

ORIGINALES**CONTRACONCEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CUELLO UTERINO.
ANALISIS DEL PODER DE LA ASOCIACION**

**R. Rodríguez-Contreras (1), M. Delgado Rodríguez (1, 2), M. Sillero Arenas (3),
P. Lardelli Claret (1), R. Gálvez Vargas (1).**

- (1) Departamentos de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina .Universidad de Granada.
(2) Hospital General "Virgen de las Nieves", Granada.
(3) Delegación Provincial de Salud, Jaén.

RESUMEN

Se analiza el poder de todas las publicaciones originales existentes que han podido ser localizadas hasta 1989 sobre contraceptivos orales y cáncer de cuello uterino. Utilizando las técnicas del meta-análisis se han recopilado un total de 53 publicaciones (procedentes de 48 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 un 24 por 100 de todas las asociaciones analizadas. El poder mostró una relación significativa, como era de esperar, con la existencia de un riesgo relativo significativo entre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix, con el cociente entre los tamaños muestrales de los grupos índice y referencia y con el tamaño muestral, aunque la relación no fue lineal con estas dos últimas variables. No mostró el poder relación significativa con otras variables ligadas al diseño o con los sesgos encontrados en los estudios. El análisis multivariable seleccionó como variables predictoras de un poder de 0,8 o más a la existencia de significación y de ajuste en el riesgo relativo.

Palabras clave: Contraceptivos orales, Cáncer de cervix, Meta-análisis, Método epidemiológico, Estadística.

ABSTRACT**Oral Contraceptives and Cervical Cancer. Analysis of the Strength of the Association.**

The power of the association between oral contraceptives and cervical cancer was analysed in all the papers published up to date. Fifty-three publications (from 48 studies) were collected and graded as to quality using meta-analytical methods. Power achieved a figure of ≥ 0.8 in a 24% of the associations studied. It showed a significant relationship with the existence of a significant relative risk of the oral contraceptives for cervical cancer, with the quotient between sample sizes of reference and index groups, and with the sample size of a study, although the relationship was not linear to these two latter variables. Power did not show any significant relationship to other variables related to the design of a study, or to the biases detected. Logistic regression analysis included as predictors of a power $\geq 0,80$ the existence of a significant relative risk and the use of adjusted relative risk.

Key Words: Oral contraceptives, Cervix neoplasms, Meta-analysis, Epidemiologic methods, Statistics.

INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino es el más frecuente en los países en vías de desarrollo¹. Los contraceptivos orales tienen

una amplia difusión en el mundo, donde se estima que más de 60 millones los consumen de manera habitual². Su gran utilización hace imprescindible el delinear claramente sus posibles efectos indeseables. Entre ellos se encuentra el cáncer de cervix. Esta posible relación entre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix ha merecido una considerable atención en la literatura médica. Sin em-

Correspondencia:
Dr. M. Delgado Rodríguez.
Dpto. de Medicina Preventiva Phone (58) 243544
Facultad de Medicina.
Avenida de Madrid, 11.
18012-Granada.

bargo, los resultados procedentes de las distintas investigaciones no han sido consistentes. El meta-análisis, entendido como un análisis de la consistencia entre las distintas investigaciones, puede aportar claridad al conjunto de toda la información publicada hasta la fecha y ayudar a establecer si hay de verdad o no un efecto o si es necesario realizar más estudios, evitando los problemas que han sido detectados en los estudios ya acabados. Por ello, y con la finalidad de dilucidar las características de la asociación entre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix, realizamos un meta-análisis de los estudios publicados hasta 1989. Quizá el problema estadístico más frecuentemente detectado sea el que el poder (la probabilidad de acertar cuando se rechaza la hipótesis alternativa) sea bajo³. El objetivo del presente estudio es valorar el poder de los estudios entre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix.

METODO

Los posibles estudios para ser incluidos en el análisis fueron identificados mediante: a) Búsqueda a través de la base de datos MEDLINE para el período de enero de 1966 a diciembre de 1989, junto a una búsqueda manual del Índice Médico Español para aquellas revistas españolas no incluidas en el MEDLINE; b) Revisión de todas las referencias de los artículos (revisiones y originales) localizados por el procedimiento anterior; y 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 contraceptivos y cáncer de cervix. 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 contactó para obtener datos metodológicos. Un estudio

publicado fue aceptado en el meta-análisis si: a) presentaba datos primarios, esto es, era un original; b) los contraceptivos orales (CO) fueron valorados como exposición; c) el efecto analizado era cualquier etapa de la historia natural del cáncer de cervix (displasia severa, carcinoma *in situ* —o carcinoma intrapitelial grado III—, o cáncer invasor); d) estaba basado en datos de morbilidad y no de mortalidad; e) estaba publicado en español, inglés, francés, alemán, italiano o portugués; y f) podían calcularse medidas del riesgo relativo de cáncer en las consumidoras de contraceptivos 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. Este, una 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 contraceptivos 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^{4,7}. Los estudios fueron independientemente aceptados o rechazados por dos evaluadores. En caso de discrepancia en la decisión o en cualquiera de los sesgos detectados, se consultó con un tercer evaluador. Un estudio fue considerado como no sesgado al no ser detectados los sesgos descritos por Swan y Petiti⁸:

1. *Sesgo de detección*: Producido por la desigual asistencia de las mujeres a los servicios de detección precoz del cáncer genital en función de la medida contraceptiva que utilizan. Se consideró que no

existía este sesgo cuando los autores controlaron en el análisis y/o diseño por el número de citologías exfoliativas realizadas a cada mujer.

2. *Sesgo de mala calificación*: Producido por el hecho de que los contraceptivos orales favorecen el diagnóstico de la enfermedad al producir un cervix similar al que se encuentra en el embarazo, con aumento de la erosión y de la eversion del epitelio del endocervix, que se cree por un avance de la unión escamocolumnar. Esto disminuye la proporción de falsos negativos. También aumentan la proporción de falsos positivos por la mayor frecuencia de infecciones de transmisión sexual que padecen las usuarias de CO. Se consideró que este sesgo no existía cuando los hallazgos de la citología fueron corroborados por biopsia y posterior anatomía patológica.

3. *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 CO. Ejemplo de factores de confusión son la frecuencia de las relaciones sexuales, edad del primer coito, número de compañeros sexuales, nivel de ingresos, 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 cervix (siendo uno de ellos las relaciones sexuales), aparte de la edad⁵.

Se utiliza 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 contactadas que participaban en el estudio)⁷. Aparte de los datos anteriores se recogieron datos generales de cada investigación: tipo de estudio, si fue becado o no, existencia o no de apareamiento, si el riesgo relativo fue ajustado o no, la especialidad de los autores (en función del

departamento al que pertenecían), 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.

El poder se calculó para cada una de las etapas de la historia natural de cervix (displasia, carcinoma *in situ* y cáncer invasor) utilizando el programa de Muhm y Olshan⁹.

El sesgo de publicación se valoró mediante el método propuesto por Vandembroucke¹⁰, que consiste en la representación gráfica del riesgo relativo en función de su error estándar.

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

RESULTADOS

Se han recogido 48 estudios originales, en un total de 53 publicaciones (tabla 1) entre los años 1964 y 1988, ambos inclusive. El poder fue mayor o igual a 0,80 en 23 (24%) de las 94 situaciones en las que se analizó; en once de ellas fue en estudios en los que el RR fue inferior a la unidad ($10/38 = 28,9\%$), mientras que las doce restantes se presentaron cuando el RR fue mayor de uno (21,4%).

En la figura 1 se representa el logaritmo natural del riesgo relativo en función de su error estándar para los valores globales (sin diferenciación del estadio de la enfermedad). Nótese que la distribución es simétrica sobre una línea trazada aproximadamente en el valor 1,5 del RR. Este tipo de representación gráfica también se realizó para cada una de las etapas de la historia natural de la enfer-

TABLA 1

RESUMEN DE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS SOBRE CONTRACEPTIVOS ORALES Y CANCER DE CUELLO UTERINO

Referencia ^a	Tamaño muestral	Efecto estudiado ^b	Significación ^c	Poder	Referencia ^a	Tamaño muestral	Efecto estudiado ^b	Significación ^c	Poder
ESTUDIOS DE CORTE									
11	9.256	Pap (+)	Sí ↓	0,453	22		Todos	Sí ↓	1,000
12	1.581	Pap (+)	Sí ↓	0,950	23	4.758	D	No	0,000
13	258	CIS	Sí ↓	0,933			CIS	No	0,100
14	20.953	D,CIS	No	0,028			D + CIS	No	0,059
15	1.200	D	No	0,187	24	13.125	D	No	0,074
16	35.958	D,CIS	Sí ↓	1,000			CIS	No	0,261
17	5.394	Pap (+)	No	0,048			CI	No	0,053
18	34.317	CIS	Sí ↑	0,755			Todos	No	0,281
19	34.998	D	No	0,259	25	34.766	D	Sí ↓	0,988
		CIS	No	0,117			CIS	Sí ↓	0,942
		D + CIS	No	0,450			CI	No	0,028
20	19.791	D	Sí ↑	0,932			Todos	Sí ↓	0,996
21	59.798	CIS	No	0,230	26	143.653	D	Sí ↑	1,000
22	146.11	D	Sí ↑	1,000	27	28.425	CIS	No	0,032
		CIS	Sí ↑	0,982			CI	No	0,142
		CI	Sí ↓	0,989			CIS + CI	No	0,093
ESTUDIOS DE COHORTES									
28	500	CIS	No	0,041	35		CI	No	0,648
29	2.977	D	Sí ↑	0,695			Todos	No	0,309
		CIS	Sí ↑	0,571	36-38*	91.533	D	Sí ↑	0,174
		D + CIS	Sí ↑	0,918			CIS	Sí ↑	0,233
30*	14.558	D	No	0,028			CI	No	0,504
		CIS	No	0,170			Todos	Sí ↓	0,705
		D + CIS	No	0,088	39	4.195	D	No	0,432
31,32*	27.363	D	Sí ↑	0,794			CIS	No	0,291
		CIS	Sí ↑	0,788			CI	No	0,218
		D + CIS	Sí ↑	0,989			Todos	Sí ↑	0,606
33*	1.380	CIS	Sí ↑	1,000	40	5.634	D + CIS	No	0,045
34	7.419	D	No	0,054	41-43*	439.294-a	CIS	Sí ↑	1,000
		CIS	Sí ↑	0,084			CI	Sí ↑	0,774
		D + CIS	Sí ↑	0,117			CIS + CI	Sí ↑	1,000
35*	114.324	D	No	0,075	44	280	D	No	0,050
		CIS	No	0,097			CIS	No	0,048
							D + CIS	NO	0,068
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES									
45*	407	D	No	0,164	46	992	CIS	No	0,057
	406	CIS	Sí ↓	0,129	47	428	CIS + CI	Sí ↓	0,050
	511	D + CIS	No	0,063	48,49	1.378	CIS + CI	No	0,051
50	486	D	No	0,286		465	CIS + CI	ND	ND
	500	CIS	Sí ↓	0,702	57*	2.335	CI	No	0,962
	414	CI	Sí ↓	0,627	58*	1.268	CI	Sí ↑	0,684
	600	Todos	Sí ↓	0,860	59*	404	D + CIS	No	0,174
51	128	D	Sí ↑	0,501		450	CI	No	0,242
	122	CIS	No	0,079		854	Todos	No	0,050
	193	D + CIS	No	0,421	60	1.882	D + CIS	No	0,054
52*	173	CIS	No	0,378	61*	306	CI	No	0,039

(Continúa)

TABLA 1 (Continuación)

Referencia ^a	Tamaño muestral	Efecto estudiado ^b	Significación ^c	Poder	Referencia ^a	Tamaño muestral	Efecto estudiado ^b	Significación ^c	Poder
53	192	Todos	No	0,079	62*	304	CI	No	1,000
54*	500	D	Sí ↑	0,973	63*	1.098	CIS	Sí ↑	1,000
55	396	D + CIS	Sí ↑	0,573		760	CI	No	0,536
56	ND	CIS	ND	ND		1.227	CIS + CI	Sí ↑	1,000
	ND	CI	ND	ND	64*	387	CIS	No	0,089

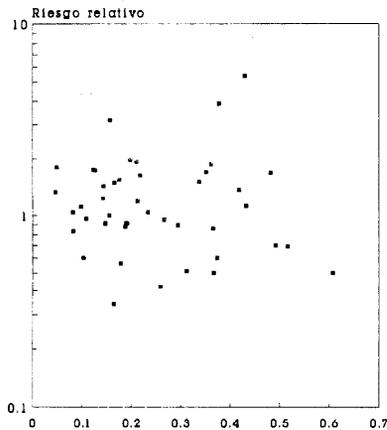
^a Los estudios están ordenados por fecha de publicación. Los estudios considerados como no sesgados están enmarcados con un asterisco (*).

^b Pap (+) indica un papanicolau positivo; D indica displasia; CIS, carcinoma *in situ*; CI, cáncer invasor; Todos, los tres efectos.

^c La flecha indica si el riesgo relativo es mayor (↑) o menor (↓) que la unidad.

medad estudiadas. Se observaron gráficas similares (datos no mostrados).

FIGURA 1



Riesgo relativo (en escala logarítmica) de los resultados globales de los distintos estudios en función de su error estándar.

En la tabla 2 se presentan los resultados del poder 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 ($p < 0,0001$). El poder fue de $\geq 0,8$ en sólo 3 (5,5%) ocasiones en las que el riesgo relativo no fue significativo, mientras que lo fue en 20 (51,3%) de las que

el riesgo relativo sí fue significativo. La relación también fue significativa con el cociente entre los tamaños muestrales del grupo de referencia o índice. Cuando este cociente estuvo comprendido entre 1,26 y 2 se obtuvo el mejor poder (media de 0,709), siendo $\geq 0,80$ en el 50 por 100 de las ocasiones. Con el tamaño muestral, al igual que con la variable anterior, hubo también una relación significativa, aunque tampoco se aprecia que esta relación fuera de carácter lineal.

En la tabla 3 se relaciona el poder con algunas características de los estudios. No hubo diferencias significativas por tipo de diseño, aunque el mejor poder se obtuvo en los estudios de corte, que fueron todos ellos considerados como sesgados en la evaluación de calidad de las publicaciones. No hubo diferencias significativas por el tipo de efecto analizado, aunque, como era de esperar, el poder fue decreciente conforme el afecto investigado era más raro (la displasia presenta una mayor incidencia que el carcinoma *in situ* y éste a su vez es más frecuente que el cáncer invasor). Cuando el riesgo relativo fue ajustado el poder fue mayor (0,521) que cuando no lo fue (0,401), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La presencia de apareamiento en la selección de los grupos a comparar sí fue significativa. Los

estudios no apareados tuvieron un poder mayor que los no apareados (0,476 versus 0,257, $p = 0,025$). No hubo diferencias significativas por la especialidad de los

autores que realizaron el estudio, aunque es de destacar que el mayor poder se obtuvo en aquellos estudios realizados por sanitarios. La existencia de beca no influyó en el poder.

TABLA 2
PODER EN RELACION CON VARIAS CARACTERISTICAS QUE INFLUYEN EN SU CALCULO

VARIABLE	n	PODER m \pm s	% >0,8
SIGNIFICACION			
No	55	0,210 \pm 0,239	5,5
Sí	39	0,751 \pm 0,294	51,3
$F(1,92) = 96,83, p = 0,000$			
COCIENTE ENTRE TAMAÑOS GRUPOS REFERENCIA E INDICE			
<0,2	17	0,480 \pm 0,413	35,3
0,20-0,33	6	0,609 \pm 0,263	16,7
0,34-0,75	20	0,429 \pm 0,341	20,0
0,76-1,25	23	0,277 \pm 0,357	17,4
1,26-2,00	14	0,709 \pm 0,383	50,0
2,01-4,00	12	0,252 \pm 0,217	0,0
>4,00	2	0,560 \pm 0,528	50,0
$F(6,87) = 3,66, P = 0,009$			
TAMAÑO MUESTRAL			
<1.000	28	0,306 \pm 0,095	10,7
1.000-5.000	16	0,596 \pm 0,367	31,3
5.001-25.000	21	0,283 \pm 0,367	19,0
>25.000	29	0,553 \pm 0,376	31,0
$F(3,90) = 3,15, p = 0,03$			

TABLA 3
PODER EN RELACION CON VARIABLES DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACION

VARIABLE	n	PODER m \pm s	% >0,8
TIPO DE DISEÑO			
Corte	32	0,481 \pm 0,416	37,5
Cohortes	37	0,439 \pm 0,364	18,9
Casos y controles	25	0,368 \pm 0,337	16,0
$F(2,91) = 0,64, p = 0,53$			
EFECTO			
Displasia (D)	20	0,435 \pm 0,385	25,0
C. <i>in situ</i> (CIS)	27	0,411 \pm 0,376	22,2
C. invasivo (CI)	18	0,361 \pm 0,373	22,2
D + CIS	15	0,496 \pm 0,354	20,0
CIS + CI	4	0,525 \pm 0,548	50,0
Todos (D + CIS + CI)	10	0,498 \pm 0,381	30,0
$F(5,88) = 0,33, p = 0,89$			

(Continúa)

TABLA 3 (Continuación)

VARIABLE	n	PODER m ± s	% > 0,8
RIESGO RELATIVO AJUSTADO			
Sí	68	0,521 ± 0,368	30,8
No	26	0,401 ± 0,386	22,1
		$F(1,92) = 1,96, p = 0,16$	
APAREAMIENTO			
No	76	0,476 ± 0,375	27,6
Sí	18	0,257 ± 0,326	11,1
		$F(1,92) = 5,18, p = 0,025$	
ESPECIALIDAD DE AUTORES			
Ginecología	26	0,455 ± 0,377	26,9
A. patológica	17	0,493 ± 0,445	41,2
Salud Pública (SP)	25	0,514 ± 0,386	28,0
SP + Otros	17	0,396 ± 0,300	11,8
Otras combinaciones	9	0,136 ± 0,101	0,0
		$F(4,89) = 0,76, p = 0,77$	
BECA			
Sí	42	0,413 ± 0,383	21,4
No	52	0,452 ± 0,371	26,9
		$F(1,92) = 0,25, p = 0,62$	

En la tabla 4 se relaciona el poder con algunas variables indicadoras de calidad de la investigación. No hubo diferencias significativas, aunque es interesante constatar que en los estudios considerados globalmente como no sesga-

dos, en los que no hubo sesgo de mala calificación ni sesgo de confusión, el poder fue superior. Sin embargo sí hubo sesgo de detección cuando los autores no ofrecían la tasa de participación o de respuesta.

TABLA 4
PODER EN RELACION CON LA CALIDAD DE LA INVESTIGACION

VARIABLE	n	PODER m ± s	% > 0,8
PARTICIPACION/RESPUESTA?			
Sí	38	0,347 ± 0,333	13,2
No	56	0,494 ± 0,392	32,1
		$F(1,92) = 3,59, p = 0,061$	
SESGO DE DETECCION			
Sí	45	0,471 ± 0,386	31,1
No	49	0,400 ± 0,365	18,4
		$F(1,92) = 0,84, p = 0,36$	
SESGO DE MALA CLASIFICACION			
Sí	30	0,342 ± 0,381	23,3
No	64	0,477 ± 0,367	25,0
		$F(1,92) = 2,69, P = 0,10$	

(Continúa)

TABLA 4 (Continuación)

VARIABLE	n	PODER m ± s	% > 0,8
SESGO DE CONFUSION			
Sí	53	0,377 ± 0,366	22,6
No	41	0,508 ± 0,378	26,8
		$F(1,92) = 2,83, p = 0,09$	
¿ESTUDIO SESGADO?			
Sí	59	0,397 ± 0,372	23,7
No	25	0,498 ± 0,376	25,7
		$F(1,92) = 1,61, p = 0,21$	

Se realizó un análisis lineal múltiple con el fin de valorar las variables que más influyeron en el poder (tabla 5). Cuando la variable "significación del riesgo relativo" fue tomada en cuenta, el modelo seleccionó, aparte de la misma, a la existencia de un riesgo relativo ajustado y el que el estudio no estuviera sesgado. Cuando fue suprimida la significación del riesgo relativo del modelo (con el fin de ver las variables que pudieran condicionar la significación), sólo una variable fue seleccionada, el tamaño muestral, con un coeficiente de correlación sensiblemente inferior al anterior (0,33 versus 0,79).

Dado que el poder generalmente aceptado es aquel 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 un poder alto. 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 por 100, la existencia de un riesgo relativo significativo y de un riesgo relativo ajustado. El análisis fue repetido en dos submuestras: en las que se habían encontrado un riesgo relativo significativo y en las que no. En el

TABLA 5
RESULTADOS DEL ANALISIS DE REGRESION LINEAL MULTIPLE

MODELO	Variable	Coefficiente	Error Estándar
1. Incluyendo la variable "significación" del RR	Constante	0,183	
	Significac.	0,608	0,051
	(0 = no; 1 = Sí)		
	RR ajustado	0,233	0,076
	(0 = no; 1 = Sí)		
2. Excluyendo la variable "significación del RR"	Estudio sesgado	-0,143	0,070
	(0 = no; 1 = Sí)		
	$(r \text{ múltiple} = 0,799; r^2 = 0,639)$		
	Constante	0,392	
Tam. mue.	1,4E-6	4,4E-7	
$r \text{ múltiple} = 0,338; r^2 = 0,114$			

RR = riesgo relativo.

TABLA 6
RESULTADOS DE LA REGRESION LOGISTICA MULTIPLE ESCALONADA

VARIABLE	Coefficiente	Error estándar	Texp	P
Constante	-1.31	0,450	-2,92	<0,01
Significación	1,96	0,446	4,39	<0,001
Ajuste	0,94	0,440	2,13	<0,05
Estudio: Cohortes	-0,98	0,569	-1,71	<0,10
C. y controles	-0,79	0,510	-1,55	<0,15

Significación de la bondad del ajuste (medida por χ^2) = 0,512.

primer caso, no fue seleccionada ninguna variable, tan sólo la constante (la bondad del ajuste fue del 100 por 100). En el segundo, entraron el tipo de estudio y el año de publicación. La mayor parte de las investigaciones no sesgadas, realizadas con epidemiólogos, fueron publicadas tras 1983.

DISCUSION

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 significativos⁶⁵⁻⁶⁷. En el estudio de los contraceptivos orales y el cáncer cervical podría existir un apoyo comercial en sentido contrario que neutralizara ese error. De cualquier manera se aplicó el método de Vandembroucke¹⁰ que consiste en la representación gráfica del valor del riesgo relativo, en función de su error estándar para descartar el sesgo. Se obtuvieron figuras simétricas, globalmente y para cada una de las etapas del cáncer de cervix, que sugiere la ausencia de tal error⁶⁸. La calidad de nuestra búsqueda es superior a las de dos meta-análisis cuantitativos sobre los contraceptivos orales y el cáncer de cervix, ya publicados.

Encontramos 16 y 29 estudios más que los que hallaron Franceschi et al⁶⁹ y Prentice y Thomas⁷⁰, respectivamente, hasta un año antes de que sus artículos aparecieran.

El poder en la investigación de una asociación es importante. Cuanto más alto sea, menor es el error tipo II o β , que siempre existe independientemente del nivel del error tipo I o α ⁷¹, nivel arbitrariamente establecido para rechazar la hipótesis nula (en nuestro caso que no existe asociación entre los contraceptivos orales y cáncer cervical). Dada la elevada frecuencia con que se ha obtenido un poder bajo, inferior al 80 por 100, creímos necesario analizarlo a través de las distintas investigaciones recopiladas, con el fin de establecer si había algunos parámetros que podrían influenciarse a través del diseño. Por ello estamos de acuerdo en que la idea de que el meta-análisis puede servir para mejorar las investigaciones individuales⁷².

El poder fue mayor conforme el efecto detectado fue más frecuente (la displasia es más frecuente que el carcinoma *in situ* y éste a su vez más que el cáncer invasor). Esto es lógico, ya que la frecuencia de un fenómeno determina el tamaño muestral en un estudio de casos y controles e interviene en el cálculo del poder en un estudio de corte o de cohortes⁹.

Los estudios realizados por especialistas en Salud Pública alcanzaron un mayor poder que los restantes, aunque las diferencias no fueron significativas. Esto puede deberse al hecho de que los estudios más rigurosos fueron realizados por ellos⁶⁸. La calidad de la investigación será discutida posteriormente.

Otra de las variables del diseño de un estudio, relacionadas con el poder, fue la del apareamiento. Los estudios apareados presentaron un poder medio inferior a los no apareados. Podría pensarse que esto se debiera a que los estudios apareados fueron siempre de casos y controles (los de poder medio más bajo en nuestra muestra), mientras que los no apareados fueron de cualquier tipo de diseño. Las diferencias persistieron incluso a un mayor nivel cuando nos ceñimos exclusivamente a los estudios de casos y controles, ya que los no apareados presentaron un poder medio de $0,653 \pm 0,287$, significativamente mayor que el $0,257 \pm 0,326$ de los apareados ($p < 0,05$). Esto podría deberse a un exceso de apareamiento. De las 18 asociaciones procedentes de estudios apareados, en 9 hubo apareamiento por tres o más variables (seis de ellas con apareamiento por cinco o más).

Del análisis del poder 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 el mejor poder. El tamaño muestral, analizado por estratos, no mostró una relación directa con el poder. Esto podría deberse a que se combinan diferentes tipos de diseño en epidemiología, ya que se aprecia que en el análisis de regresión múltiple (tabla 6) el tamaño muestral fue un predictor, con un bajo coeficiente de correlación, cuando se suprime la significación del riesgo relativo en el diseño. La interacción entre tamaño muestral y tipo de diseño no fue significativa, en cuanto los estudios de menor

tamaño muestral, los de casos y controles, fueron también los que menor poder presentaron. El tamaño muestral, con una gran relevancia a nivel individual en la determinación del poder de una asociación, no confirma ese papel cuando se emplea un análisis agregado.

Es interesante constatar que la realización de ajustes en el riesgo relativo mejora el poder de la asociación (tabla 3). Esta afirmación es consistente con el hecho de que el poder 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 también sugerente el que los estudios no sesgados en su totalidad, con ausencia de clasificación, o que ofrezcan los datos de participación y/o respuesta, tengan mejor poder. Estos resultados se ven confirmados en el análisis multivariable cuando la existencia de ajuste y el estudio sesgado o no fueran variables introducidas en el modelo junto a la significación (tabla 5). Sin embargo, la existencia de un sesgo de detección influye en que el poder sea más elevado. Esto es lógico si pensamos que este sesgo tiene un signo más positivo (produce valores del riesgo relativo más elevados que los reales), favoreciendo así la existencia de significación.

En resumen, el poder de una investigación sobre contraceptivos orales y cáncer de cervix, desde el punto de vista del meta-análisis, no sólo guarda relación con las variables que influyen en su cálculo, sino también con detalles generales de la investigación, como la ausencia de sesgos y la realización de estimaciones ajustadas, cuyo efecto se manifiesta a través de su relación con las variables que sí influyen en su cálculo. Su aplicación a nivel práctico es que una investigación correctamente diseñada y analizada no sólo ofrece estimaciones más válidas, sino que, como sugieren los resultados, el

poder alcanzado al final del estudio es mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-197.
2. Editorial. Cancer risk of oral contraception. *Lancet* 1989; 1: 21-22.
3. Altman DG. Statistics in medical journals. *Stat Med* 1982; 1: 59-71.
4. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control, Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
5. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A Meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260: 652-656.
6. Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptive and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 729-798.
7. Elwood JM. Causal relationships in Medicine. A practical system for critical appraisal. Oxford: Oxford University Press, 1988.
8. Swan SH, Petiti DB. A review of problems of bias and confounding in epidemiologic studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1981; 115: 10-18.
9. Muhm JM, Olshan AF. A program to calculate size, power, and least detectable relative risk using a programmable calculator. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 205-211.
10. Vandenbroucke JP. Passive smoking and lung cancer: a publication bias? *Br Med J* 1988; 296: 391-392.
11. Tyler ET. Current status of oral contraceptin. *JAMA* 1964; 187: 562-565.
12. Pincus G, García CR. Studies on vaginal, cervical and uterine histology. *Metabolism* 1965; 14: 344-347.
13. Maqueo M, Chávez Azuela J, Calderón JJ, Goldzieher JW. Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 994-998.
14. Wied GL, Davis ME, Frank R, Segal PB, Meier P, Rosenthal E. Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives on the cytologic smear pattern. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 327-334.
15. Liu W, Koebel L, Shipp J, Prisby H. Cytologic changes following the use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 228-232.
16. Soost H-J. Atypical changes in cervical epithelium following application of ovulation inhibitors. *Acta Cytol* 1968; 12: 294-297.
17. Andelman MB, Zackler J, Slutsky HL, Jacobson MM. Family planning and public health. *Int J Fertil* 1968; 13: 405-414.
18. Melamed MR, Koss LG, Flehinger BJ, Kelisky RP, Dubrow H. Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive oral steroids. *Br Med J* 1969; 3: 195-200.
19. Chai MS, Johnson WD, Tricomi V. Five years' experience with contraceptive pills. Cervical epithelial changes. *N Y State J Med* 1970; 70: 2663-2666.
20. Kline TS, Holland M, Wemple D. Atypical cytology with contraceptive hormone medication. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 215-222.
21. Kirland JA, Stanley MA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Canad Cytol* 1970; 10: 9-17.
22. Bibbo M, Keebler CM, Wied GL. Prevalence and incidence rates of cervical atypia. *J Reprod Med* 1971; 6: 79-83.
23. Miller DF. The impact of contraceptive therapy on a community and effects on cytopathology of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 978-982.
24. Berget A, Weber T. Influence of oral contraception on citology and histology of the cervix uteri. *Dan Med Bull* 1974; 21: 172-176.

25. Brux J de. Les sésions du col utérin au cours de la contraception orale. *Sem Hôsp Paris* 1974; 50: 1491-1495.
26. Meisels A, Bégin R, Schneider V. Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological aspects: role of age at first coitus and use of oral contraceptives. *Cancer* 1977; 40: 3076-3081.
27. Collete HJA, Linthorst G, Waard F de. Cervical carcinoma and the pill. *Lancet* 1978; 1: 441-442.
28. Attwood ME. Cytology and the contraceptive pill. *J Obstet Gynaecol Br commonw* 1966; 73: 662-665.
29. Dougherty CM. Cervical cytology and sequential birth control pills. *J Obstet Gynaecol* 1970; 36: 741-744.
30. Melamed MR, Flehinger BJ. Early incidence rates of precancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1973; 1: 290-298.
31. Peritz E, Ramcharan S, Frank J, Brown WL, Huang S, Ray R. The incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 462-469.
32. Ramcharan S, Pellegrin FA, Rey R, 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.): 346-372.
33. Stern E, Forsythe AB, Youkeles L, Cofelt CF. Steroid contraceptive use and cervical dysplasia: increased risk of progression. *Science* 1977; 196: 1460-1462.
34. Diddle AW, Gardner WMH, Williamson PJ, Johnson JR, Hemphill JL, Godwin CW. Oral contraceptive steroids and dysplasia and carcinoma of the cervix uteri. *J Tenn Med Assoc* 1978; 71: 725-740.
35. Andolsek L, Kovacic J, Kozuh M, Litt B. Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesions of the cervix. *Contraception* 1983; 28: 505-519.
36. Vesey MP, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term followup study of women using different methods of contraception -an interim report. *J Biosoc Sci* 1976; 8: 373-427.
37. Wright NH, Vessey MP, Kenward B, McPherson K, Doll R. Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: a possible protective effect of the diaphragm. *Br J Cancer* 1978; 38: 273-279.
38. Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: A possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983; 2: 930-934.
39. Vonka V, Kanka J, Jelínek J, Suchánek A, Havránková A, Váchal M, Hirsch I, Domorázková E, Závadova H, Richterová V, Naprastková J, Dvoráková V, Svoboda B. Prospective study of the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiologic characteristics. *Int. J Cancer* 1984; 33: 49-60.
40. Zarkovic G. Alterations of cervical cytology and steroid contraceptive use. *Int. J Epidemiol* 1985; 14: 369-377.
41. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and Health. An interim report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners. London: Pitman, 1974.
42. Kay CR. Oral contraceptives and cancer. *Lancet* 1983; 2: 1018.
43. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use malignancies of the genital tract. Results from The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988; 2: 1331-1335.
44. Geißler VU. Morphologische Veränderungen am epithel der cervix uteri bei langzeiteinnahme der 19-norsteroidhaltigen oralen hormonalen kontrazeptiva Non-Ovlon und Gravistat. *Zentralbl Gynäkol* 1988; 110: 267-276.
45. Thomas DB. Relationship of oral contraceptives to cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 508-518.

46. Worth AJ, Boyes DA. A case-control study into the possible effects of birth control pill on preclinical carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 673-679.
47. Sandmire HF, Austin SD, Bechtel RC. Carcinoma of the cervix in oral contraceptive steroid and IUD users and non-users. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 339-345.
48. Boyce JG, Lu T, Nelson JH, Joyce D. Cervical carcinoma and oral contraception. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 139-146.
49. Boyce JG, Lu T, Nelson JH, Fruchter RG. Oral contraceptives and cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 761-766.
50. Hren M, Kovacic J, Andolsek L. Influence of oral contraceptives on the development of cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Quaderni di Clin Obstet Ginecol* 1978; 33: 1-12.
51. Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Smit PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1980; 42: 359-369.
52. Swan SH, Brown WL. Oral contraceptive use, sexual activity, and cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 52-57.
53. Willis RA, Sohler KB, Morgan PM, Leavitt JK. An investigation of the Association between cervical cancer and oral contraceptive use. *Okla Stat Med Assoc J* 1981; 74: 98-103.
54. Clarke EA, Hatcher J, McKeown GE, Lickrisch GM. Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 612-616.
55. Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors? *Contraception* 1985; 32: 337-346.
56. Reeves WC, Brinton LA, Brenes MM, Quiroz E, Rawles WE, De Britton RC. Case-control study of cervical cancer in Herrera province, Republic of Panama. *Int J Cancer* 1985; 36: 55-60.
57. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 1985; 290: 961-965.
58. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Mallin K, Savitz DA, Trapido E, Rosenthal J, Hoover R. Long-term use oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986; 38: 339-344.
59. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Tognoni G. Oral contraceptives and cancers of the breast and the genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54: 311-317.
60. Zaninetti P, Franceschi S, Baccolo M, Bonazzi B, Gottardi G, Serraino D. Characteristics of women under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 477-482.
61. Calentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland cervical cancer case-control study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 592-604.
62. Ebeling K, Nischan P, Schidler C. Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Cancer* 1987; 39: 427-430.
63. Irwing KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Fortney JA, Bonhomme MG. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259: 59-64.
64. Molina R, Thomas DB, Dabacens A, López J, Ray RM, Martínez L, Salas O. Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile. *Cancer Res* 1988; 48: 1011-1015.
65. Light RJ, Pillemer DB. *Suming up: The science of reviewing research*. Cambridge: Harvard University Press, 1984.
66. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *JNCI* 1989; 81: 107-115.

67. Hetherington J, Dickersin K, Chalmers I, Meinert CL. Retrospective and prospective identification of unpublished controlled trials: Lessons from a survey of obstetricians and pediatricians. *Pediatrics* 1989; 84: 374-380.
68. Sillero Arenas M. Meta-análisis de la relación entre los contraceptivos orales y los cánceres de mama y cuello uterino. Tesis Doctoral. Granada. Universidad de Granada, 1989.
69. Franceschi S, La Vecchia C, Talamo R. Oral contraceptives and cervical neoplasia: pooled information from retrospective and prospective epidemiologic studies. *Tumori* 1986; 72: 21-30.
70. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285-401.
71. Dixon WJ, Massey FJ Jr. *Introduction to Statistical Analysis*. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1983: 86-91.
72. O'Rourke K, Detsky AS. Meta-analysis in medical research: Strong encouragement for higher quality in individual research efforts. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1021-1024.