



ORIGINAL

Riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU de levonorgestrel. Revisión sistemática



C. Ángel-Parra^{a,*}, A.M. Pascual-Domenech^b y E. González-Mirasol^c

^a Hospital General de Elda, Alicante, España

^b Centro de Salud sexual y reproductiva Vinaroz, Castellón, España

^c Hospital General de Albacete, Albacete, España

Recibido el 24 de enero de 2021; aceptado el 15 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 5 junio 2021

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
DIU levonorgestrel

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres europeas. Se plantea la duda de si el uso de DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) podría estar asociado a un aumento del riesgo del mismo.

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

Resultados: Hemos encontrado ocho artículos, todos ellos realizados con el DIU Mirena® y observacionales. 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. La heterogeneidad de estos estudios, así como la existencia de sesgo en ellos, y la ausencia de control de otros factores nos impiden la realización de metaanálisis.

Conclusiones: Con la evidencia científica actual no podemos afirmar que exista mayor riesgo de cáncer de mama en las portadoras de DIU-LNG. Se requieren estudios bien diseñados para establecer conclusiones claras.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Levonorgestrel IUD

Risk of breast cancer in carriers of levonorgestrel IUD. A systematic review

Abstract

Introduction: Breast cancer is the leading cause of cancer death in European women. The question arises whether the use of levonorgestrel IUD (LNG-IUD) could be associated with an increased risk of breast cancer.

Material and methods: We conducted a systematic review to identify the risk of breast cancer among LNG-IUD users.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenangelparra@hotmail.com (C. Ángel-Parra).

Results: We found 8 articles, all of them observational and concerning the Mirena® IUD. Half of the studies do not find an increased risk of breast cancer in LNG-IUD carriers and the other half do. The heterogeneity of these studies, as well as the existence of bias in them, and the absence of control for other factors prevent us from performing a meta-analysis.

Conclusions: With the current scientific evidence we cannot confirm that there is a greater risk of breast cancer in LNG-IUD carriers. Well-designed studies are required to draw clear conclusions.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres europeas, y supone el 29,2% de los tumores en mujeres^{1,2}, con 404.920 nuevos casos¹⁻³ y la muerte de 138.000 mujeres en 2018⁴.

Se desconoce su etiología, pero se ha descrito una serie de factores de riesgo⁵, entre ellos, los hormonales. Parece que el estradiol participa en el desarrollo y la progresión de tumores, favoreciendo la proliferación del tejido mamario, siendo controvertido el papel de los gestágenos, puesto que pueden bloquear, estimular o no ejercer ningún efecto sobre esta proliferación⁶⁻⁸. Estudios bien diseñados sobre tejido mamario muestran cómo a nivel molecular algunos gestágenos pueden interferir con la apoptosis inducida por los estrógenos⁹, así como obstaculizar señales intracelulares, aumentando el potencial migratorio de las células cancerígenas en estadios iniciales¹⁰. Los estudios con anticoncepción hormonal combinada parecen que indican una relación entre la toma de las hormonas y el cáncer de mama, pero su papel no está aclarado del todo¹¹.

El dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel (DIU-LNG) más utilizado es el DIU Mirena®, que libera entre 10 a 20 µg/día de levonorgestrel (LNG)¹². 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, y son inferiores a otras formas de administración de gestágenos^{13,14}. La concentración de LNG en tejido mamario es también inferior comparado con otros anticonceptivos que contienen LNG¹⁵.

Con lo expuesto anteriormente, se plantea la duda de si el uso del DIU-LNG podría estar asociado a un aumento del riesgo de cáncer de mama¹⁶, pero las revisiones realizadas al respecto muestran resultados contradictorios¹⁷⁻²¹, por lo que nos planteamos una revisión sistemática que nos permita responder si hay asociación del cáncer de mama con el DIU-LNG.

Material y métodos

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

Para ello, hemos efectuado una búsqueda en PubMed (punto de corte de búsqueda de datos el 15 de enero del 2021), 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 del uso del DIU-LNG.

Se seleccionan los estudios que cumplen con los siguientes criterios: artículos originales, observacionales o ensayos clínicos, que hayan valorado numéricamente la relación entre cáncer de mama 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 una metodología estadística consistente y reproducible.

La extracción de datos de los estudios la vamos a realizar de una manera detallada y sistemática. Lo que nos va a interesar principalmente son las medidas de relación del uso del DIU-LNG con la aparición de cáncer de mama (como son el riesgo relativo [RR] y la odds ratio [OR]). También hemos tenido en cuenta la fuente de financiación de los mismos.

Como consecuencia de la búsqueda realizada 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 trabajos primarios que analizan la aparición de cáncer de mama en mujeres portadoras de DIU-LNG, cumpliendo así nuestros criterios de inclusión. Los estudios seleccionados son nueve pero ambos trabajos publicados por Soini (2016 y 2014)^{22,23} están realizados sobre las mismas pacientes y los mismos años por lo que los consideraremos como uno (en 2014, el seguimiento es hasta diciembre del 2009 y en 2016 hasta diciembre del 2012) (fig. 1).

Hemos evaluado la calidad de los estudios ayudándonos del programa: «Critical Appraisal Skills Programme España» (CASPe) y de sus formularios (fig. 2).

Resultados

Estudios seleccionados

Hemos encontrado ocho artículos, todos ellos realizados con el DIU Mirena® y observacionales; cinco de ellos se llevaron a cabo en países escandinavos²²⁻²⁷, uno en Israel²⁸ y el resto en otros países de Europa^{29,30}. La descripción de estos artículos está en la tabla 1.

En el estudio de Jareid et al.²⁴ analizan también el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio, y encuentran disminución de los mismos en usuarias de DIU-LNG.

Tabla 1 Estudios que valoran el riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG

Autor y año	País	Muestra	Tipo	Objetivo	Edad	T. uso	Motivo uso	Resultados
Jareid M, et al. (<i>Gynecol Oncol</i> . 2018;149:127-132)	Noruega	104.318 9.144 DIU-LNG 95.174 no DIU-LNG	Cohortes (Cuestionario)	Asociación entre DIU-LNG y riesgo Ca mama, ovario y endometrio Seguimiento: 12,5 a.	41-76	2-6 a. (4 media)	¿ ?	RR Ca mama: 1,03 (IC 95%:0,91-1,17) < 5a uso DIU-LNG: RR Ca mama: 1,06 (IC 95%:0,91-1,24) >5a uso DIU-LNG: RR Ca mama: 0,88 (IC 95%:0,68-1,16)
Siegelmann-Danieli N, et al. (<i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2018;167:257-262)	Israel	40.678 13.354 DIU-LNG 27.324 no DIU-LNG	Cohortes	Asociación entre DIU-LNG y riesgo Ca mama Seguimiento en años: -portadoras DIU-LNG: 6 - no portadoras: 9	40-50	¿ ?	¿ ?	Ca mama ductal in situ (1,8% casos vs. 1,1% controles; p = 0,23) Ca mama invasivo (1,06% vs. 0,93%; p = 0,051) 40-45a aumento Ca mama invasivo (0,88% vs. 0,69%; p = 0,014)
Mørch LS, et al. (<i>N Engl J Med</i> . 2017;377:2228- 2239).	Dinamarca	1.797.932 93.843 DIU-LNG (no anticonceptivo hormonal: 7.815.180 personas/año; DIU-LNG: 503.441 personas/año)	Cohortes	Asociación entre antinconcepción hormonal y riesgo Ca mama - Seguimiento: 10,9 a.	15-49	4 a.	¿ ?	RR Ca mama invasivo: 1,21 (IC 95%:1,11-1,33)
Soini T, et al. (<i>Acta Oncol</i> . 2016;55:188-192) (<i>Obstet Gynecol</i> . 2014;124 (2 Pt 1):292-299)	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 personas/año	Cohortes	Comprobar si riesgo Ca mama es mayor entre portadoras de DIU-LNG - Seguimiento: 11a 2014 objetivo principal: asociación DIU-LNG con adenocarcinoma endometrio.	30-49 (siguen hasta 55 a.)	¿ ?	Tratamiento o prevención menorragia 2014: >60% tratamiento menorragia	SIR Ca ductal mama: 1,20 (IC 95%:1,14-1,25) SIR Ca lobulillar mama: 1,33 (IC 95%:1,20-1,46) Encuentran mayor riesgo en las que lo han llevado 2 veces o más En 2014: - SIR 1,19 (IC 95%:1,13-1,25) - Si 2 DIU-LNG: SIR 1,40 (IC 95%:1,24-1,57)

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	País	Muestra	Tipo	Objetivo	Edad	T. uso	Motivo uso	Resultados
Heikkinen S, et al. (<i>Cancer Causes Control.</i> 2016;27:249-258)	Finlandia	Casos: 5.927 Controles: 19.633	Casos y controles	Asociación entre hormonas exógenas y Ca mama	22-60a (57,5 a media)	¿?	¿?	Postmenopáusicas (>50a): - Comparando con nunca anticonceptivos hormonales OR: 1,48 (IC 95%: 1,10-1,99) - Comparando con DIU-Cu OR: 1,52 (IC 95%: 1,14-2,02)
Dinger J, et al. (<i>Contraception.</i> 2011;83:211-217)	Alemania	Casos: 5.113 Controles: 20.452	Casos y controles	Riesgo Ca mama entre usuarias de DIU-LNG comparado con DIU-Cu	< 50a	¿?	¿?	OR: 0,99 (IC 95%: 0,88-1,12).
Lytyinen HK, et al. (<i>Int J Cancer.</i> 2010;126:483-489)	Finlandia	Casos: 9.956 Controles: 29.868	Casos y controles	Asociación entre terapia hormonal sustitutiva y riesgo Ca mama	50-62	¿?	Como protección endometrial en THM (solo 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
Backman T, et al. (<i>Obstet Gynecol.</i> 2005;4:813-817)	Finlandia	17.360 portadoras DIU-LNG Comparado con incidencia media Ca mama en 1998 en población general	Compara incidencias Ca mama (Cuestionario)	Asociación entre DIU-LNG y Ca mama - Seguimiento 10 a.	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 100.000 mujeres-año entre 35-39a: 74/100.000 en portadoras DIU-LNG y 49,2/100.000 en población general (p = 0,056)

ACOs: anticonceptivos hormonales combinados; a.: años; Ca: cáncer; DIU-Cu: DIU de cobre; DIU-LNG: DIU de levonorgestrel; N: muestra; SIR: standardized incidence ratio; THM: terapia hormonal de la menopausia; T. uso: tiempo de uso.

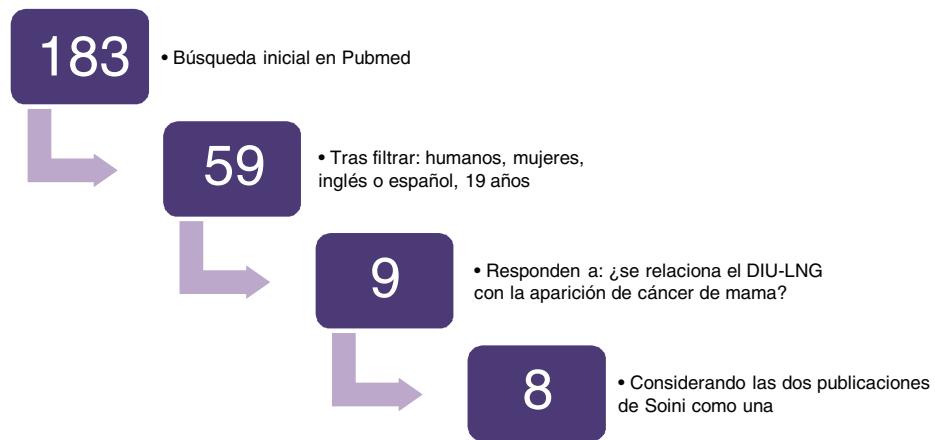


Figura 1 Búsqueda bibliográfica para la revisión sistemática.

Todos los estudios analizados se centran en un tema claramente definido. Aunque algunos^{25,29} abarcan más anti-conceptivos hormonales, aparte del DIU-LNG; y el estudio de Lyttinen et al.²⁶ trata sobre la terapia hormonal sustitutiva y el riesgo de cáncer de mama, pero lo hemos tenido en cuenta puesto que estudia el riesgo de este último en portadoras de DIU-LNG.

En algunos estudios, la selección se realiza teniendo en cuenta a las mujeres que contestan a un cuestionario^{24,27}. El estudio de Siegelmann et al.²⁸ presenta más proporción de mujeres más jóvenes en el grupo de DIU-LNG, cuando inicialmente refieren que van a emparejar por edad. Y, por último, lo que más observamos en la mayoría de estudios es que posiblemente se elige con más frecuencia el DIU-LNG en mujeres con más factores de riesgo para cáncer de mama^{22,23,26-29}.

Los métodos de medida utilizados son correctos, pero los resultados se expresan de formas diferentes. En los estudios de cohortes: dos de ellos muestran el RR^{24,29}; Siegelmann²⁸, sin embargo, expresa los resultados como comparación de porcentajes y Soini et al.^{22,23} muestran el resultado mediante el *standardized incidence ratio* (SIR). En los estudios de casos y controles se expresan los resultados mediante OR^{25,26,30}. Backman et al.²⁷ comparan tasas de incidencia de cáncer de mama entre usuarias de DIU-LNG vs. población general y así lo expresan.

La mayoría de estudios no tienen en cuenta los factores de riesgo para cáncer de mama ni el uso previo de anticoncepción hormonal, que pueden actuar como factores de confusión.

Bayer® financia la redacción y la estadística del estudio de Siegelman et al.²⁸ Novo Nordisk Foundation apoya el estudio de Mørch et al.²⁹, Bayer Shering Pharma subvenciona el estudio de Dinger et al.³⁰ y Shering financia el estudio de Backman et al.²⁷

Relación del DIU-LNG con el cáncer de mama

Los resultados de la relación del DIU-LNG con el cáncer de mama están resumidos en la [tabla 2](#). Hemos unido en esta tabla los resultados de los estudios con la calidad de los mismos. Como vemos, en cuatro no aumenta el riesgo (Jareid et al.²⁴, Siegelman et al.²⁸, Dinger et al.³⁰ y Backman et al.²⁷)

y en otros cuatro sí que aumenta (Mørch et al.²⁹, Soini et al.^{22,23}, Heikkinen et al.²⁵ y Lytytinen et al.²⁶). Aunque en el de Siegelman et al. sí que encuentran una tendencia al aumento de riesgo de cáncer de mama²⁸. La calidad de los estudios en los que no se observa aumento de riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG es mayor.

Discusión

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 et al., 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 OR no supera 3-4³¹. 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 LNG, aunque las portadoras de DIU-LNG presentan menos concentración del mismo en sangre y en tejido mamario que las usuarias de LNG vía oral y las usuarias de combinado de LNG con etinilestradiol¹⁵.

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 terapia hormonal de la menopausia (THM); 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 et al.²⁹ excluyen

Autor y año	Tipo de sesgo					
	Selección pacientes	Medida	Vigilancia	Memoria	No tener en cuenta FR Ca mama u otros factores de confusión	No tener en cuenta AH previa
Jareid M, et al. / 2018						
Siegelmann- Danieli N, et al. / 2018						
Mørch LS, et al. / 2017						
Soini T, et al. / 2016, 2014						
Heikkinen S, et al. / 2016						
Dinger J, et al. / 2011						
Lyttinen HK, et al. / 2010						
Backman T, et al. / 2006						
Alta posibilidad: Poco claro: Baja posibilidad:						

Figura 2 Resumen de evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

mujeres con tratamientos previos para infertilidad, en el estudio de Siegelman et al.²⁸ excluyen a las mujeres que en los cinco años previos al comienzo del estudio han tomado anticonceptivos hormonales orales [AHOs], THM, 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 esta

Tabla 2 Resumen estudios que valoran el riesgo de cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG

Autor y año	N	Medidas de asociación o de impacto			Conclusión
		RR (IC del 95%)	OR	Otras medidas	
Jareid M, et al. (<i>Gynecol Oncol</i> . 2018;149:127-132)	104.318	1,03 (IC95%:0,91-1,17)			Se reduce el riesgo de Ca ovario y endometrio, sin aumento del riesgo de Ca mama. RR Ca mama: 1,03 (IC95%:0,91-1,17) 41-76
Siegelmann- Danielli N, et al. (<i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2018;167:257-262)*	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)	En mujeres en perimenopausia no aumenta el riesgo de Ca mama, aunque en el subgrupo entre 40 y 45 años se observa un ligero aumento. 40-50
Mørch LS, et al. (<i>N Engl J Med</i> . 2017;377:2228-2239)*	1.797.932	1,21 (IC95%:1,11-1,33)			El riesgo de Ca mama fue más alto en mujeres que habían tomado recientemente o tomaban actualmente anticonceptivos hormonales comparado con las que no, aunque el aumento de riesgo absoluto es bajo.
Soini T, et al. (<i>Acta Oncol</i> . 2016;55:188-192) (<i>Obstet Gynecol</i> . 2014;124(2 Pt 1):292-299)	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 de Ca mama, tanto lobulillar como ductal. 30-49a
Heikkinen S, et al. (<i>Cancer Causes Control</i> . 2016;27:249-258)	5927 casos 19633 controles		En >50a: 1,48 (IC95%:1,10-1,99)		Se observa asociación entre el uso de DIU-LNG y el aumento del riesgo de Ca mama en mujeres en postmenopausia 22-60a
Dinger J, et al. (<i>Contraception</i> . 2011;83:211-217)*			En <50a: 0,99 (IC95%:0,88-1,12)		No se encuentra un aumento de riesgo de Ca mama en portadoras de DIU-LNG
Lyytinen HK, et al. (<i>Int J Cancer</i> . 2010;126:483-489)	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		El uso de DIU-LNG sólo o acompañado de estradiol se asocia a un aumento del riesgo de Ca mama 50-62a
Backman T, et al. (<i>Obstet Gynecol</i> . 2005;4:813-817)*	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)	El uso del DIU-LNG no se asocia a incremento del riesgo de Ca mama

* Estudios financiados por empresas farmacéuticas. Subrayado en amarillo: estudios con mujeres en menopausiaCa: cáncer; DIU-LNG: DIU de levonorgestrel; SIR: *standardized incidence ratio*.

* Estudios financiados por empresas farmacéuticas.

patología en los grupos de portadoras de DIU-LNG; esto mismo concluyen en la revisión de Martínez et al.³²

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, índice de masa corporal (IMC), actividad física, consumo del alcohol, uso de otras hormonas exógenas, edad de menopausia, estatus socioeconómico, etc. Los únicos que tienen más en cuenta los factores de riesgo son Jareid et al.²⁴ (aunque no consideran el consumo de alcohol), Heikkinen et al.²⁵ y Dinger et al.³⁰, 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 et al.²⁹, con casi 1.800.000 mujeres, utilizando las bases de datos nacionales danesas. Estamos de acuerdo con la editorial publicada por Westhoff et al.³³ en 2018 en la que la relación entre el DIU-LNG y el cáncer de mama encontrada 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 y

uso previo de anticoncepción hormonal vía oral); también dicen, y estamos de acuerdo, que tanto en el estudio de Mørch et al.²⁹, como en los de Soini et al.^{22,23} y Siegelmann et al.²⁸ no tienen en cuenta ningún factor de riesgo asociado al cáncer de mama salvo la edad (encontrando en estos tres estudios cierto aumento de riesgo para cáncer de mama en portadoras de DIU-LNG). Kaunitz et al.³⁴ en 2018 escriben también una editorial en la misma línea que la anterior, describiendo las limitaciones metodológicas del estudio de Mørch et al.²⁹ y, añadiendo a las descritas por Westhoff et al.³³, el hecho de que el registro danés tiene información de mujeres entre 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 años³⁵, 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 Sociedad Española de Contracepción (SEC)³⁶ de 2019 en que los resultados se han de interpretar con cautela.

Estamos de acuerdo con Marsden¹¹, que revisa toda la anticoncepción hormonal en relación con el cáncer de mama y el DIU-LNG hasta el último estudio publicado por Soini²³ en 2016, en el que el riesgo de cáncer de mama vinculado 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 nuestra investigación es que no se ha podido realizar un metaanálisis por la heterogeneidad de los estudios, a diferencia del trabajo publicado por Conz et al.²¹ Estamos de acuerdo con la carta al editor publicada por Silva et al.³⁷ en respuesta a Conz en agosto del 2020.

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 empleen como anticoncepción, que se compare con un método de anticoncepción no hormonal (barrera, DIU de cobre); que se consideren todos los factores de riesgo y protectores para el cáncer de mama, y, por tanto, tengamos en cuenta todo tratamiento previo o actual hormonal.

Conclusiones

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, 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 que nos aclaren esta relación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. European Cancer Information System. [Consultado 28 Ene 2020] Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
2. Dafni U, Tsouritis Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care* (Basel). 2019;14:344–53, <http://dx.doi.org/10.1159/000503219>.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194–220, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
5. Perou CM. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria Manual de práctica clínica en senología, 2015. 2015.
6. Pasqualini JR. Progestins and breast cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23 Suppl 1:32–41, <http://dx.doi.org/10.1080/09513590701585003>.
7. Graham JD, Mote PA, Salagame U, Van Dijk JH, Balleine RL, Huschtscha LI, et al. DNA replication licensing and progenitor numbers are increased by progesterone in normal human breast. *Endocrinology*. 2009;150:3318–26, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1630>.
8. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. *Endocr Rev*. 2020;41(2.), <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnz001>.
9. 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;74:7060–8, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1784>.
10. Hosseini H, Obradović MMS, Hoffmann M, Harper KL, Sosa MS, Werner-Klein M, et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature*. 2016;540:552–8, <http://dx.doi.org/10.1038/nature20785>.
11. Marsden J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post Reprod Health*. 2017;23:116–27, <http://dx.doi.org/10.1177/205336911715370>.

12. FichaTecnica Mirena®. [Consultado 22 Ago 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63158/FichaTecnica_63158.html.pdf.
13. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med*. 1990;22:85-90.
14. 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;24:335-43, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03190042>.
15. Depypere HT, Stanczyk FZ, Croubels S, Blondeel PN, Roche NA, Depypere BP, et al. Breast levonorgestrel concentrations in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2019;100:299-301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2019.07.002>.
16. 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;19:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0798-x>.
17. Intrauterine contraception: Candidates and device selection - UpToDate. [Consultado 14 Ene 2021] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-candidates-and-device-selection?search=Intrauterine%20contraception:%20Candidates%20and%20device%20selection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
18. Martínez-Benavides M, Gutiérrez-Alés J. Dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel: beneficios frente a dudas, temores y creencias erróneas. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*. 2015;32 [Consultado 14 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.revistafertilidad.org/articulo/Dispositivos-intrauterinos-liberadores-de-levonorgestrel-beneficios-frente-a-dudas-temores-y-creencias-erroacuteneas/191>.
19. Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception*. 2012;85:224-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2011.08.003>.
20. Concin H, Bösch H, Hintermüller P, Hohlweg T, Mursch-Edlmayr G, Pinnisch B, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21 Suppl 1:S1-9, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826f61a>.
21. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira-Dória M, Derchain SFM, Rieira R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:970-82, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13817>.
22. 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 1:292-9, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000356>.
23. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2016;55:188-92, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2015.1062538>.
24. 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;149:127-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.006>.
25. Heikkilä 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;27:249-58, <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0702-5>.
26. 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;126:483-9, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24738>.
27. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106:813-7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000178754.88912.b9>.
28. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Ravinovich HR, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167:257-62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4491-2>.
29. 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;377:2228-39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>.
30. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011;83:211-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.11.009>.
31. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol*. 2012;120:920-7, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826f61a>.
32. Martínez-Benavides, Mercedes GA. Dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel: beneficios frente a dudas, temores y creencias erróneas. *Rev Iberoam Fertil Reprod Humana*. 2015;32:34-42.
33. Westhoff CL, Pike MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception*. 2018;98:171-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2018.05.002>.
34. Kaunitz AM, Pinkerton JV, Manson JE. Hormonal contraception and risk of breast cancer: a closer look. *Menopause*. 2018;25:477-9, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001101>.
35. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018.
36. SEC. Protocolo anticoncepción hormonal y riesgos de cáncer de mama, ovario, endometrio, cérvix y otros. [Consultado 28 Sep 2019]. Disponible en: http://hosting.sec.es/descargas/PROTOCOLOS/PR_AH_Cancer_PalomaLobo_FIRMADO.pdf.
37. Silva FR, Grande AJ, Da Rosa MI. Is the levonorgestrel-releasing intrauterine system a risk factor for breast cancer? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13966>.