

# ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE LA POTENCIA ESTADÍSTICA DE LA ASOCIACIÓN

Miguel Delgado Rodríguez<sup>1,2</sup> / María Sillero Arenas<sup>3</sup> / Rafael Rodríguez-Contreras<sup>1</sup> /  
Aurora Bueno Cavanillas<sup>1</sup> / José María Martín Moreno<sup>4</sup> / Ramón Gálvez Vargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina, Granada

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Virgen de las Nieves, Granada

<sup>3</sup> Delegación Provincial de Salud, Jaén. <sup>4</sup> Escuela Nacional de Sanidad. Madrid

## Resumen

Se analiza la potencia estadística de todas las publicaciones originales existentes hasta 1989 sobre anticonceptivos orales y cáncer de mama. Utilizando las técnicas del metaanálisis se ha recopilado un total de 77 publicaciones (procedentes de 44 estudios originales), que fueron evaluadas con respecto a la calidad de su metodología y otras variables referentes al patrón de publicación. El poder fue aceptable ( $\geq 0,8$ ) sólo en el 10,8% de todas las asociaciones analizadas. La potencia mostró una relación significativa, como era de esperar, con la existencia de un riesgo relativo significativo entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama. No mostró una relación lineal con el tamaño muestra. No mostró, así mismo, la potencia relación estadísticamente significativa con otras variables ligadas al diseño o con los sesgos encontrados en los estudios, aunque fue mayor en los estudios sin sesgo. La excepción a lo anterior fue la menor potencia de los estudios no apareados frente a los apareados. El análisis multivariable seleccionó como variables predictoras de un poder de 0,8 o más la existencia de significación en el riesgo relativo y la ausencia de sesgos en la investigación.

**Palabras clave:** Anticonceptivos orales. Cáncer de mama. Metaanálisis. Métodos epidemiológicos. Estadística.

## ORAL CONTRACEPTIVES AND BREAST CANCER: ANALYSIS OF THE STATISTICAL POWER OF THE ASSOCIATION

### Summary

The power of the association between oral contraceptives and breast cancer was analysed in all the papers published up to date. Seventy-seven publications (from 44 studies) were collected and graded as to quality using meta-analytical methods. Power achieved a figure of  $\geq 0.8$  in a 10.8% of the associations studied. It showed a significant relationship with the existence of a significant relative risk of the oral contraceptives for breast cancer. The relationship with the sample size of a study was not linear. Power did not show any significant relationship to other variables related to the design of a study (apart from matching, being the power higher in unmatched studies), or to the biases detected, although studies considered as unbiased yielded a higher power. Logistic regression analysis included as predictors of a power  $\geq 0.80$  the existence of a significant relative risk and the lack of biases in a research.

**Key words:** Oral contraceptives. Breast neoplasms. Meta-analysis. Epidemiologic methods. Statistics.

## Introducción

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer en los países desarrollados<sup>1</sup>. Los anticonceptivos orales tienen una amplia difusión en el mundo, donde se estima que más de 60 millones de mujeres los consumen de manera habitual<sup>2</sup>. Su gran utilización hace imprescindible la delineación clara de sus

posibles efectos indeseables, entre ellos, el cáncer de mama. La relación entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama ha merecido una considerable atención en la literatura. Desgraciadamente, los resultados procedentes de las distintas investigaciones no han sido consistentes. El metaanálisis, entendido como un análisis del principio de consistencia (obtención de resultados similares en diferentes lugares y pobla-

ciones<sup>3</sup> entre las distintas investigaciones), puede aportar claridad al conjunto de toda la información publicada.

Por ello, y con la finalidad de dilucidar las características de la asociación entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama, realizamos un metaanálisis de los estudios publicados hasta 1989<sup>4-6</sup>. Hemos constatado que el riesgo relativo ponderado de las investigaciones publicadas es significativo (1,06)

Correspondencia: Dr. M. Delgado Rodríguez. Dpto. de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Avenida de Madrid 11. 18012 GRANADA. Este artículo fue recibido el 8 de mayo de 1990 y fue aceptado, tras revisión, el 19 de noviembre de 1990.

[1,02-1,1]), siendo mayor para el cáncer premenopáusico (1,14 [1,05-1,24])<sup>4,6</sup>. El efecto sobre el cáncer premenopáusico parece deberse a un consumo de anticonceptivos orales en etapas tempranas de la vida, donde se alcanzan riesgos relativos superiores<sup>4,6</sup>. El hecho de que la potencia estadística, en general, fuera baja en los estudios recogidos puede haber influido en que la mayoría de los estudios no hayan encontrado una asociación significativa.

A causa de ello, se decidió estudiar las características que podrían relacionarse con la potencia estadística en la relación anticonceptivos orales-cáncer de mama.

### Material y métodos

Los posibles estudios para ser incluidos en el análisis fueron identificados mediante: a) Búsqueda a través de la base de datos *Medline* para el periodo de enero de 1966 a diciembre de 1989 (palabras clave: *breast neoplasms —etiology, occurrence y epidemiology— y contraceptives, oral —adverse effects—*), junto a una búsqueda manual del *Índice Médico Español* para aquellas revistas españolas no incluidas en *Medline*. b) Revisión de todas las referencias de los artículos (revisiones y originales) localizados por el procedimiento anterior. c) Revisión de los índices de las revistas aparecidas en 1989, en las que la experiencia adquirida por los puntos anteriores hacía previsible la publicación de un artículo sobre anticonceptivos orales y cáncer de mama. Esto se hizo por el retraso entre la edición de una revista y su disponibilidad en *Medline*. No se realizó ningún intento de identificación de estudios no publicados, ni tampoco se estableció contacto con los autores para obtener datos sobre información adicional a la publicada o para clarificar aspectos metodológicos.

Los estudios publicados eran aceptados en el metaanálisis si: a) presentaban datos primarios, esto es, eran originales; b) los anticonceptivos orales eran valorados como exposición; c) el efecto analizado era el cáncer de mama;

d) estaba basado en datos de morbilidad y no de mortalidad; e) estaban publicados en inglés, francés, español, alemán, italiano o portugués; y f) podían calcularse medidas del riesgo relativo (RR) de cáncer en las consumidoras de anticonceptivos orales frente a las no consumidoras.

Los análisis fueron realizados en una doble vertiente: con todos los estudios reunidos, y con sólo aquellos que fueron juzgados como no sesgados. Para minimizar el sesgo del observador en la selección de los estudios no sesgados, los artículos fueron reunidos por un investigador independiente. Éste, una

Tabla 1. Resumen de los estudios epidemiológicos de contraceptivos orales y cáncer de mama

Referencia <sup>1</sup>	Tamaño muestral	Efecto estudiado <sup>2</sup>	Significación <sup>3</sup>	Potencia real	Potencia hipotética <sup>4</sup>	Calidad del estudio <sup>5</sup>
Estudios de casos y controles						
15*	832	E-Todos	No	0,045	0,055	48,9
16*	614	E-Todos	No	0,145	0,043	68,1
17*	ND	E-Premen.	No	ND	ND	59,6
18-19	651	E-Todos	No	0,071	0,033	72,3
20	198	E-Premen.	No	0,108	0,038	78,7
21*	802	E-Premen.	No	0,877	0,140	57,4
22*	235	E-Todos	No	0,045	0,034	59,6
23*	900	E-Todos	No	0,027	0,061	51,1
24	613	E-Todos	No	0,355	0,035	77,8
	ND	C-Todos	No	0,620	0,039	
	ND	P-Todos	No	0,106	0,038	
25-28	2189	E-Premen.	No	0,049	0,330	68,1
	3037	E-Posm.	No	0,200	0,123	
	5226	E-Todos	No	0,108	0,175	
	5226	C-Todos	Sí	0,278	0,343	
29-30*	1335	E-Todos	Sí	0,349	0,049	62,2
31	1678	E-Todos	No	0,085	0,046	74,5
32-33	837	E-Premen.	No	0,040	0,145	76,6
	983	E-Posm.	No	0,028	0,053	
	1820	E-Todos	No	0,087	0,079	
	837	C-Premen.	No	0,051	0,129	
34	577	E-Todos	No	0,229	0,037	78,7
35	750	E-Todos	No	0,297	0,054	78,7
36-37	632	E-Premen.	Sí	0,833	0,101	82,2
38-43	2352	E-Todos	No	0,093	0,120	66,0
44*	10890	E-Todos	No	0,084	0,135	62,2
45-46	633	E-Premen.	Sí	0,739	0,079	69,8
47	741	E-Todos	No	0,153	0,029	68,1
48	2064	E-Todos	No	0,043	0,063	83,0
49-50	6217	E-Todos	No	0,058	0,174	74,5
51	1330	E-Todos	No	0,812	0,056	70,2
52*	929	E-Todos	No	0,065	0,049	61,7
53	903	E-Todos	No	0,211	0,048	78,7
54-55	1125	E-Todos	No	0,071	0,110	68,1
56	2155	E-Todos	No	0,091	0,068	70,2
57	2523	E-Todos	No	0,876	0,077	82,2
58-66	5480	E-Premen.	No	0,094	0,644	82,2
	4004	E-Posm.	No	0,542	0,303	
	9484	E-Todos	No	0,647	0,346	
67	2870	C-Premen.	No	0,431	0,300	58,1
68-69	949	E-Premen.	Sí	0,641	0,138	91,1
70	740	E-Premen.	Sí	0,896	0,120	80,0
	91	E-Posm.	Sí	0,038	0,037	
	831	E-Todos	Sí	0,887	0,055	
71	1510	E-Premen.	Sí	0,174	0,114	91,1
72	420	E-Todos	No	0,164	0,040	78,7
73	301	E-Premen.	No	0,172	0,064	74,5
74	781	E-Todos	No	0,111	0,059	80,0
	226	E-Premen.	No	0,010	0,034	
	394	E-Posm.	No	0,322	0,048	
75*	207	E-Todos	No	ND		24,4

(continúa en pág. siguiente)

vez reunidos, asignó a cada artículo un código numérico y fotocopió las secciones de Material y métodos y de Resultados de manera tal que los evaluadores no identificaran a los autores, sus instituciones y el sentido de la asociación (si los anticonceptivos orales ejercían un efecto negativo o positivo sobre el cáncer). De esta manera fue posible valorar objetivamente la calidad de la publicación siguiendo directrices que han sido sugeridas por otros autores<sup>7-10</sup>. Se confeccionó un índice general de calidad, basado en un cuestionario aplicado a cada estudio<sup>4</sup> (Anexo). Los estudios fueron aceptados o rechazados independientemente por dos evaluadores. En caso de discrepancia en la decisión o en cualquiera de los sesgos observados se consultó con un tercer evaluador. Un estudio era considerado como no sesgado si no se detectaban los sesgos descritos por Skegg<sup>11</sup>:

1. *Sesgo de detección*: Producido por la desigual asistencia de las mujeres a

los servicios de detección precoz del cáncer de mama en función de la medida anticonceptiva que utilizan. Se consideró que no existía este sesgo cuando los autores controlaron en el análisis y/o diseño por el número de visitas y/o variables relacionadas con la educación de la mujer que sufría cada mujer.

2. *Sesgo de confusión*: Producido por variables que son factores de riesgo para el cáncer cervical y que además se asocian a la frecuencia de uso de los AO. Ejemplo de factores de confusión son la paridad, el estado socioeconómico, etc. Se consideró que no existía confusión cuando los autores controlaron en el diseño y/o análisis del estudio por al menos dos factores de riesgo del cáncer de mama aparte la edad.

3. *Sesgo por inclusión*: Producido por la incorporación en el grupo de referencia de patologías relacionadas con el consumo de anticonceptivos orales. Se consideró que no existía cuando esas patologías representaban menos del 5% del grupo de controles.

Se utilizó también como criterio de calidad la oferta por parte de los autores de las tasas de participación (proporción de la población elegible que aceptaba participar en la investigación) y/o de respuesta (proporción de las mujeres con quienes se había tomado contacto, que participaban en el estudio). Aparte los datos anteriores, se recogieron datos generales de cada investigación, tales como el tipo de estudio, si fue becado o no, la especialidad de los autores (en función del departamento al que pertenecían), la institución ejecutora, y el país donde se realizó. En el caso de que hubiera más de una publicación de un mismo estudio, se escogió la más reciente de ellas.

La potencia estadística se calculó de manera global para todo tipo de tumores y para el cáncer premenopáusico y posmenopáusico, si los autores estratificaron por esa variable. Se utilizó el programa de Muhm y Olshan<sup>12</sup>.

Para analizar el posible sesgo de publicación se aplicaron dos procedimientos: el de Vanderbroucke<sup>13</sup>, que consiste en la representación gráfica del logaritmo natural del riesgo relativo en función de su error estándar; y el de Rosenthal<sup>14</sup>, basado en el número de estudios necesarios para que la asociación significativa detectada no sea significativa.

Los datos fueron introducidos en un ordenador Data General MV 15000, se utilizó el paquete estadístico BMDP, versión de 1985, para su procesamiento. En el análisis estadístico se empleó el Anova, la regresión lineal múltiple y la regresión logística escalonada.

## Resultados

Se recogieron 44 estudios originales, en un total de 77 publicaciones<sup>15-91</sup> (tabla 1) entre los años 1964 y 1989, ambos inclusive. La potencia fue mayor o igual a 0,80 en 7 (10,8%) de las 65 asociaciones en las que se analizó. También se estimó la potencia hipotética para el RR ponderado obtenido<sup>4,6</sup> y en ningún caso la potencia fue superior al 80%. Ambos cálculos de potencia fueron relacionados mediante análisis de regresión lineal con la calidad general

Tabla 1. (continuación)

Estudios de cohortes						
76-77*	ND	E-Todos	No	ND		24,4
78-79	37373 p-a	E-Todos	No	0,123	0,039	76,7
80-82	406836 p-a	E-Todos	No	0,337	0,064	71,1
	272757 p-a	C-Todos	No	0,274	0,591	
	302331 p-a	P-Todos	No	0,237	0,087	
83-84	425748 p-a	E-Todos	No	0,281	0,085	62,2
85-87	141961 p-a	E-Todos	SI†	0,783	0,034	77,8
88-89	1087814 p-a	E-Todos	No	0,303	0,223	74,5
	614986 p-a	C-Todos	SI†	0,839	0,610	
	1065192 p-a	P-Todos	No	0,522	0,563	
	612715 p-a	E-Premen.	No	0,312	0,594	
	272714 p-a	C-Premen.	No	0,560	0,356	
	591280 p-a	P-Premen.	No	0,166	0,582	
	360392 p-a	E-Posm.	No	0,246	0,211	
90-91	69980 p-a	E-Todos	No	0,702	0,043	76,7
	43112 p-a	C-Todos	No	0,606	0,150	
	65472 p-a	P-Todos	No	0,490	0,058	

<sup>1</sup> El asterisco indica que el estudio fue considerado como sesgado.

<sup>2</sup> La letra inicial indica si el consumo que se valora es: (E) alguna vez consumieron AO; (C) si los consumían en el momento del diagnóstico del tumor; (P) si los consumieron en el pasado.

Premen.: indica cáncer premenopáusico; Posm, indica cáncer detectado tras la menopausia.

<sup>3</sup> La flecha indica si el riesgo relativo era superior a 1 (†) o inferior a 1 (‡).

<sup>4</sup> Potencia teórica del estudio para alcanzar un RR significativo al 5% de 1,07 en las que consumieron alguna vez AO, 1,4 para las consumidoras actuales, y 1,1 para las que tomaron AO en el pasado. En los tumores premenopáusicos, los valores del RR fueron 1,15, 1,30 y 1,10, respectivamente. En las posmenopáusicas, el valor del RR ponderado fue 1,1. Estos valores fueron tomados de las referencias 4 y 6.

<sup>5</sup> Valor de calidad obtenido a partir de un cuestionario (véase Anexo).

ND: No disponible.

p-a: Pacientes-año.

de la investigación. La potencia real mantuvo una discreta relación con la calidad ( $r=0,28$ ,  $p<0,1$ ), mientras que no sucedió lo mismo con la potencia estimada para el riesgo relativo esperado ( $r=-0,02$ , n.s.).

En la tabla 2 se presentan los resultados de la potencia en función de tres de los elementos necesarios para su cálculo. Como era de esperar, mostró una relación altamente significativa con la existencia de un riesgo relativo significativo ( $p<0,0001$ ). La potencia fue  $\geq 0,8$  en sólo dos (3,8%) ocasiones en las que el riesgo relativo no fue significativo, mientras que lo fue en cinco (41,7%) en las que el riesgo relativo sí fue significativo. La relación no fue significativa con el cociente entre los tamaños muestrales de los grupos índice/referencia, aunque se aprecia que aumenta conforme el cociente es mayor. Cuando este cociente estuvo comprendido entre 1,26 y 2 se obtuvo la mejor potencia (media de 0,453), pero este último valor se basa tan sólo en dos estudios. Con el tamaño muestral, a diferencia de la variable anterior, hubo también una relación significativa, y no se aprecia que esta relación sea de carácter lineal.

En la tabla 3 se relaciona la potencia con algunas características de los estudios. No hubo diferencias significativas según el tipo de diseño, aunque la mejor potencia se obtuvo en los estudios de cohortes. Tampoco hubo diferencias significativas según el tipo de efecto analizado, aunque la potencia fue mayor para el cáncer premenopáusicos que para el posmenopáusicos. Sí hubo diferencias con respecto a la fecha de publicación. Los estudios aparecidos después de 1983 presentaron una potencia media significativamente superior a los aparecidos con anterioridad (0,377 frente a 0,213,  $p=0,01$ ). Cuando el riesgo relativo fue ajustado, la potencia resultó mayor (0,323) que cuando no lo fue (0,201), aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. La presencia de apareamiento en la selección de los grupos a comparar sí fue significativa. Los estudios no emparejados tuvieron una potencia mayor que los emparejados (0,421 frente a 0,243,  $p=0,02$ ). Las diferencias persistieron cuando nos ceñimos exclusivamente a los estudios de casos y controles, ya que los no emparejados presentaron una potencia media de  $0,417 \pm 0,212$ , que fue casi significativamente mayor

que el  $0,243 \pm 0,237$  de los emparejados ( $p=0,07$ ). No hubo diferencias significativas según la especialidad de los autores del estudio, aunque es de destacar que la mayor potencia se obtuvo en los estudios realizados exclusivamente por sanitarios. La existencia de beca no influyó en la potencia, aunque fue mayor en los estudios becados.

En la tabla 4 se relaciona la potencia con algunas variables indicadoras de la calidad de la investigación. No se observaron diferencias significativas, aunque es interesante constatar que los estudios considerados globalmente como no sesgados y en los que no hubo sesgo de confusión u otros sesgos, la potencia fue superior. Coherentemente con lo anterior, en los estudios que ofrecieron la tasa de participación y/o respuesta la potencia fue superior.

Con el fin de establecer las variables que mejor predecían la potencia de la asociación entre anticonceptivos orales y cáncer de mama se empleó un análisis de regresión lineal múltiple (tabla 5). Las variables seleccionadas fueron la significación del riesgo relativo y la existencia de emparejamiento (con un coeficiente negativo). Cuando la variable significación fue suprimida (con el fin de ver las variables que pudieran influir en la significación), entró en el modelo el año de publicación.

Dado que la potencia generalmente aceptada es aquella superior o igual a 0,8, todas las variables anteriores fueron introducidas en un análisis de regresión logística, con el fin de conocer cuáles eran las mejores predictoras de una potencia alta. Los resultados de este análisis figuran en la tabla 6. Dos variables fueron seleccionadas en el modelo con un nivel de significación inferior al 5%, la existencia de significación en el riesgo relativo y el emparejamiento. Al suprimir significación, el tamaño muestral entró en su lugar, aunque la bondad del ajuste descendió a un 90%.

Tabla 2. Potencia estadística en relación con diversas variables que influyen directamente en su cálculo

Variable	n	Potencia estadística	
		m $\pm$ s	% > 0,8
<b>Significación</b>			
No	53	0,243 $\pm$ 0,222	3,8
Sí	12	0,611 $\pm$ 0,313	41,7
		F (1,63)=22,96, p=0,000	
<b>Cociente entre tamaños Grupos índice y referencia</b>			
< 0,2	7	0,243 $\pm$ 0,226	0,0
0,20-0,33	7	0,229 $\pm$ 0,294	14,3
0,34-0,75	19	0,283 $\pm$ 0,256	10,5
0,76-1,25	30	0,355 $\pm$ 0,295	13,3
1,26-2,00	2	0,453 $\pm$ 0,467	0,0
> 2,00	2	ND	
		F(4,58)=0,61, p=0,66	
<b>Tamaño muestral</b>			
< 1.000	28	0,308 $\pm$ 0,320	10,7
1.000-5.000	16	0,231 $\pm$ 0,286	31,3
5.001-25.000	21	0,229 $\pm$ 0,221	19,0
> 25.000	29	0,416 $\pm$ 0,222	31,0
		F(3,61)=1,56, p=0,21	

ND: No disponible

## Discusión

Se ha insistido en la importancia que tiene la potencia estadística  $(1-\beta)^{92}$ . La constatación de que la mayoría de los

estudios sobre anticonceptivos orales y cáncer de mama tuvieran una potencia baja<sup>4,6</sup>, y de que se hiciera referencia al problema del error tipo II en tan sólo cinco estudios<sup>25,28,48,49,70</sup>, sugirió la idea de establecer variables predictoras, a escala del diseño, de una potencia aceptable. Con ello se intenta materializar la idea de que el metaanálisis puede servir para mejorar las investigaciones individuales<sup>93</sup>.

Los resultados de nuestro estudio podrían verse afectados por un sesgo de publicación, producido por la tendencia comprobada a publicar en mayor medida aquellos estudios con resultados significativos<sup>94-96</sup>. En el estudio de los anticonceptivos orales y el cáncer de mama podría existir un apoyo comercial en sentido contrario que neutralizara ese error. De cualquier manera se aplicó el método de Vandembroucke<sup>13</sup> para analizar la posible existencia de ese sesgo. Se obtuvo una gráfica simétrica que indica que el sesgo, de existir, no es importante (figura 1). Tras la aplicación del método de Rosenthal<sup>14</sup>, que estima el número de estudios necesarios para cambiar las conclusiones cuantitativas del RR, el número de estudios necesarios para cambiar los resultados globales es de 186, y de 125 los referentes a cáncer premenopáusicos<sup>6</sup>. Por otro lado, si comparamos nuestra búsqueda con la que hicieron Prentice y Thomas<sup>97</sup> en la sección de su metaanálisis dedicado a los anticonceptivos orales y cáncer de mama, encontramos nueve trabajos más que ellos hasta un año antes de que su artículo apareciera publicado. Todos estos hechos intentan poner de manifiesto la calidad de la búsqueda de la información (de nuestra población participante).

Todo el análisis realizado podía verse afectado por el hecho de que la potencia no siguiera una distribución normal. Se aplicó para su comprobación una prueba de Kolmogorov, con los criterios de Massey a la hora de efectuar la lectura en la tabla, ya que se consideró que se trabajaba con el universo y no con una muestra<sup>98</sup>. Las diferencias no alcanzaron el nivel del 5%, aunque sí fueron inferiores al 10%.

La potencia fue mayor conforme el efecto detectado fue menos frecuente

**Tabla 3. Potencia estadística en relación con diversas características del diseño de la investigación**

Variable	n	Potencia estadística	
		m ± s	% > 0,8
<b>Tipo de diseño</b>			
Cohortes	16	0,424 ± 0,223	6,3
Casos y controles	49	0,275 ± 0,286	12,2
		F(1,63)=3,61, p=0,06	
<b>Efecto estudiado</b>			
Cáncer premenopáusicos	17	0,362 ± 0,327	17,6
Cáncer posmenopáusicos	6	0,229 ± 0,192	0,0
Total	42	0,303 ± 0,269	9,5
		F(2,62)= 0,56, p=0,58	
<b>Año de publicación</b>			
≤ 1983	26	0,213 ± 0,234	7,7
> 1983	39	0,377 ± 0,288	12,8
		F(1,63)=5,87, p=0,01	
<b>Ajuste del riesgo relativo</b>			
Sí	59	0,323 ± 0,273	10,2
No	6	0,201 ± 0,334	16,7
		F(1,63)=1,05, p=0,31	
<b>Emparejamiento</b>			
No	25	0,421 ± 0,307	20,0
Sí	40	0,243 ± 0,237	5,5
		F(1,63)=6,84, p=0,02	
<b>Especialidad de los autores</b>			
Salud Pública (SP)	45	0,321 ± 0,275	11,1
SP+Otros	18	0,296 ± 0,273	11,1
Otras combinaciones	2	0,229 ± 0,286	0,0
		F(2,62)=1,14, p=0,35	
<b>Proyecto becado</b>			
Sí	59	0,327 ± 0,275	11,9
No	6	0,162 ± 0,284	0,0
		F(1,63)=1,93, p=0,17	

**Tabla 4. Potencia estadística en relación con la calidad de la investigación**

Variable	n	Potencia estadística	
		m ± s	% > 0,8
<b>Tasa de participación/Respuesta?</b>			
Presente	53	0,324 ± 0,277	11,3
Ausente	12	0,256 ± 0,287	8,3
		F(1,63)=0,57, p=0,45	
<b>Sesgo de confusión</b>			
Sí	9	0,230 ± 0,283	11,1
No	56	0,324 ± 0,278	10,7
		F(1,63)=0,90, p=0,35	
<b>Otros sesgos</b>			
Sí	3	0,305 ± 0,274	9,7
No	62	0,437 ± 0,404	33,3
		F(1,63)=0,63, p=0,43	
<b>¿Estudio sesgado?</b>			
Sí	9	0,184 ± 0,308	14,3
No	56	0,326 ± 0,276	10,5
		F(1,63)=1,62, p=0,21	

**Tabla 5. Resultados del análisis de regresión lineal múltiple**

Modelo	Variable	Coficiente	Error estándar
1. Incluyendo la variable «significación del RR»	Constante	0,348	0,073
	Significación (0=no; 1=si)	0,361	
	Emparejamiento (0=no; 1=Si)	-0,168	0,058
	r múltiple=0,596; r <sup>2</sup> =0,355		
2. Excluyendo la variable «significación del RR»	Constante	-1,308	0,066
	Emparejamiento (0=no; 1=si)	-0,148	
	Año publicación (< 1984=0; ≥ 1984=1)	0,020	0,008
	r múltiple=0,437; r <sup>2</sup> =0,191		

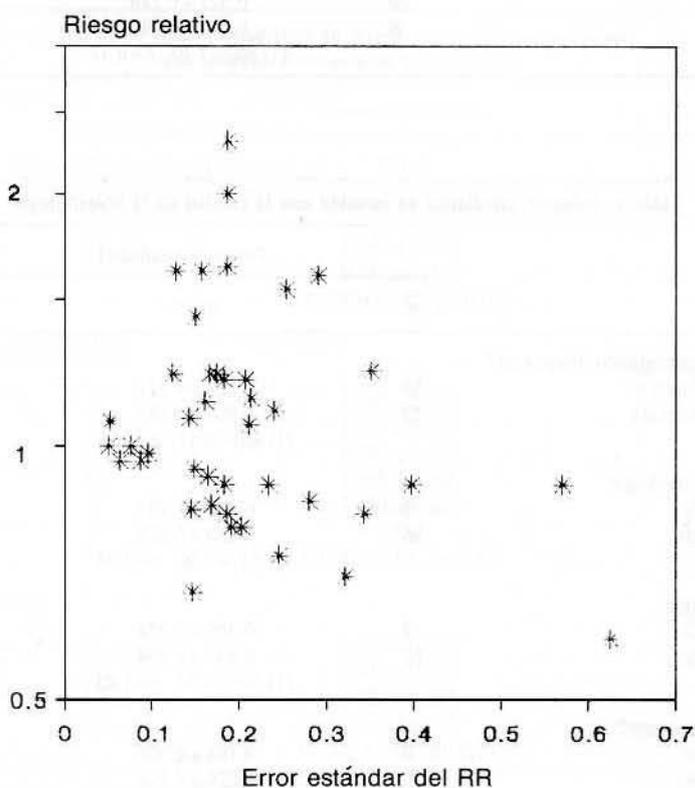
RR: Riesgo relativo

**Tabla 6. Resultados de la regresión logística múltiple escalonada**

Variable	Coficiente	Error estándar	Texp	P→
Constante	-0,063	0,859	-0,07	n.s.
Significación	1,980	0,634	3,12	<0,001
Emparejamiento	-0,957	0,556	-1,72	<0,10
Otros sesgos	2,040	0,953	2,14	<0,05

Significación de la bondad del ajuste (medida por  $\chi^2$ )=99,9%

**Figura 1. Representación del riesgo relativo (RR) en función de su error estándar**



(el cáncer premenopáusico es más raro que el posmenopáusico). Esto no parece lógico ya que la frecuencia de un fenómeno determina el tamaño muestral en un estudio de casos y controles e interviene en el cálculo de la potencia en un estudio de corte o de cohortes<sup>12</sup>. La razón que se puede aducir para ello está en relación con la latencia de la enfermedad. Varios autores han sugerido<sup>4,6,99-102</sup> que dada la larga latencia del cáncer de mama, tan sólo es posible detectar en la actualidad los efectos sobre el cáncer de mama premenopáusico, de menor latencia que el posmenopáusico, especialmente si se acepta la teoría de Simpson et al<sup>103</sup>. Estos autores han propuesto que el origen de todos los tumores de mama es premenopáusico. Todo esto supondría que desde la difusión de los anticonceptivos orales, a mediados de los años sesenta, no sería posible detectar un aumento del riesgo de cáncer hasta al menos 15-20 años después. Por ello, la mejor potencia de la asociación en los tumores premenopáusicos reflejaría este hecho. La explicación aducida sobre la latencia, la sustenta también el que por fecha de publicación se observa un incremento significativo de potencia en los estudios aparecidos tras 1983.

Los estudios realizados por especialistas en salud pública y los estudios becados alcanzaron una mayor potencia que los restantes, aunque las diferencias no fueron significativas. Esto puede deberse al hecho de que los estudios más rigurosos fueron realizados por ellos<sup>4,5</sup>. La calidad de la investigación será discutida posteriormente.

Otra de las variables del diseño de un estudio relacionadas con la potencia fue el emparejamiento. Los estudios apareados presentaron una potencia media inferior a los no emparejados. Podría pensarse que eso se debe a que los estudios emparejados fueron siempre de casos y controles (los de potencia media más baja en nuestro estudio), mientras que los no emparejados fueron de cualquier tipo de diseño. Las diferencias persistieron cuando nos ceñimos exclusivamente a los estudios de casos y controles. Una de las razones que se podrían aducir para explicar este hecho

es que el emparejamiento dificulta la búsqueda de controles, con lo que disminuye el tamaño muestral. Sin embargo, la realidad es que los estudios de casos y controles apareados tuvieron un tamaño muestral medio de  $2.259 \pm 3.039$  sujetos, mientras que en los no apareados el tamaño fue de  $1.282 \pm 722$ . Otra de las razones a aducir es que podría deberse a un sobreequipamiento. De las 40 asociaciones procedentes de estudios apareados, en 15 hubo apareamiento por 3 o más variables.

Del análisis de la potencia a lo largo de los diferentes estudios se observa que una relación entre tamaños muestrales del grupo de referencia al índice de 1,26-2 alcanzó la mejor potencia. El tamaño muestral, analizado por estratos, no mostró una relación directa con la potencia. Resultados similares se han alcanzado con el análisis de los anticonceptivos orales y el cáncer de cérvix<sup>104</sup>. Eso podría deberse a que se combinan diferentes tipos de diseño epidemiológicos, ya que se aprecia que los estudios de cohortes alcanzaron una mejor potencia que los de casos y controles. Sin embargo, en el análisis de regresión múltiple (tabla 5) el tamaño muestral no fue un predictor, incluso cuando se suprime la significación del riesgo relativo (con la que *a priori* mantiene una estrecha relación) en el modelo. El tamaño muestral, con una gran relevancia individual en la determinación de la potencia de una asociación, no confirma ese papel a escala global.

Es interesante constatar que la realización de ajustes en el riesgo relativo mejora la potencia de la asociación (tabla 3). Esta afirmación es consistente con el hecho de que la potencia fue mejor en las investigaciones sin sesgo de confusión (tabla 4). Aunque las diferencias no sean significativas, el dato sí es sugerente. Relacionado también con la calidad de la investigación, es interesante constatar que los estudios sin sesgo o que ofrecen los datos de participación y/o respuesta tienen mejor potencia. Estos resultados, aunque sugerentes, no se ven confirmados en el análisis multivariable.

En resumen, la potencia de una investigación de anticonceptivos orales y

cáncer de mama, desde el punto de vista del metaanálisis, no sólo guarda relación con las variables que influyen en su cálculo, sino que también parece que otras variables pueden tener influencia: la latencia de la enfermedad, la ausencia de emparejamiento y la calidad de la investigación (ausencia de errores sistemáticos). A pesar de que este último aspecto no ha sido seleccionado como predictor independiente, la consistencia de los resultados nos obliga a considerarlo al menos como orientativo.

#### Agradecimiento

A los evaluadores de la revista, por sus útiles comentarios.

#### ANEXO

##### Cuestionario de evaluación de la calidad de un estudio

Método predeterminado para la selección de los grupos de estudio:

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Tasa de participación

0. No consta; 1. <70%; 2. 70-80%; 3. 80-90%; 4. >90%

Tasa de respuesta

0. No consta; 1. <70%; 2. 70-80%; 3. 80-90%; 4. >90%

Uso de casos o exposiciones prevalentes:

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Criterios de exclusión/inclusión aplicados por igual en los grupos índice y de referencia

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Sesgo por inclusión en estudios de casos y controles:

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Sesgo de Berkson (estudios de casos y controles)

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Otros sesgos de selección

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Definición clara de la exposición

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Recogida de datos sesgada

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Desigualdad anamnésica (estudios de casos y controles)

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Igual examen diagnóstico en los grupos que se comparan

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Se ha utilizado la AP para la confirmación de los casos de cáncer

0. No; 1. <90%; 2. >90%

Igual la vigilancia médica en los grupos que se comparan

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Estudios de cohortes: ¿Hay análisis de las pérdidas?

0. No; 1. Sí, insuficiente; 2. Sí, suficiente

Las pérdidas (estudios de cohortes) sesgan el resultado final

0. Sí; 1. Dudoso; 2. No

Control de confusión en la selección

0. No; 1. Sí

Control de confusión en el análisis

0. No; 1. Restricción; 2. Multivariable

Hay confusión

0. Probablemente sí; 2. No

Secuencia cronológica adecuada

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Estimación de la potencia, si resultado negativo

0. NA o No; 1. Dudoso; 2. Sí

Significación obtenida por

0. No; 1. p; 2. IC 95%; 3. la 1 y 2

El análisis estadístico es

0. No hay; 1. Pobre; 2. Bueno; 3. Excelente

Resultados aplicables a la población elegible

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Resultados aplicables a la población de origen

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Resultados aplicables a otras poblaciones

0. No; 1. Dudoso; 2. Sí

Se elaboró un protocolo para relleno y puntuación del cuestionario<sup>4</sup>.

#### Bibliografía

1. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
2. Editorial. Cancer risks of oral contraception. *Lancet* 1989; 1: 21-2.
3. Hill BH. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med* 1965; 58: 295-300.
4. Sillero Arenas M. *Metaanálisis de la relación entre los contraceptivos orales y los cánceres de mama y de cuello uterino*. Granada: Universidad de Granada, 1989. Tesis doctoral.
5. Delgado Rodríguez M, Rodríguez-Contreras R, Sillero Arenas M, Lardelli P, Bueno A, Gálvez R. Contraceptivos orales y cánceres de mama y cuello uterino. Metaanálisis cualitativo. *Toko-Gin Práct* 1990; 49: 336-44.

6. Delgado-Rodríguez M, Sillero Arenas M, Rodríguez-Contreras R, López Gigosos R, Gálvez Vargas R. Oral contraceptives and breast cancer. A meta-analysis. *Rev Epidemiol Santé Publ* (en prensa).
7. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Conrol Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
8. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A Meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260: 652-6.
9. Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptive and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 729-98.
10. Elwood JM. *Causal relationships in Medicine. A practical system for critical appraisal*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
11. Skeeg DCG. Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 205-12.
12. Muhm JM, Olshan AF. A program to calculate sample size, power, and least detectable relative risk using a programmable calculator. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 205-11.
13. Vandenbroucke JP. Passive smoking and lung cancer: a publication bias? *Br Med J* 1988; 296: 391-2.
14. Rosenthal R. *Metal-analytical procedures for social research*. Beverly Hills: Sage Publications, 1984.
15. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1.399-404.
16. Henderson BE, Powell D, Rosario I, et al. An epidemiologic study of breast cancer. *JNCI* 1974; 53: 609-14.
17. Stavray K, Emmons S. Breast cancer in premenopausal and postmenopausal women. *JNCI* 1974; 53: 647-54.
18. Sartwell PE, Arthes FG, Tonascia JA. Exogenous hormones, reproductive history, and breast cancer. *JNCI* 1977; 59: 1.589-92.
19. Arthes FG, Sartwell PE, Lewison EF. The pill, estrogens, and the breast. *Cancer* 1971; 28: 1.391-4.
20. Kelsey JL, Holford TR, White C, Mayer ES, Kilty SE, Acheson RM. Oral contraceptives and breast disease. An epidemiological study. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 236-44.
21. Less AW, Burns PE, Grace M. Oral contraceptives and breast disease in premenopausal northern Albertan women. *Int J Cancer* 1978; 22: 700-7.
22. Ravnihar B, Seigel DG, Lindtner J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasias in relation to the oral contraceptive and estrogen use. *Eur J Cancer* 1979; 15: 395-405.
23. Balck MM, Kwon CS, Leis HP, Barclay THC. Family history and oral contraceptives. Unique relationships in breast cancer patients. *Cancer* 1980; 46: 2.747-51.
24. Jick H, Walker AM, Watkins RN, et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 577-85.
25. Paffenbarger RS, Kampert JB, Chang H-G. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 258-68.
26. Paffenbarger RS, Kampert JB, Chang H-G. Oral contraceptives and breast cancer risk. *Edit INSERM* 1979; 83: 93-114.
27. Paffenbarger RS, Fasal E, Simmons ME, Kampert JB. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977; 39: 1887-91.
28. Fasal E, Paffenbarger RS. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *JNCI* 1975; 55: 767-73.
29. Clavel F, Lê M, Laplanche A. Étude de la liaison entre le cancer du sein et la prise des médicaments hypotenseurs et contraceptifs oraux: résultats d'une étude cas-témoins. *Bull Cancer* 1981; 68: 449-55.
30. Lê M, Flamant R, Clavel F, Hill C. Contraceptifs oraux et cancer du sein: résultats préliminaires d'une enquête française. *Edit INSERM* 1979; 83: 169-80.
31. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of Breast cancer. *JNCI* 1981; 67: 327-33.
32. Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, Stegens NL, Feinleib M, Fraumeni JF Jr. Breast cancer risk factors among screening program participants. *JNCI* 1979; 62: 37-43.
33. Brinton LA, Hoover R, Szklo M, Fraumeni JF Jr. Oral contraceptives and breast cancer. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 316-22.
34. Harris NV, Weiss NS, Francis AM, Polissar L. Breast cancer in relation to patterns of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 643-51.
35. Janerich DT, Polednak AP, Glebatis DM, Lawrence CE. Breast cancer and oral contraceptive use, a case-control study. *J Chron Dis* 1983; 36: 639-46.
36. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; 2: 926-30.
37. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981; 43: 72-6.
38. Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease. *Cancer* 1971; 26: 1.395-9.
39. Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Br Med J* 1972; 3: 719-24.
40. Vessey MP, Doll R, Jones K. Oral contraceptives and breast cancer. Progress report of an epidemiological study. *Lancet* 1975; 1: 941-4.
41. Vessey MP, Doll R, Jones K, McPherson K, Yeates D. An epidemiological study of oral contraceptives and breast cancer. *Br Med J* 1979; 1: 1.755-8.
42. Vessey MP, McPherson K, Yeates D, Doll R. Oral contraceptive use and abortion before first term pregnancy in relation to breast cancer risk. *Br J Cancer* 1982; 45: 327-31.
43. Vessey MP, Baron J, Doll R, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiologic study. *Br J Cancer* 1983; 47: 455-62.
44. Hennekens CH, Speizer FE, Lipnick RJ, et al. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *JNCI* 1984; 72: 39-42.
45. Olsson H, Olsson ML, Moller TR, Ranstam J, Holm P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women in Sweden. *Lancet* 1985; 1: 748-9.
46. Olsson H, Möller TR, Ranstam J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women: Final report from a study in Southern Sweden. *JNCI* 1989; 81: 1.000-4.
47. Talamini R, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Reproductive and hormonal factors and breast cancer in a northern Italian population. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 70-4.
48. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and the genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54: 311-7.
49. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 863-8.
50. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 167-76.
51. Paul C, Skegg DCG, Spears GFS, Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: a national study. *Br Med J* 1986; 293: 723-6.
52. Alexander FE, Roberts MM, Huggins A. Risk factors for breast cancer with applications to selection for the prevalence screen. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 101-6.
53. Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Grimaldo C, Whatley AS, Rovira EZ. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *JNCI* 1987; 79: 1.247-54.
54. McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M. Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56: 653-60.
55. McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 1.414-5.
56. Brownson RC, Backwell CW, Pearson DK, Reynolds RD, Richens JW, Papermaster BW. Risk of breast cancer in relation to cigarette smoking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 140-4.
57. Ravnihar B, Zakelj MP, Kosmelj K, Stare J. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988; 35: 109-21.
58. The Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 1.591-5.
59. The Centers for Disease Control and The National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 405-11.
60. Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer risk in relation to type of estrogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1987; 36: 595-613.
61. Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. No evidence of a latent effect. *JAMA* 1988; 259: 1.828-33.
62. Stadel BV, Rubin GL, Webster LA, Shlesselman JJ, Wingo PA. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985; 2: 970-3.
63. Stadel BV, Lai S, Schlesselman JJ, Murray P. Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women. *Contraception* 1988; 38: 287-99.
64. Stadel BV, Schlesselman JJ, Murray PA. Oral

- contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1989; 1: 1.257-8.
65. Murray PP, Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 977-83.
66. Peto J. Oral contraceptives and breast cancer: is the CASH study really negative? *Lancet* 1989; 1: 552.
67. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63: 948-57.
68. Meirik O, Farley TMM, Lund E, Adami H-O, Christoffersen T, Bergsjö P. Breast cancer and oral contraceptives: patterns of risk among parous and nulliparous women — Further analysis of the Swedish-Norwegian material. *Contraception* 1989; 39: 471-5.
69. Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A Joint National Case-Control Study in Sweden and Norway. *Lancet* 1986; 2: 650-4.
70. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 269-80.
71. UK National Case-control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989; 1: 973-82.
72. Ellery C, MacLennan R, Berry G, Shearman R. A case-control study of breast cancer in relation to the use of steroids contraceptive agents. *Med J Aust* 1986; 144: 173-6.
73. Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 618-21.
74. Rohan TE, McMichael AJ. Oral contraceptive agents and breast cancer: a population-based case-control study. *Med J Aust* 1988; 149: 520-6.
75. Redondo Margüello E, Aguilar Oliván AL, Bernaldo de Quirós Abad F, Furió Bacete V. Estudio epidemiológico del cáncer de mama en nuestro medio. *Toko-Gin Pract* 1989; 48: 334-40.
76. Gambrell RD Jr. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 1.201-2.
77. Gambrell RD Jr. Commentary: Oral contraception and breast cancer risk. *J Reprod Med* 1986; 31: 543-5.
78. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu J-P. The Walnut Creek Contraceptive drug study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1980; 25 (Suppl.): 346-72.
79. Ramcharan S, Pellegrin FA, Roy R, Hsu JP. *The Walnut Creek contraceptive drug study — a prospective study of the side effects of oral contraceptives*. Bethesda: Center for Population Research, 1981. (Monograph, NIH N° 81-564).
80. Royal College of General Practitioners. *Oral contraceptives and Health. An interim report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners*. Londres: Pitman, 1974.
81. Royal College of General Practitioners. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Royal College of General Practitioners' study. *Br Med J* 1981; 282: 2.089-93.
82. Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill — A further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer* 1988; 58: 675-80.
83. Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and breast cancer. *JNCI* 1981; 67: 1.011-5.
84. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *N Engl J Med* 1976; 294: 419-22.
85. Vessey MP, McPherson K, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59: 613-7.
86. Vessey MP, McPherson K, Doll R. Breast cancer and oral contraceptives: findings in Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Br Med J* 1981; 282: 2.093-4.
87. Vessey MP, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception — an interim report. *J Biosoc Sci* 1976; 8: 373-427.
88. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, et al. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 1986; 255: 58-61.
89. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *JNCI* 1989; 81: 1.313-21.
90. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in seventh-day adventists. *Cancer* 1989; 64: 591-7.
91. Beeson WL, Mills PK, Phillips RL, Andress M, Fraser GE. Chronic disease among seventh-day adventists, a low risk group. Rationale, methodology, and description of the population. *Cancer* 1989; 64: 570-81.
92. Dixon WJ, Massey FJ Jr. *Introduction to Statistical analysis*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, 1983: 87-91.
93. O'Rourke K, Detsky AS. Meta-analysis in medical research: Strong encouragement for higher quality in individual research efforts. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1.021-4.
94. Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: The science of reviewing research*. Cambridge: Harvard University Press, 1984.
95. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *JNCI* 1989; 81: 107-15.
96. Hetherington J, Dickersin K, Chalmers I, Meiner CL. Retrospective and prospective identification of unpublished controlled trials: Lessons from a survey of obstetricians and pediatricians. *Pediatrics* 1989; 84: 374-80.
97. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285-401.
98. Domènech i Massons JM. *Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores*. 3 ed. Barcelona: Herder, 1980.
99. McPherson K, Coope PA, Vessey MP. Early oral contraceptive use and breast cancer. *J Epidemiol Commun Health* 1986; 40: 289-94.
100. McPherson K. Latent effect of oral contraceptives on breast cancer (letter). *JAMA* 1988; 260: 1.240-1.
101. Lê MG, Hill C, Kramar A, Moulton LH. Possible cohort effects in studies on oral contraceptive use and breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 52: 805-6.
102. Olsson H, Ranstam J, Möller TR. On cohort effects in studies on oral contraceptive use and breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 579.
103. Simpson HW, Candlish W, Pauson AW, McArdle CS, Griffiths K, Small RG. Genesis of breast cancer is in the premenopause. *Lancet* 1988; 2: 74-6.
104. Rodríguez-Contreras R, Delgado Rodríguez M, Sillero Arenas M, Lardelli Claret P, Gálvez Vargas R. Contraceptivos orales y cáncer de cuello uterino: análisis del poder de asociación. *Rev San Hig Públ* (en prensa).

