con DIU-LNG (OR: 1,53) que presenta menos concentración sistémica de progestágeno (de difícil explicación fisiológica).
- En un porcentaje que usan sólo progestágenos la indicación es como tratamiento de los trastornos del ciclo menstrual de la perimenopausia sin síntomas vasomotores.

Backman[40] **y cols. en 2005**, publican un estudio posterior a la comercialización del DIU-LNG realizado en Finlandia. Envían un cuestionario a mujeres entre 30 y 54 años (edad media 35,4) portadoras de DIU-LNG insertado entre enero de 1990 y diciembre de 1993, de las que contestan y son válidos 17.360. En esta cohorte de mujeres se analiza la incidencia de cáncer de mama en el registro nacional de cáncer finlandés entre enero de 1990 y diciembre de 2000; y se compara con el promedio de incidencia anual en población general del año 1998.

Los datos sobre cáncer de mama los obtienen del registro nacional de cáncer, entre 1990 y 2000 para las usuarias de DIU-LNG y del 1998 para calcular la incidencia promedio anual para población general.

No encuentran diferencias en la incidencia de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG comparado con la población general. En el grupo de 35-39 años observan una incidencia por 100000 mujeres año de 74/100000 en usuarias DIU-LNG versus 49,2/100000 en población general con un p valor de 0,056.

Las fortalezas del estudio es que se obtienen los datos de cáncer de mama del registro nacional finlandés y que se basa en un estudio postcomercialización temprano.

A tener en cuenta:

- Posible sesgo de selección en mujeres que no responden al cuestionario
- No tener en cuenta FR para Ca mama como: factores reproductivos y hormonales, consumo de alcohol, tabaco, localización geográfica, nivel educativo, estatus socioeconómico
- En Finlandia el DIU-LNG es el AC de primera línea solamente en mujeres que ya han parido, entonces se puede suponer que hay más mujeres con hijos entre las usuarias
- El diseño: copara una cohorte de usuarias de DIU-LNG con la incidencia media de Ca mama para un año concreto en población general
- Financiado por *Shering* (fabricante entonces del DIU-LNG) y 3 autores del estudio son sus empleados

Tabla 2. Estudios que valoran el riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG									
AUTOR (AÑO)	**País**	**N**	**Tipo**	**Objetivo**	**Edad**	**Tiempo uso DIU-LNG**	**Motivo uso DIU-LNG**	**Resultados**	**Limitaciones**
Jareid 2018 (Gynecologic Oncology)	Noruega	104.318 9.144 DIU-LNG 95.174 no DIU-LNG	Cohortes	Asociación entre el uso de DIU-LNG y el riesgo de Cáncer de mama, de ovario y de endometrio Seguimiento: 12,5 a.	41-76 (52 media)	2-6 a. (4 media)	¿?	RR Ca mama: 1,03 (IC95%:0,91-1,17)	* No tienen en cuenta consumo alcohol * No ajustan el tiempo de uso previo de ACOs * Más jóvenes entre las usuarias DIU-LNG; más proporción de alta o muy alta actividad física entre las usuarias de DIU-LNG * No diferencian Ca mama in situ o invasivo, ni tipos
Siegelmann -Danieli 2018 (Breast Cancer Res Treat)	Israel	40.678 13.354 DIU-LNG 27.324 no DIU-LNG	Cohortes	Asociación entre el uso de DIU-LNG y el riesgo de Cáncer de mama Seguimiento en años: -portadoras DIU-LNG: 6 - no portadoras: 9	40-50	¿?	¿?	Ca ductal in situ (1,8% casos vs 1,1% controles; p=0,23) Ca invasivo (1,06% vs 0,93%; p=0,051) **40-45a** aumento Ca invasivo (0,88% vs 0,69%; p=0,014)	*Sesgo selección *Mayor % jóvenes en grupo DIU-LNG *No tienen en cuenta otros FR * No estudio en postmenopausia * *Bayer financia*
Mørch 2017 (N Engl J Med)	Dinamarca	1.797.932 93.843 DIU-LNG (Ningún anticonceptivo hormonal: 7.815.180 personas/año DIU-LNG: 503.441 personas/año)	Cohortes	Asociación entre antinconcepción hormonal y riesgo de cáncer de mama Seguimiento: 10,9 a.	15-49	4 años	¿?	RR Ca mama invasivo: 1,21 (IC95%:1,11-1,33)	* No tienen en cuenta FR: menarquia, lactancia materna, consumo alcohol, actividad física, IMC. * No estudio en postmenopausia * El motivo de uso del DIU-LNG puede estar asociado a FR * *Novo Nordisk financia*

Soini 2016 (Acta Oncologica) **2014** (Obstet Gynecol)	Finlandia	93.843 DIU-LNG (al menos 2 DIU-LNG: 14.234) Compara con población general femenina DIU-LNG: 1.032.767 personas/año En 2014: 855.324 mujeres/años	Cohortes	Comprobar si el riesgo de cáncer de mama es mayor entre las portadoras de DIU-LNG 1994-2007 (seguimien-to medio de 11a) En 2014 el objetivo principal era la asociación del DIÜ-LNG principalmente con adenocarcinoma de endometrio.	30-49a (siguen hasta 55 años)	¿?	Tratamiento o prevención menorragia En 2014 >60% tratamiento menorragia	SIR Ca ductal mama: 1,20 (IC95%:1,14-1,25) SIR Ca lobulillar mama: 1,33 (IC95%:1,20-1,46) Encuentran mayor riesgo en las que lo han llevado 2 veces o más En 2014: SIR 1,19(IC95%:1,13-1,25) Si han usado 2 DIU-LNG: SIR 1,40(IN95%:1,24-1,57)	* No ajustan por cribado Mx * Posible sesgo vigilancia (mayor en usuarias DIU-LNG) * No datos sobre receptores hormonales ni Her2 * No tienen en cuenta FR: menarquia, lactancia materna, consumo alcohol, actividad física, IMC, paridad, antecedentes familiares, uso de otras hormonas exógenas * El motivo de uso del DIU-LNG puede estar asociado a FR En 2014: diferencias entre usuarias DIU-LNG y población general
Heikkinen 2016 (Cancer Causes Control)	Finlandia	Casos: 5927 Controles: 19633	Casos y controles	Asociación entre hormonas exógenas y Ca mama	22-60a (57,5a media)	¿?	¿?	Postmenopáusicas (>50a): - Comparando con nunca anticonceptivos hormonales OR: 1,48 (IC95%: 1,10-1,99) - Comparando con DIU-Cu OR: 1,52 (IC95%: 1,14-2,02)	* Sesgo selección: haber indicado DIU-LNG a mujeres con más riesgo de Ca mama * Sesgo memoria: desde dx cáncer hasta entrevista 5,5 años de media * Respuesta casos 69% y controles 55%
Dinger 2011 (Contraception)	Alemania	Casos: 5113 Controles: 20.452	Casos y controles	Evaluar el riesgo de cáncer de mama entre usuarias de DIU-LNG comparado con DIU-Cu	<50a	¿?	¿?	OR: 0.99 (IC95%:0,88-1,12).	* Sesgo memoria ** Bayer financia*

Lyytinen 2010 (Int J Cancer)	Finlandia	Casos: 9956 Controles: 29.868	Casos y controles	Evaluar la asociación entre terapia hormonal sustitutiva y el riesgo de Ca mama	50-62	¿?	Como protección endometrial en THS (sólo o con estradiol vía oral o transdérmica)	OR: 1,53 (IC 95% 1,33-1,75) para DIU-LNG solo OR: 2,07 (IC95%: 1,78-2,41) para DIU-LNG con estradiol v.o. o transdérmico	* No tienen en cuenta edad FR ca mama: menarquia, edad menopausia, IMC, estatus socioeconómico, antecedentes familiares,…. * Sesgo de selección: El motivo de uso del DIU-LNG puede estar asociado a FR * Cuando pautan el DIU-LNG a solas no es THS
Backman 2005 (Obstet Gynecol)	Finlandia	17.360 portadoras DIU-LNG Comparado con incidencia media Ca mama en 1998 en población general	Compara incidencias Ca mama	Asociación entre DIU-LNG y Ca mama (Seguimiento 10 años)	30-54	¿?	Anticoncepción (para mujeres con al menos un parto)	No diferencias de incidencia de Ca mama entre portadoras DIU-LNG y población general Incidencia Ca mama por 100000 mujeres-año entre 35-39a : 74/100000 en portadoras DIU-LNG y 49,2/100000 en población general (p=0,056)	* Posible sesgo selección en mujeres que no responden el cuestionario * No tienen en cuenta FR ca mama: factores reproductivos y hormonales, alcohol, tabaco, localización geográfica, nivel educativo, estatus socioeconómico. * *Schering*
N=muestra; a.=años; Ca=cáncer; ACOs: anticonceptivos hormonales combinados									

Tabla 3. Resumen estudios que valoran el riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG

	N	Medidas de asociación o de impacto			Conclusión
		RR (IC del 95%)	OR	Otras medidas	
Jareid 2018	104.318	1,03 (IC95%:0,91-1,17)			No aumenta riesgo (todos los Ca mama) 41-76
Siegelmann-Danieli 2018 *	40.678			Ca ductal in situ (1,8% casos vs 1,1% controles; p=0,23) Ca invasivo (1,06% vs 0,93%; p=0,051) **40-45a** aumento Ca invasivo (0,88% vs 0,69%; p=0,014)	Tendencia aumento riesgo (Ca invasivo) 40-50
Mørch 2017 *	1.797.932	1,21 (IC95%:1,11-1,33)			Aumenta el riesgo (Ca invasivo) 15-49
Soini 2016	93843			SIR Ca ductal mama: 1,20 (IC95%:1,14-1,25) SIR Ca lobulillar mama: 1,33 (IC95%:1,20-1,46)	Aumenta el riesgo (Ca invasivo) 30-49a
Heikkinen 2016	5927 casos 19633 controles		En >50a: 1,48 (IC95%:1,10-1,99)		Aumenta el riesgo en >50 años (todos los Ca mama) 22-60a
Dinger 2011 *			En <50a: 0,99 (IC95%:0,88-1,12)		No aumenta riesgo en <50a (todos los Ca mama)
Lyytinen 2010	9956 casos 29.868 controles		En >50a: OR: 1,53 (IC 95% 1,33-1,75) para DIU-LNG solo OR: 2,07 (IC95%:1,78-2,41) para DIU-LNG con estradiol		Aumenta el riesgo (Ca invasivo) 50-62a
Backman 2005 *	17.360 portadoras DIU-LNG			Incidencia Ca mama por 100000 mujeres-año entre 35-39a : 74/100000 en portadoras DIU-LNG y 49,2/100000 en población general (p=0,056)	No aumenta riesgo (todos los Ca mama)

* Estudios financiados por empresas farmacéuticas

Subrayado en amarillo: estudios con mujeres en menopausia

Figura 2. Resumen de evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos

	Sesgo				
	Selección pacientes	Sesgo vigilancia	Sesgo memoria	No tener en cuenta FR Ca mama	No tienen en cuenta AH previa
Jareid 2018	🟢	🟢	🟢	🟡	🔴
Siegelmann-Danieli 2018	🔴	🟢	🟢	🔴	🟢
Mørch 2017	🔴	🟢	🟢	🔴	🟡
Soini 2016, 2014	🔴	🔴	🟢	🔴	🟡
Heikkinen 2016	🔴	🟢	🔴	🟢	🟡
Dinger 2011	🟡	🟢	🔴	🟢	🟢
Lyytinen 2010	🔴	🟢	🔴	🔴	🔴
Backman 2005	🔴	🟢	🟢	🔴	🟡

Alto 🔴	Poco claro 🟡	Bajo 🟢

V. Discusión

Una vez realizada la revisión, nos hemos dado cuenta de que no es posible llegar a una clara respuesta a nuestra pregunta inicial, si las portadoras de DIU-LNG presentan mayor riesgo de cáncer de mama.

Globalmente podemos decir que la mitad de los estudios no encuentra aumento del riesgo de cáncer de mama en las portadoras de DIU-LNG y la otra mitad sí; estos últimos no llegan a tener incrementos de riesgo para estudios observacionales relevantes. Según Grimes[47], en los estudios observacionales, las asociaciones no prueban causa-efecto y las pequeñas diferencias en riesgo relativo se tienen que interpretar con mucha cautela. En estudios observacionales no hay una relación causal creíble si en los estudios de cohortes no supera el riesgo relativo el 2-3 y en los estudios de casos y controles la odds ratio no supera 3-4[47]. En nuestra revisión no encontramos ningún RR ni OR que supere las cifras anteriores.

Por otra parte, a pesar de lo anterior y de la heterogeneidad de los estudios, parece intuirse cierto efecto sistémico del levonorgestrel, aunque las portadoras de DIU-LNG presentan menos concentración del mismo en sangre y en tejido mamario que las usuarias de levonorgestrel vía oral y las usuarias de combinado de levonorgestrel con estinilestradiol[29]; observamos que cierta cantidad de levonorgestrel con variaciones según individuos existen.

Hemos encontrado grandes dificultades para llegar a conclusiones debido a la diversidad entre estudios:

- Se mezclan mujeres en pre y en postmenopausia
- Unos estudios son de casos y controles y otros de cohortes
- Las medidas de los resultados difieren también (RR, OR, SIR, comparación de porcentajes, comparación de incidencias)
- El motivo de uso del DIU-LNG en unos casos es anticoncepción, en otros tratamiento del sangrado menstrual abundante y en otros como protección endometrial en el contexto de THS; y, en la mayoría no está indicado
- El tiempo de uso del DIU-LNG tampoco es homogéneo ni viene descrito en la mayoría de los estudios
- Si han utilizado previamente anticonceptivos hormonales tampoco viene descrito, probablemente no se ha estudiado o tenido en cuenta (en el estudio de Mørch[31] excluyen mujeres con tratamientos previos para

infertilidad, en el estudio de Siegelman-Danieli[44] excluyen a las mujeres que en los 5 años previos al comienzo del estudio han tomado AHOs, THS, tratamientos para infertilidad o tamoxifeno)

Además, existen múltiples factores de confusión difíciles de controlar, creemos que detrás de la indicación de DIU-LNG, muy posiblemente estemos seleccionando mujeres con más factores de riesgo para cáncer de mama inicialmente. Por tanto, esto influirá en encontrar más casos de cáncer de mama en los grupos de portadoras de DIU-LNG; esto mismo concluyen en la revisión de Martínez-Benavides[28].

También hemos observado que la mayoría de los estudios revisados no tienen en cuenta factores de riesgo para cáncer de mama como son: menarquia, paridad, lactancia materna, antecedentes familiares, IMC, actividad física, consumo del alcohol, uso de otras hormonas exógenas, edad de menopausia, estatus socioeconómico, étc. Los únicos que tienen algo más en cuenta los factores de riesgo son Jareid[43] (aunque no tienen en cuenta el consumo de alcohol), Heikkinen[37] y Dinger[45], curiosamente en el primero y el último no encuentran aumento de riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG.

Los estudios revisados difieren en la muestra, siendo el más amplio el de Mørch[31], con casi 1.800.000 mujeres utilizando las bases de datos nacionales danesas. Estamos de acuerdo con la editorial publicada por Westhoff y Pike[48] en 2018 en que la relación entre el DIU-LNG y el cáncer de mama encontrada en este estudio puede ser biológica o debida en parte o completamente a sesgos o factores de confusión no medidos (selección de pacientes, estadio de la enfermedad con posibilidad de encontrar cáncer de mama en estadios más tempranos en usuarias de anticoncepción hormonal, uso previo de anticoncepción hormonal vía oral); también dicen, y estamos de acuerdo, que tanto en el estudio de Mørch[31], como en los de Soini[36] y Siegelmann-Danieli[44] no tienen en cuenta ningún factor de riesgo asociado al cáncer de mama salvo la edad (encontrando en estos 3 estudios cierto aumento de riesgo para cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG). Kaunitz y cols.[49] en 2018 escriben también una editorial en la misma línea que la anterior describiendo las limitaciones metodológicas del estudio de Mørch[31] y, añadiendo a las descritas por Westhoff y Pike[48], el hecho de que el registro danés tiene información de mujeres entro los 15 y los 79 años, sin embargo el análisis se limita a aquéllas por debajo de 50, lo cual es desafortunado porque la mayoría de cánceres de mama invasivos son diagnosticados a partir de los 50 años[50], y hubiese sido interesante ver si la diferencia de los riesgos persiste o desaparece durante la postmenopausia.

Coincidimos con el protocolo en anticoncepción hormonal y cáncer de mama de la SEC[51] de 2019 en que los resultados se han de interpretar con cautela.

Estamos de acuerdo con Marsden[35], que revisa toda la anticoncepción hormonal en relación al cáncer de mama y el DIU-LNG hasta el último estudio publicado por Soini[36] en 2016, en que el riesgo de CM en relación al DIU-LNG, si es que existiera, sería pequeño y comparable con otros factores de riesgos modificables.

La fortaleza de nuestro estudio es que se trata de una revisión sistemática que contiene todos los estudios realizados sobre la relación entre el uso de DIU-LNG y el cáncer de mama, desde el comienzo de uso del DIU-LNG.

La principal limitación de nuestro estudio es que no se ha podido realizar metaanálisis por la heterogeneidad de los estudios.

Consideramos que para establecer una relación causal entre el uso del DIU-LNG y el cáncer de mama sería deseable un estudio bien diseñado:

- Que separase a las mujeres que lo llevan como anticoncepción, como tratamiento del sangrado menstrual abundante o como parte de la terapia hormonal sustitutiva
- Que tenga en cuenta el tiempo de uso
- En el caso de las mujeres que lo utilicen como anticoncepción, que se compare con un método de anticoncepción no hormonal (barrera, DIU de cobre)
- Que se tenga en cuenta todos los factores de riesgo y protectores para el cáncer de mama, y, por tanto, tengamos en cuenta todo tratamiento previo o actual hormonal

VI. Conclusión

Algunos de los estudios localizados nos informan de un mayor riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de DIU-LNG. Sin embargo, la heterogeneidad de estos estudios, así como la existencia de sesgo en ellos, y la ausencia de control de otros factores, nos impiden llegar a una conclusión clara sobre este. Por lo que es deseable la realización de más estudios bien diseñados como hemos descrito anteriormente, que nos aclaren esta relación.

Pero pone de manifiesto que el DIU-LNG puede tener efectos sistémicos, que no se limita a un efecto local.

VII. Bibliografía

1. Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf. https://seom.org/dmcancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf. Accessed September 28, 2019.

2. SEGO | Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#oncologia. Accessed September 28, 2019.

3. Perou CM, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Manual de práctica clínica en senología, 2015*. Valencia: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2015.

4. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1. Accessed November 21, 2019.

5. Tavassoli FA. Correlation between gene expression profiling-based molecular and morphologic classification of breast cancer. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3 Suppl):167S-169S. doi:10.1177/1066896910370772

6. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):10. doi:10.1186/s13058-016-0798-x

7. FichaTecnica Mirena®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63158/FichaTecnica_63158.html.pdf. Accessed August 22, 2019.

8. Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception*. 2012;85(3):224-234. doi:10.1016/j.contraception.2011.08.003

9. Mattson L. Cost effectiveness in obstetrics and gynecology: The levonorgestrel intrauterine system. *Minn Med*. 2012;95(3):51-54.

10. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD002126. doi:10.1002/14651858.CD002126.pub3

11. Ficha Técnica Levosert ®. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80021/FT_80021.html.pdf. Accessed August 22, 2019.

12. Andeyro Garcia, Mercedes MV Raquel. Protocolo de DIU liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG). 2019. 2019. http://hosting.sec.es/descargas/PROTOCOLOS/PR_Dispositivos_Intrauterinos_Liberadores_Levonorgestrel_MercedesAndeyro_FIRMADO.pdf.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):184-196. doi:10.1097/AOG.0b013e318227f05e

14. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1434-1438. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c6f965

15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Long-Acting Reversible Contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-Acting Reversible Contraception*. London: RCOG Press; 2005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51051/. Accessed August 22, 2019.

16. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. doi:10.1016/j.contraception.2011.01.021

17. Philip S, Taylor AH, Konje JC, Habiba M. The levonorgestrel-releasing intrauterine device induces endometrial decidualisation in women on tamoxifen. *J Obstet Gynaecol*. June 2019:1-6. doi:10.1080/01443615.2019.1587600

18. Pasqualini JR. Progestins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23 Suppl 1:32-41. doi:10.1080/09513590701585003

19. Graham JD, Mote PA, Salagame U, et al. DNA Replication Licensing and Progenitor Numbers Are Increased by Progesterone in Normal Human Breast. *Endocrinology*. 2009;150(7):3318-3326. doi:10.1210/en.2008-1630

20. Sweeney EE, Fan P, Jordan VC. Molecular modulation of estrogen-induced apoptosis by synthetic progestins in hormone replacement therapy: an insight into the women's health initiative study. *Cancer Res*. 2014;74(23):7060-7068. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-1784

21. Hosseini H, Obradović MMS, Hoffmann M, et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature*. 2016;540(7634):552-558. doi:10.1038/nature20785

22. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17(6):529-536. doi:10.1111/j.1365-2265.1982.tb01625.x

23. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric*. 2015;18(4):470-482. doi:10.3109/13697137.2014.991302

24. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(12). doi:10.1002/14651858.CD007245.pub3

25. Roberts H, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen: A cochrane review summary. *Maturitas*. 2016;89:1-2. doi:10.1016/j.maturitas.2016.03.009

26. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med*. 1990;22(2):85-90.

27. Timmer CJ, Srivastava N, Dieben TO, Cohen AF. Bioavailability and bioequivalence of etonogestrel from two oral formulations of desogestrel: Cerazette and Liseta. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999;24(4):335-343. doi:10.1007/BF03190042

28. Martínez-Benavides, Mercedes GA José. Dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel: beneficios frente a dudas, temores y creencias erróneas. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana*. 2015;32(1):34-42.

29. Depypere HT, Stanczyk FZ, Croubels S, et al. Breast levonorgestrel concentrations in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. July 2019. doi:10.1016/j.contraception.2019.07.002

30. Rabin RC. Aún hay vínculos entre el cáncer de mama y algunos anticonceptivos, señala un estudio. *The New York Times*. https://www.nytimes.com/es/2017/12/11/un-estudio-muestra-que-aun-hay-vinculos-entre-cancer-de-mama-y-algunos-anticonceptivos/. Published December 11, 2017. Accessed November 29, 2019.

31. 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*. 2017;377(23):2228-2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732

32. Practice Advisory: Hormonal Contraception and Risk of Breast Cancer - ACOG. https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Hormonal-Contraception-and-Risk-of-Breast-Cancer?IsMobileSet=false. Accessed November 29, 2019.

33. Does Hormonal Birth Control Increase Breast Cancer Risk? Breastcancer.org. https://www.breastcancer.org/research-news/do-hormonal-contraceptives-increase-risk. Published December 14, 2017. Accessed November 29, 2019.

34. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):292-299. doi:10.1097/AOG.0000000000000356

35. Marsden J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post Reprod Health*. 2017;23(3):116-127. doi:10.1177/2053369117715370

36. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2016;55(2):188-192. doi:10.3109/0284186X.2015.1062538

37. Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkäniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control*. 2016;27(2):249-258. doi:10.1007/s10552-015-0702-5

38. Intrauterine contraception: Candidates and device selection - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-candidates-and-device-selection?search=levonorgestrel%20intrauterine%20device%20and%20drug%20information&topicRef=116579&source=see_link. Accessed October 10, 2019.

39. Samson M, Porter N, Orekoya O, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12. doi:10.1007/s10549-015-3663-1

40. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):813-817. doi:10.1097/01.AOG.0000178754.88912.b9

41. Concin H, Bösch H, Hintermüller P, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21 Suppl 1:S1-9. doi:10.1097/01.gco.0000361658.98177.59

42. González-Navarro, LV. Encuesta Anticoncepción. http://sec.es/area-cientifica/observatorio/documentos-Observatorio/. Accessed August 22, 2019.

43. Jareid M, Thalabard J-C, Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol*. 2018;149(1):127-132. doi:10.1016/j.ygyno.2018.02.006

44. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):257-262. doi:10.1007/s10549-017-4491-2

45. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011;83(3):211-217. doi:10.1016/j.contraception.2010.11.009

46. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer*. 2010;126(2):483-489. doi:10.1002/ijc.24738

47. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):920-927. doi:10.1097/AOG.0b013e31826af61a

48. Westhoff CL, Pike MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception*. 2018;98(3):171-173. doi:10.1016/j.contraception.2018.05.002

49. Kaunitz AM, Pinkerton JV, Manson JE. Hormonal contraception and risk of breast cancer: a closer look. *Menopause*. 2018;25(5):477-479. doi:10.1097/GME.0000000000001101

50. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018.

51. PR_AH_Cancer_PalomaLobo_FIRMADO.pdf. http://hosting.sec.es/descargas/PROTOCOLOS/PR_AH_Cancer_PalomaLobo_FIRMADO.pdf. Accessed September 28, 2019.