



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIEGO DE CÁNCER DE MAMA. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: PAOLA ESTEFANÍA VIZHÑAY RAMÓN**

**DIRECTOR: MD. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ, MSC**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



#### Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**Paola Estefanía Vizhñay Ramón** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1400980288**. Declaro ser el autor de la obra: "**Factores de riesgo de cáncer de mama. Revisión Sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 28 de octubre de 2024

Paola Estefanía Vizhñay Ramón

C.I. 1400980288

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Md. Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz MSC  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA**

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Factores de riesgo de cáncer de mama. Revisión Sistemática**", realizado por: **Paola Estefanía Vizhñay Ramón** con documentos de identidad: **1400980288**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 28 de octubre de 2024



---

CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ MSC  
CI: 1104105216  
**DIRECTOR**

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo es el fruto de muchas manos, corazones y almas que han caminado conmigo en este trayecto, y a quienes deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento.

A mi tutor, Cristóbal Espinoza, por ser mi guía en este proceso. Gracias por iluminar mi camino con su sabiduría y paciencia, por cada consejo y por cada palabra de aliento que me impulsó a dar lo mejor de mí. Su confianza en mis capacidades fue un faro que me sostuvo en los momentos de mayor incertidumbre.

A mi amado esposo, Kevin Ortiz, que has sido mi refugio, mi roca y mi inspiración constante durante estos 10 años. Gracias por sostenerme en los días oscuros, por celebrar cada pequeño triunfo como si fuera el mayor de los éxitos, y por recordarme siempre mi propia fuerza cuando yo la olvidaba. Tu amor me ha dado alas, y tu presencia en mi vida es la mayor bendición que podría tener. Gracias por estar siempre, por ser siempre, y por creer siempre en mí. Este logro, y todos los que vendrán, son el reflejo de todo lo que somos juntos.

A mis padres, Patricio Vizhñay y Claudia Ramón, por ser el pilar sobre el cual construí mis sueños. Papá, tu ejemplo de trabajo duro y perseverancia me enseñó que no hay obstáculos insuperables. Mamá, tu amor infinito y tu dedicación inquebrantable han sido mi motor. A mis hermanas, Evelyn y Viviana, por ser mi apoyo constante, mi consuelo y mi fuente de sonrisas. Juntos han sido mi brújula en este viaje, y sin ustedes, este recorrido no habría sido posible.

A mis segundos padres, Ángel Trelles y Carmen Ramones, por acogerme en su vida con amor y generosidad. Ustedes me han dado más de lo que alguna vez podría retribuir, y su presencia ha sido un bálsamo en los momentos difíciles. Su fe en mí ha sido una luz que nunca dejó de brillar, incluso en los días más nublados. Gracias por su comprensión, por cada palabra de aliento y por estar presentes en los momentos cruciales. Su amor y apoyo han sido un abrazo cálido en los días fríos, y cada gesto de cariño me ha inspirado a seguir adelante. Su amor me ha fortalecido de una manera que atesoro profundamente.

Finalmente, a mi querido abuelo, Ricardo Ramón, a quien cariñosamente llamo "amor mío", gracias por tu apoyo incondicional. Siempre has sido mi mayor admirador y me has recordado el valor de luchar por mis sueños. Prometo seguir esforzándome para honrar tu confianza y hacerte sentir orgulloso de cada uno de mis logros.

A todos ustedes, mi eterno agradecimiento. Este trabajo es el eco de su amor, su apoyo y su confianza. Gracias por acompañarme en este camino, por estar a mi lado en cada paso y por hacer posible este sueño que hoy se materializa.

**Paola Estefanía Vizhñay Ramón**

## **DEDICATORIA**

A mi lucero Laura, cuya luz siempre ha iluminado mi camino. Aunque ya no estés aquí para celebrar este logro, tu amor y tus sueños han sido mi fuerza en cada paso. Tu espíritu vive en mí y me motiva a seguir adelante, luchando por cada meta que me propongo. Este trabajo es un homenaje a ti, a la mujer maravillosa que fuiste y a la influencia que has dejado en mi vida. Te llevo en mi corazón, hoy y siempre. 🌟

**Paola Estefanía Vizhñay Ramón**

## Factores de riesgo de cáncer de mama. Revisión Sistemática

Paola Estefania Vizhñay Ramón, Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

Universidad Católica de Cuenca, paola.vizhnay@est.ucacue.edu.ec

### **RESUMEN:**

El cáncer de mama se considera una enfermedad con una alta tasa de mortalidad. Los factores de riesgo modificables como el uso de hormonas, la obesidad, actividad física, alcohol, tabaquismo, intervienen en el riesgo de cáncer de mama. Asimismo, se ha descrito el riesgo de cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares y mutaciones BRCA1/2 o síndrome de cáncer familiar. **Metodología:** Se efectuó una revisión sistemática cualitativa en las bases de datos electrónicas Pubmed, Scopus, Web of Science con base en la declaración PRISMA 2020. Se verificó de calidad de los estudios con la escala del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. **Resultados:** Se incluyeron un total de 25 artículos elegibles. La mayor parte de estudios destacan que en mujeres con antecedentes familiares los factores de riesgo modificables no tenían asociación con el cáncer de mama y algunos

indicaron una disminución (actividad física) o un aumento del riesgo (anticoncepción hormonal /terapia hormonal menopáusica, tabaquismo, alcohol). **Conclusiones:** En la presente revisión, se identificaron y evaluaron diversas limitaciones en los estudios incluidos, lo que afecta la interpretación de los resultados. El riesgo de sesgo se observó principalmente en la inconsistencia de la medición de las exposiciones y los resultados, así como en la variabilidad de las definiciones de los factores de riesgo modificables. Esta heterogeneidad en la medición, que varía desde la retrospectiva hasta la actual y de acuerdo con distintos períodos de la vida, subraya la necesidad de una estandarización en las definiciones y metodologías utilizadas en futuras investigaciones.

*Palabras clave:* BRCA1, BRCA2, cáncer, luminal A, luminal B, mama, triple negativo

## *Risk Factors for Breast Cancer: A Systematic Review*

### **ABSTRACT:**

Breast cancer is considered a disease with a high mortality rate. Modifiable risk factors, such as hormone use, obesity, physical activity, alcohol consumption, and smoking, contribute to breast cancer risk. Additionally, breast cancer risk has been described in women with a family history of the disease, BRCA1/2 mutations, or familial cancer syndromes.

**Methodology:** Based on the PRISMA 2020 statement, a qualitative systematic review was conducted using electronic databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. Study quality was assessed using the U.S. National Institutes of Health scale.

**Results:** Twenty-five eligible articles were included. Most studies highlighted that in women with a family history of breast cancer, modifiable risk factors showed no association with breast cancer. In contrast, some studies reported a decrease in risk (physical activity) or an increase (hormonal contraception/menopausal hormone therapy, smoking, alcohol consumption).

**Conclusions:** This review identified and evaluated various limitations in the

included studies, which affect the interpretation of the results. The risk of bias was mainly observed in the inconsistency of exposure and outcome measurements and variability in the definitions of modifiable risk factors. This heterogeneity in measurement, ranging from retrospective to current data across different life stages, underscores the need for standardization in the definitions and methodologies used in future research.

*Keywords:* BRCA1, BRCA2, cancer, luminal A, luminal B, breast, triple-negative.

## TABLA DE CONTENIDO

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	V
RESUMEN: .....	V
ABSTRACT:.....	VI
INTRODUCCIÓN .....	1
MATERIALES Y MÉTODOS .....	2
RESULTADOS.....	4
FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS. ....	5
TABLA 1 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS .....	7
GRAFICO 1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN .....	10
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	11
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES INCLUIDAS .....	17
DISCUSIÓN .....	27
CONCLUSIÓN.....	30
REFERENCIAS.....	31

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se considera un significativo problema de salud pública a nivel global. Alrededor de 462 000 mujeres son diagnosticadas cada año de cáncer de mama en América Latina y 100 000 de ellas fallecen por esta enfermedad (1). Según datos del Registro Nacional de Tumores (RNT), 1 de cada 12 mujeres en el mundo presenta cáncer de mama y en Ecuador el riesgo de desarrollar este tumor es de 38.2 casos por cada 100.000 mujeres. Más de 30 mil casos nuevos de cáncer se diagnostican en el país, de los que el 22 % corresponden al de mama. Estimaciones de Globocan indican que para el 2035 se diagnosticarán en Ecuador, 5 213 nuevos casos de cáncer de mama, representando un incremento del 46,3 % con relación al registro de 2020 (2).

En pacientes jóvenes con cáncer de mama se han evidenciado características clínicas y biológicas únicas que no se observan en pacientes mayores. Destacan factores de riesgo modificables como la obesidad, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la actividad física. Asimismo, factores de riesgo no modificables, como: antecedentes familiares de cáncer de mama, mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* y

síndromes de cáncer de mama familiar (3) (4).

El riesgo de desarrollar cáncer de mama se incrementa significativamente por factores de riesgo modificables, como el consumo de alcohol, el tabaquismo, la obesidad y la actividad física, así como por factores de riesgo no modificables, como mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, antecedentes familiares de cáncer de mama y síndromes familiares de cáncer de mama (3) (4).

El cáncer de mama se origina con mayor frecuencia en el epitelio ductal (es decir, carcinoma ductal), pero también puede desarrollarse en los lóbulos mamarios. En los países occidentales, los programas de detección sustentan los diagnósticos de los cánceres de mama en mamografías dejando en segundo plano los signos y síntomas. Sin embargo, en gran parte del mundo en desarrollo, una masa mamaria o una secreción anormal del pezón representa a menudo el síntoma de presentación. En particular, el cáncer de mama se diagnostica mediante un examen físico, imágenes mamarias y biopsia de tejido. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y, más recientemente, inmunoterapia. Factores como la histología, el estadio, los marcadores

tumorales y las anomalías genéticas guían las decisiones de tratamiento individualizadas. (9)

El cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, representa entre el 5 % y 7 % de los nuevos casos de cáncer de mama. En este grupo etario la biología del tumor de mama destaca por su agresividad y pronóstico desfavorable. Además del autoexamen, las mamografías se consideran una herramienta clave para detectar el cáncer de mama en sus etapas iniciales, incluso antes de evidenciar síntomas (5) (6).

El tratamiento del cáncer de mama puede implicar diferentes enfoques, dependiendo del tipo y la etapa del cáncer. Las opciones de tratamiento pueden incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y terapias dirigidas que atacan específicamente a las células cancerosas. Cabe destacar, que las mujeres jóvenes que reciben terapia de conservación de la mama presentan una tasa más alta de recurrencia local. En efecto, se requiere asegurar márgenes de resección suficientes y considerar la radioterapia de refuerzo para evitar el fracaso del tratamiento local (5) (6). Asimismo, el cáncer de mama a edades jóvenes debe considerarse como un caso de alto riesgo

que requiere quimioterapia adyuvante (7) (8)

Al explorar estos factores, resalta una perspectiva más clara de cómo el estilo de vida, la genética y otros elementos pueden influir en la aparición del cáncer de mama. Además, a medida que crece la disponibilidad de pruebas genéticas y las opiniones de los consumidores sobre las pruebas genéticas se vuelven más favorables, más mujeres realizarán pruebas genéticas para evaluar el riesgo de cáncer. En la lucha contra el cáncer de mama, concebir los factores de riesgo resulta fundamental para la prevención y detección temprana. En particular, la presente revisión sistemática considera la pregunta PICO ¿Las mujeres adultas con factores de riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama presentan mayor riesgo de cáncer de mama?

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Identificación de la pregunta de investigación PICO**

¿Las mujeres adultas con factores de riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres sin factores de riesgo de cáncer de mama presentan mayor riesgo de cáncer de mama?

**P** (paciente): mujeres adultas

**I** (intervención): grupo con factores de riesgo de cáncer de mama

**C** (comparación): grupo sin factores de riesgo de cáncer de mama

**O** (resultados, outcomes): cáncer de mama

### **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

La revisión sistemática se efectuó con base en la declaración PRISMA, Declaración PRISMA-2020. Se realizó la búsqueda de literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Embase de 2014 hasta el 02 de febrero de 2024. Se efectuó una búsqueda sistemática de estudios que valoraron factores de riesgo en mujeres con cáncer de mama. Se utilizaron los términos ‘Neoplasias de la mama’, ‘Cáncer de mama’, ‘Mamografía’ ‘Factores de riesgo’, se utilizaron operadores Booleanos en inglés tales como ‘AND’, ‘NOT’ y ‘OR’. Se utilizaron las ecuaciones de búsqueda en inglés: ‘Risk factors and Breast neoplasms’, ‘Risk factors and Breast cancer’, ‘Mammography and Breast neoplasms’, ‘Mammography and Breast cancer’.

### **Criterios de elegibilidad**

En esta revisión sistemática se incluyeron estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Se circunscribe estudios de cohortes, casos y controles que evaluaron la asociación de factores de riesgo modificables en el desarrollo de cáncer de mama. Se consideró como factores de riesgo modificables: el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física y el uso de anticonceptivos hormonales (HC) o terapia hormonal menopáusica (MHT) y factores genéticos. Los artículos originales, evaluaron los factores de riesgo modificables en mujeres con cáncer de mama. Se admitieron artículos publicados en su versión final. Se excluyeron los artículos que no se obtuvieron en su formato completo y se incluyeron artículos publicados en idioma español, inglés y alemán.

### **Selección de estudios y extracción de datos**

Se analizaron los títulos y resúmenes identificados en las búsquedas electrónicas en las bases de datos Pubmed, Scopus, Web of Science para recuperar los textos completos de los artículos. Se evaluó cada uno de los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y completar las

listas de verificación de criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron estudios con diseño observacional que referían la asociación de factores de riesgo modificables en el desarrollo de cáncer de mama. Se excluyeron los estudios de tipo: carta al editor, reseñas, editorial, ensayos, reporte de caso, revisión bibliográfica, revisión sistemática, meta-análisis.

### **Síntesis de resultados**

Destacan como los principales resultados: nombre del primer autor que realizó el estudio, título, año, país, diseño del estudio, población de pacientes, media/mediana de edad, escenario, factores de riesgo (OR) y limitaciones descritas en el estudio. Se realizó una síntesis narrativa de los datos recopilados. La presente revisión sistemática no requirió la aprobación de un comité de ética.

### **Evaluación de la calidad de los estudios**

Se utilizaron independientemente las herramientas de evaluación de calidad de estudio de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>), según el diseño de cada estudio. En particular se utilizó la herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de

cohorte y transversales que valora en 14 apartados. Se mide si la pregunta o el objetivo de la investigación se enunció claramente, la población del estudio, la tasa de participación de las personas elegibles, la selección de los sujetos de la misma población, los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio, exposiciones de interés antes de medir los resultados, tiempo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera, niveles de exposición en relación con el resultado, las medidas de exposición, exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo. Asimismo, observa la pérdida de seguimiento después del inicio, medición de las principales variables de confusión potenciales y si se ajustaron estadísticamente para determinar su impacto en la relación entre exposición y resultados.

## **RESULTADOS**

### **Identificación del estudio y características de los estudios incluidos**

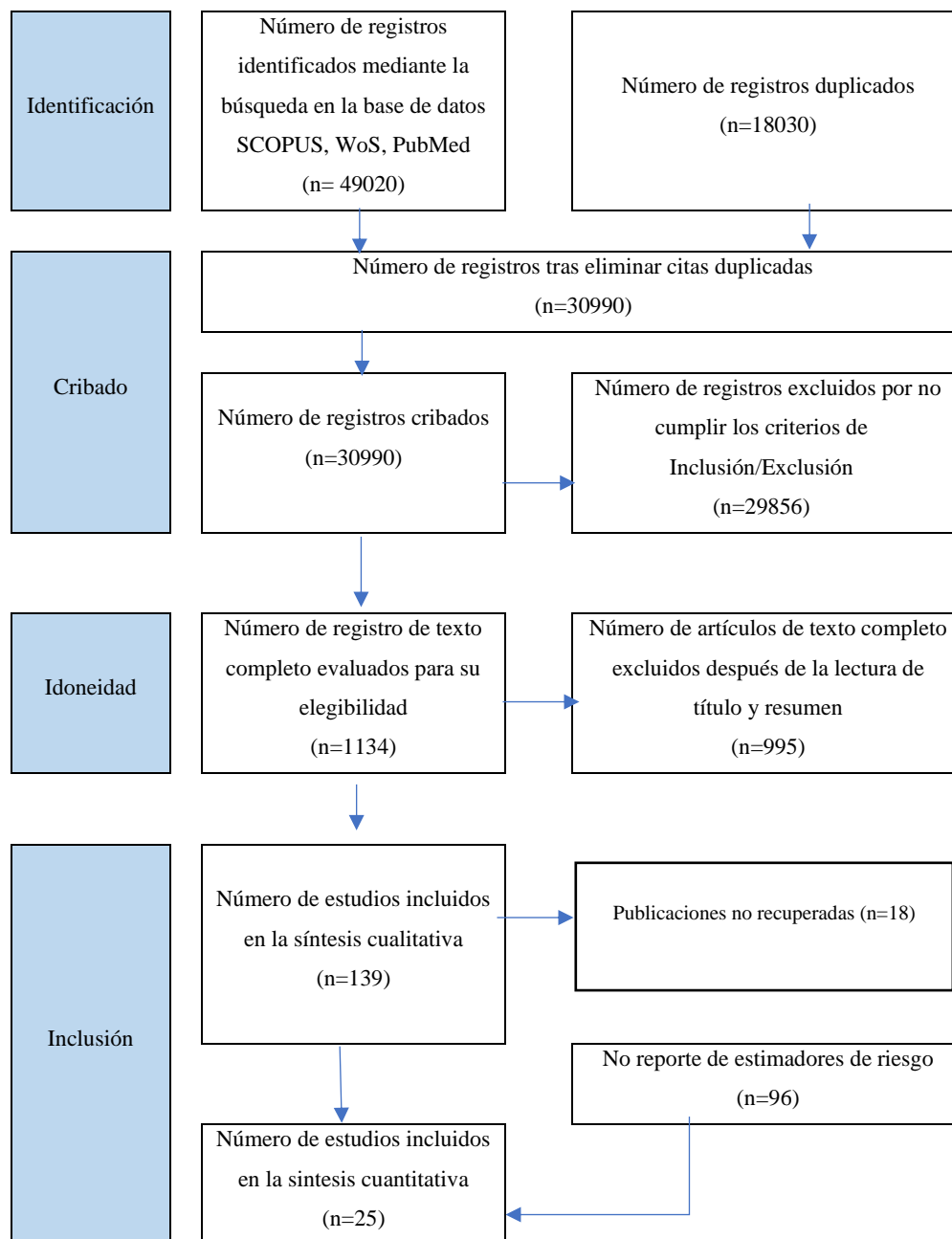
Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los años establecidos, artículos repetidos o duplicados. En la Figura 1 se detallan las lecturas totales, los artículos excluidos y los utilizados. La búsqueda de la información se realizó en la base de datos de PubMed, Scopus y Web of Science el idioma

implementado fue el inglés: breast cancer risk factors, en esta primera búsqueda se obtuvo 103 846, luego se aplicaron los filtros con una fecha de publicación

de los últimos 10 años, del que se obtiene un total de 52 918 (49 020 textos

completos). Luego de descartar publicaciones repetidas, considerar los criterios de inclusión/exclusión y los artículos que no se pudo acceder ni observar estimadores se circunscribieron 25 artículos.

**FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.**



Elaborado por: Vizhñay P.

Se llevó a cabo una meticulosa valoración de los artículos seleccionados a través de la aplicación de la escala de evaluación

### **Evaluación de riesgo de sesgos basada en dominios:**

Respecto a la valoración del riesgo de sesgo, fueron usados diferentes métodos en la elección de los mismos, incluyendo metodología PICO, procediendo de la base de datos tipo MESH; se incluyó los criterios de herramienta de evaluación de calidad para estudios de tipo observacional de cohorte y transversal de la NIH, que se valora los siguientes criterios. (1) estaba claramente la pregunta de la investigación u objetivo en este trabajo, (2) estaba clara y definida la población del estudio, (3) la tasa de participación de las personas elegidas era de al menos el 50%, (4) se seleccionaron o reclutaron todo los sujetos de las mismas o similares poblaciones( incluyendo el mismo periodo de tiempo) los criterios de inclusión y exclusión para estar en el estudio se preespecifico y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes, ( 5 ) se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, descripción de la potencia, o estimaciones de varianza y efecto, (6)

para los análisis de este trabajo, se midieron la exposición de interés antes de que se midieran los resultados, (7) era el plazo suficiente para que se pudiera razonablemente esperar ver una asociación entre la exposición y el resultado si existía, (8) para exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, el estudio examino diferentes niveles de exposición relacionados con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición, o exposición medida como variable continua), (9) las medidas de exposición (variables independientes) fueron claramente definidas , validas, confiables y aplicadas de manera consistente en todos los participantes del estudio, (10) fue la exposición evaluada mas de una vez en el tiempo, (11) las medidas de resultados (variables dependientes) claramente definidas, validas confiables y se aplicaron de manera consistente en todos los participantes del estudio, (12) los evaluadores del resultado se cegaron al estado de exposición de los participantes, (13) fue la perdida de seguimiento después del nivel basal un 20% o menos, (14) se midieron y ajustaron las principales variables confusas y ajustadas estadísticamente por su impacto en la relación entre la exposición y los resultados (Tabla 1).

**TABLA 1 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Marzbani et al. (2019) (11)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Hellgren, R. (12)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Figueroa J,2021 (13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
Unlu, O, 2018 (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/10	ALTA
Hammer J, 2019 (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Behraván (16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Kour A, 2019 (17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Pouladi et al. (2018) (18)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Poehls, U, 2019 (19)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Tan, Mi n-Min; Ho, 2018 (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Dorling L, C (21)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Fararouei et al. (2018) (22)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Cybulski y otros (23)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Grill S.2017 (24)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Al-Ajmi K,2018 (25)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
Dartois L,2016 (26)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA

Nguyen J, 2016 (27)														12/14	ALTA
Nagrani, R, 2016 (28)														12/14	ALTA
Gomes K.,2022 (29)														12/14	ALTA
Lee, P, 2020 (30)														12/14	ALTA
Bui, O. T., 2022 (31)														12/14	ALTA
Ellingjord-Dale, M., (32)														11/14	ALTA
Pinto-Carbó, M., (33)														11/14	ALTA
Dossus, L.,2014 (34)														12/14	ALTA
Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohorte y transversales											Semaforización	Puntaje	Calidad		
(1) ¿Se enunciaron claramente la pregunta o el objetivo de la investigación en este artículo?												11-14	ALTA		
(2) ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio?											APLICA				
(3) ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue de al menos el 50%?															
(4) ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Se especificaron previamente los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes?												5-10	MEDIA		
(5) ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de la varianza y el efecto?															
(6) Para los análisis de este artículo, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados?												0-5	BAJA		
(7) ¿El período de tiempo fue suficiente para que se pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera?											No aplicable				

<p>(8) En el caso de exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)?</p> <p>(9) ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera uniforme en todos los participantes del estudio?</p> <p>(10) ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo?</p> <p>(11) ¿Las medidas de resultado (variables dependientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera uniforme en todos los participantes del estudio?</p> <p>(12) ¿Los evaluadores de resultados desconocían el estado de exposición de los participantes?</p> <p>(13) ¿La pérdida de seguimiento después del inicio fue del 20 % o menos?</p> <p>(14) ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las variables de confusión potenciales clave para determinar su impacto en la relación entre la exposición y el resultado?</p>			
---	--	--	--

**DE** – Desviación estándar

**BC** – Cáncer de mama

**BBD** – Enfermedad mamaria benigna

**MHT** – Terapia hormonal para la menopausia (Menopausal Hormone Therapy).

**TNBC** – Cáncer de mama triple negativo (Triple-Negative Breast Cancer).

**IMC** – Índice de masa corporal

**EIC** – Carcinoma intraductal extenso

**ML** – Aprendizaje automático (Machine Learning).

**HER2** – Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-positive breast cancer).

**CRN** – Registro del Cáncer de Noruega (Cancer Registry of Norway)

Esta tabla evalúa la calidad de diferentes estudios observacionales (de cohorte y transversales) mediante una herramienta que utiliza 14 criterios clave. Cada criterio examina aspectos fundamentales de la investigación, como la claridad de la pregunta de estudio, la definición de la población, el reclutamiento de sujetos, la medición de exposiciones y resultados, y el control de variables de confusión. Los estudios se califican en función de

cuántos criterios cumplen, con un puntaje máximo de 14.

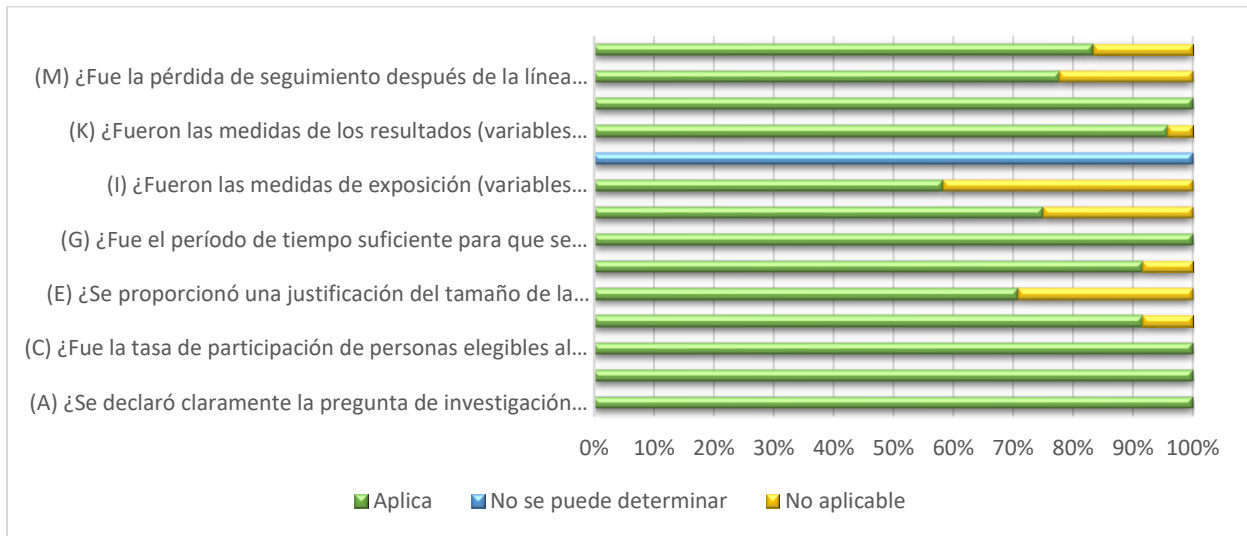
El 100% de estudios tienen un puntaje entre 11 y 14 se clasifican como de alta calidad, lo que indica que cumplen la mayoría de los requisitos metodológicos. Ejemplos de estudios de alta calidad incluyen el de Marzbani et al. (2019) y Hellgren R (2019), ambos con 12/14

puntos. En el 100 % de estudios no se evaluó la exposición más de una vez.

Esta tabla ofrece una visión rápida y clara de la robustez metodológica de los estudios evaluados, permitiendo

identificar de forma sencilla aquellos que tienen un diseño sólido y los que podrían presentar limitaciones

### GRAFICO 1. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN



Este gráfico evalúa la calidad de un estudio de investigación, con preguntas sobre su diseño y metodología. Se utilizan varias categorías de respuesta para analizar diferentes aspectos, Los porcentajes indican la frecuencia con la que se cumplen o no estos criterios.

A continuación detallo cómo interpretar cada pregunta en función de los porcentajes:

- ¿Se declaró claramente la pregunta de investigación u objetivo en este artículo?
  - 100% se aplica.
- ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio?

- 100% se aplica.
- ¿Fue la tasa de participación de personas elegibles al menos del 50%?
    - 100% se aplica.
  - ¿Fueron todos los sujetos seleccionados o reclutados de las mismas o similares poblaciones (incluyendo el mismo período de tiempo)?
    - 91.66% se aplica, 8.33% no aplicable.
  - ¿Se especificaron y aplicaron uniformemente a todos los participantes los criterios de inclusión y exclusión para esta población?

- 70.83% se aplica, 29.17% no aplicable.
6. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra o una descripción del poder estadístico?
    - 91.66% se aplica, 8.33% no aplicable.
  7. ¿Se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados?
    - 100% se aplica.
  8. ¿Fue el período de tiempo suficiente para que se pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado?
    - 75% se aplica, 25% no aplicable.
  9. ¿El estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado?
    - 58.33% se aplica, 41.66% no aplicable.
  10. ¿Las exposiciones se midieron más de una vez a lo largo del tiempo?
    - 0% se aplica, 100% no se puede determinar.
  11. ¿Las medidas de exposición fueron claramente definidas, válidas y confiables?
    - 95.83% se aplica, 4.17% no aplicable.
  12. ¿Los evaluadores de los resultados estuvieron cegados al estado de exposición de los participantes?
    - 100% se aplica.
  13. ¿La pérdida de seguimiento después de la línea de base fue del 20% o menos?
    - 100% se aplica.
  14. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las variables clave de confusión por su impacto en la relación entre exposiciones y resultados?
    - 83.33% se aplica, 16.67% no aplicable.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

Autor/ Año	Edad  (Media)	Área de estudio	Limitaciones
Tagoe, E, 2020 (10)	Casos: 47.7 ± 8.97  Controles: 43.96 ±	Hospital Universitario Korle Bu (KBTH)	El tamaño relativamente pequeño de la muestra sustenta un posible efecto en la interpretación de los resultados.

	10.88		
Marzbani et al. (2019) (11)	Casos 41,5 ± 6,2 años Control: 39,5 de 7,1 años	Hospital Imam Reza.	No se evaluó otros factores de riesgo como los medicamentos hormonales. Además, con respecto al método de medición del estado nutricional, las respuestas a las preguntas nutricionales incluyen tanto el sobre reportaje como el subreportaje.
Hellgren, R, (12)	edad media = 58 años, rango de edad = 43o74 años	Hospital de Sådersjuuset, Estocolmo, Suecia	Debe interpretarse con cautela la asociación significativa entre la medicación sistémica con progesterona y la presión arterial sistólica debido al número reducido de participantes.
Figuroa J,2021 (13)	Casos 52.2 (12.5) Controles 52.4 (12.5)	Hospital Kaiser Permanente Northwest	Las estimaciones de riesgo se basan en una población de pacientes con BBD diagnosticada en biopsias de escisión durante un período calendario que abarca la adopción de un cribado generalizado de mamografía. Asimismo, destaca la ausencia de datos de factores de riesgo después del diagnóstico de BBD y en particular sobre el uso de MHT, que se ha observado que es prevalente en KPNW en este momento y podría haber sesgado los resultados, especialmente con respecto a los hallazgos para la involución. El reducido número de pacientes con cáncer de mama negativo de urgencias es otra limitación
Unlu, O, 2018 (14)	La edad media de los pacientes fue 54,9 ±11,88 años.	Departamento de Oncología Médica de la Universidad de Hacettepe, Instituto de Oncología	Inexactitud de diversos datos de referencia que se evalúan rutinariamente en la era moderna como el estado triple negativo
Hammer J, 2019 (15)	La edad osciló entre 25 y 85 años (media 57, mediana 58) en la cohorte del estudio.	Ordenskllinikum Linz Barmherzige Schwestern, Linz, Austria	Falta de diversos datos de referencia que se evalúan rutinariamente en la actualidad como el estado triple negativo y EIC, y los cambios en el manejo de la axila.
Behraván (16)	La edad media en el diagnóstico en toda la muestra fue de 58,9 años y 54,3 años (mediana de 56,3 y 53,2, respectivamente) en la submuestra.	Biobanco de Finlandia Orienta	Difiere de estudios similares en la incorporación de un algoritmo de selección de características no lineales y permitir que el modelo ML encuentre las mejores redes de factores de riesgo genéticos y demográficos que más contribuyen a la predicción de riesgos de BC.
Kour A, 2019 (17)	Casos 47.73±10.22 28-70 Controles 47.22±11.46	Instituto Sri Guru Ram Das de Ciencias Médicas e Investigación	Reducido tamaño de muestra.

	26-70		
Pouladi et al. (2018) (18)	La edad media fue de $47,55 \pm 10,85$ años para los casos y de $48,03 \pm 13,07$ años para los controles.	Hospitales Imam Reza o Noor-E-Nejat en Tabriz,	No se evalúa si el haplotipo (+16ins-Arg) interfiere con las funciones de supresión tumoral de P53 o si está en desequilibrio de ligamiento con otras variantes oncogénicas en otros genes.
Poehls, U, 2019 (19)	Centro Düsseldorf 41.8 (13.7) Centro Würzburg 43.98 (16.9)	Centro de Salud de la Mujer de Würzburg, Alemania.	No se incluyó en el análisis la densidad mamográfica como factor de riesgo
Tan, Min-Min; Ho, 2018 (20)	Los controles eran significativamente mayores que los casos, con edades medias de 54,0 años y 50,8 años,	Malasia: University Malaya Medical Centre, un hospital público, y Subang Jaya Medical Centre, un hospital privado	Dado que se trata de un estudio de casos y controles basado en un hospital y no en una población, podría estar sujeto a sesgo de selección. Los dos hospitales donde se reclutaron a las participantes ubicadas en áreas urbanas y no se incluyeron mujeres rurales de Malasia.
Fararouei et al. (2018) (22)	Los participantes en los grupos de casos y controles tenían en promedio 41,78 ( $\pm 10,65$ ) y 42,24 ( $\pm 10,62$ ) años, respectivamente ( $p = 0,42$ ).	Hospital Namazi, Shiraz, Irán	En la entrevista retrospectiva se evidencia el sesgo de recuerdo, un error común para los estudios de caso y control. Asimismo, no se evidenció información adicional sobre el tipo de pescado que consumieron los participantes.
Cybulski et al. (23)	18 a 70 años	78 centros participantes en 12 países.	Se justifican estudios adicionales que evalúen el papel de la dieta y el estilo de vida en estas mujeres de alto riesgo.
Grill S.2017 (24)	La edad media inicial de los sujetos fue de 41,5 años, con un rango de 24 a 72.	Tres centros de estudio del Consorcio Alemán de Cáncer de Mama y Ovarios Hereditario: Colonia, Kiel y Múnich.	Factores como la historia clínica, el comportamiento del estilo de vida y el estatus socioeconómico fueron documentados retrospectivamente por la entrevista y el imc actual fue determinado por examen clínico. Las mediciones basales se compararon dentro de la cohorte, y se presentaron junto con valores de referencia para la población alemana.
Al-Ajmi K,2018 (25)	femeninas con una edad media de 56,3 años (DE $\pm 8,00$ ).	22 instalaciones de evaluación del Reino Unido en	La cohorte del Biobanco del Reino Unido no se considera la mejor representación de la población femenina. Destaca el sesgo de selección de "voluntarios saludables" entre los participantes. Se evidenció cuatro observaciones entre las

		Inglaterra, Gales y Escocia.	premenopáusicas con antecedentes familiares tanto de madre como de hermana.
Dartois L,2016 (26)	Controles 52,75 (6,66)  Casos de cáncer de mama invasivo premenopáusico 46,77 (2,51)  Casos de cáncer de mama invasivo posmenopáusico 55,28 (5,04)	Mutuelle Generale de l'Education Nationale	La edad y la forma corporal en la menarquia se recopilaban retrospectivamente de mujeres de 40 a 65 años al inicio del estudio y, por lo tanto, requieren memoria a largo plazo, lo que puede generar errores de medición. Se observó un número limitado de casos de cáncer de mama premenopáusico, como resultado de la selección de la población de cohorte restringida a mujeres mayores de 40 años.
Dorling L, C (21)	18-60 años	Multicéntrico	A pesar del tamaño de este estudio, la evidencia de una asociación con el riesgo de cáncer MSH6 de mama para varios de los genes analizados (por ejemplo, FANCM, MSH6 y NF1) permanece equívoca, e incluso para los genes que tenían una clara asociación con el riesgo, los intervalos de confianza para las estimaciones de riesgo son amplios.
Nguyen J, 2016 (27)	La edad media del diagnóstico de cáncer de mama fue de 45,9 años (rango 24-65).	Hospital Nacional del Cáncer de Vietnam en Hanoi, Vietnam.	Se solicitó a los participantes del estudio que recordaran su peso (y por lo tanto el índice de masa corporal) a los 18 años. También se requirió a los controles que recordaran su peso actual.
Nagrani, R, 2016 (28)	Mujeres premenopáusicas casos 39.1 (-6).  Controles 38,45 (6,8)  Posmenopáusicas casos 53.1 (7.2)  controles 3.2 (6,9)	Hospital Memorial Tata, Mumbai, India,	Para garantizar la calidad de los datos y eliminar las entrevistas diferenciales de clasificación errónea se realizó de manera similar en sala cerrada por trabajadores sociales capacitados con controles de calidad en tres niveles y 8% de reproducibilidad para variables seleccionadas.

Gomes K.,2022 (29)	La edad media de los controles y casos fue de 53,93 (DE = 14,22), respectivamente 54.87 (DE = 12,34) años	Hospital de Assistencial da Parafba (FAP) en Campina Grande y el Hospital de la Láurea (HNL) en Joao Pessoa (HNL)	Una baja cantidad de datos generalmente conduce a una menor resolución y, por lo tanto, puede ocultar asociaciones significativas entre BC, TNBC y factores de riesgo. La baja cantidad de datos pudo interferir en el modelado de regresión que no indicó una diferencia entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con respecto a la asociación de la obesidad y sobrepeso con el riesgo de cáncer de mama.
Lee, P, 2020 (30)	Luminal A (n = 294) 58.48 ± 12.0 Luminal B (n = 393) 56.46 ± 11.5 Sobreexpresión de HER2 (n = 99) 55.07 ± 9.3 Triple negativo (n = 137) 54.72 ± 12.1	Tres hospitales públicos de Hong Kong	Los riesgos relativos para los factores de riesgo establecidos fueron similares a los que se notificaron previamente en la mayoría de los otros estudios, lo que sugiere que el sesgo de la selección de control puede no representar un impacto importante.
Bui, O. T., 2022 (31)	La edad en el momento del diagnóstico de los casos osciló entre 21 y 78 años, con una media de 50.1 (desviación estándar" = 9,8) años. La edad media para el grupo control fue de 49.9 años (DE = 9.3) años.	Hospital Nacional de Cáncer de Vietnam y del Hospital de Oncología de Hanoi.	El estudio fue de hospital; por lo tanto, el sesgo de selección no puede excluirse. En particular, la mayoría de los vietnamitas poseen seguro médico proporcionado por el gobierno y se minimiza el sesgo sistemático de selección. La clasificación errónea es inevitable y puede introducir una estimación sesgada para las asociaciones entre factores menstruales/reproductivos y cáncer de mama.
Ellingjord-Dale, M.,2017 (32)	Las mujeres de 50 a 69 años están invitadas a someterse a una detección de mamografías de dos visitas cada 2 años.	Registro del Cáncer de Noruega (CRN) es responsable de la administración del Programa 53Noruego de Detección del Cáncer de Mama	La falta de datos de expresión molecular puede obstaculizar las diferencias entre los subtipos. Un subconjunto de mujeres fue diagnosticado dentro de un mes de completar el cuestionario (n = 1813), y podría haber sido sintomático en el momento que completaron su cuestionario.
Pinto-Carbó, M., (33)	Casos 57.5 (45-0)mediana Controles 56.0(45-70)	Mujeres de entre 45 y 70 años que participaron en el Programa de Detección de	La relación entre el comportamiento sedentario y cáncer de mama en las mujeres con cáncer de TN no pudo analizarse debido a la escasa muestra. Los datos del estudio se recopilaron a través de

		Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (VR-BCSP)	un cuestionario, que podría entrañar un sesgo de conveniencia social.
Dossus, L.,2014 (34)	La clasificación posterior de las mujeres que eran premenopáusicas al inicio del estudio se basó en la edad, considerando como premenopáusica a una mujer hasta los 50 años y como posmenopáusica a una mujer después de los 55 años.	Se realizaron preguntas sobre el tabaquismo pasivo en 16 centros de siete países (Francia, Italia, Países Bajos, Alemania, Dinamarca, Suecia y Noruega) correspondientes a 183.608 mujeres.	Se enfatiza el hecho de que el tabaquismo pasivo podría equipararse al tabaquismo activo en términos de riesgo de cáncer de mama. Se requiere distinguir a los fumadores pasivos de los que nunca fumaron al analizar la relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama.

Los estudios incluidos en esta tabla abarcan una amplia variedad de poblaciones y áreas geográficas, desde hospitales en Ghana, Suecia, Turquía, hasta Vietnam, entre otros. Sin embargo, se observan varias limitaciones metodológicas comunes en los estudios. Una de las principales es el reducido tamaño de muestra en algunos estudios (por ejemplo, Tagoe, Kour), lo que puede limitar la generalización de los resultados. Además, varios estudios retrospectivos (como Fararouei) presentan sesgo de recuerdo, que ocurre cuando los participantes deben recordar detalles del pasado, lo que

afecta la precisión de los datos. Asimismo, algunos estudios, como el de Tan Min-Min, están sujetos a sesgo de selección al haber sido realizados en poblaciones específicas, lo que limita la representatividad.

Otra limitación frecuente es la falta de evaluación de factores clave en ciertos estudios, como el uso de medicamentos hormonales o el estado nutricional (ejemplo, Hellgren), lo que dificulta una interpretación completa de los resultados. En estudios como el de Gomes, el bajo volumen de datos afectó el modelado estadístico, lo que puede

haber ocultado asociaciones importantes entre factores de riesgo y cáncer de mama.

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES INCLUIDAS**

Autor, año	Título	País	Tipo de estudio	Población	Factores de riesgo (OR)
Tagoe E, 2020 (10)	Índice aterogénico del plasma y factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con cáncer de mama	Ghana	Casos y controles	52 cáncer de mama/ 52 controles sanos. (88%) cáncer de mama avanzado.	Obesidad:(OR: 2,51, P = 0,015) Hipertensión: (OR :4,04, P < 0,001) AIP: (OR = 10,44, P < 0,001) Dislipidemia: (P < 0,01) AIP y edad: (r = 0,244, P < 0,05), IMC: (r = 0,225, P < 0,05) Presión arterial: (P < 0,01) T. chol :(r = 0,418, P < 0,01) TG: (r = 0,880, P < 0,01) HDL-c: (r = -0,460, P < 0,01).
Marzbani et al. (2019) (11)	Patrones dietéticos, nutrición y riesgo de cáncer de mama: un estudio de casos y control en el oeste de Irán	Irán	Casos y controles	620 mujeres (212 casos y 408 controles)	Consumir alimentos fritos más de una vez al mes: 4,5 (IC: 95%, de 2,1 a 9,4). El modelo de respuesta a dosis indicó que el aumento del consumo de verduras y frutas hasta 90 por mes disminuyó las probabilidades de cáncer de mama, pero consumir más de 90 por mes aumentó el riesgo.
Hellgren, R, (12)	Factores de riesgo de cáncer de mama y el realce parenquimatoso de fondo en la resonancia magnética de mama con contraste dinámico	Suecia	Cohorte retrospectivo	1727 participantes de 40 a 74. 219 (13%): mamografía negativa y 3DIRI positiva.  Cinco (2%): neoplasia maligna detectada por resonancia magnética. 214: sin neoplasia maligna	Presión arterial sistólica y la edad: (p = 0,002) IMC: (p = 0,03). La razón de probabilidades ajustada para una presión arterial sistólica alta fue de 3,1 entre las mujeres con densidad D (en comparación con B) y de 2,1 para las de densidad C (en comparación con B).

Figueroa J, 2021 (13)	Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama según las características del tumor en mujeres con enfermedad mamaria benigna	EE.UU.	Mediante un estudio de casos y controles)	Los cánceres de mama fueron predominantemente ER-positivos (86%), bien o moderadamente diferenciados (73%), pequeños (74% - 20 mm) y estadio I/II (91%).	BBD proliferativa con atipia vs BBD no proliferador: (OR = 5,48, 95% IC = 2,14-14,01) con un solo caso de ERE negativo, P-heterogeneidad = 0,45. La presencia de (ECL) en el diagnóstico de BBD se asoció con un aumento de 1,5 veces en el riesgo tanto de tumores ER-positivos como de Urgencias-negativos, con un aumento de 2 veces (IC 95% = 1,21-3.58) observado entre las mujeres posmenopáusicas (56%), independientemente del estado proliferativo de la BBD con y sin atipia.
Unlu, O, 2018 (14)	Factores de riesgo y características histopatológicas del cáncer de mama entre mujeres con diferente estado menopáusico y edad al momento del diagnóstico	Turquía	Cohorte retrospectivo	3325 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en la Clínica Ambulatoria de Oncología del Hospital Universitario de Hacettepe entre enero de 1994 y marzo de 2014.	Mayores tasas de tumores de grado 3, estadio avanzado de ganglios linfáticos, invasión linfovascular y cánceres de mama triple negativos se observaron con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas menores de 35 años.
Hammer J, 2019 (15)	Factores de riesgo para la recaída local y la supervivencia sin enfermedad de la enfermedad después de la Manejo de Cáncer de Mama Conservador de Mama: Análisis de Partición Recursiva de 2161 Pacientes	Noruega, Austria	Cohorte prospectivo	2161 pacientes	En los pacientes mayores de 52 años, la falta de tratamiento endocrino se asoció con un riesgo significativamente mayor. La DFS fue del 80,7% a los 10 años. La primera división fue causada por el LNR, y el grupo con LNR desfavorable (> 0,20) no pudo estratificarse más. La DFS a diez años en este grupo fue tan baja como 50,6%. Los pacientes con LNR favorable (0-0,20) pudieron estratificarse por factores de riesgo adicionales, en particular el tamaño del tumor primario.

Behraván (16)	Predecir el riesgo de cáncer de mama mediante la interacción de factores genéticos y demográficos y el aprendizaje automático	Finlandia	Casos y controles	Casos (N = 445)  Controles (N = 250)  Todos los sujetos (N = 695)	Precisión promedio media (mAP) de 77,78 en la predicción del riesgo de CM mediante el uso de características genéticas interactuantes y del Grupo 1, que es mejor que las mAP de 74,19 y 73,65 logradas utilizando solo características del Grupo 1 y SNP interactuantes, respectivamente. De manera similar, el uso de características genéticas interactuantes y del Grupo 2 produce una mAP de 78,00, que supera al sistema basado solo en características del Grupo 2, que tiene una mAP de 72,57.
Kour A, 2019 (17)	Análisis de Factores de Riesgo para el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas de Punjab, India	India	casos y controles	542 mujeres: 271 mujeres con pacientes con cáncer de mama y 271 mujeres sanas no relacionadas emparejados para la edad como mujeres controlas.	Menor riesgo (OR=0,65, IC 95% 0,43-0,99, p=0,04) en casos obesos con IMC-25kg/m2 en comparación con sujetos con IMC normal. Mujeres posmenopáusicas con IMC (sobrepeso: OR=0,39, IC 95% 0,17-0,92, p=0,03; obesas: OR= 0,26, IC 95% 0,13-0,52, p=0,00), WC (OR=0,17, IC 95% 0,05-0,52, p=0,00) y WHtR (p=0,02) tuvieron un riesgo más alto. Las mujeres premenopáusicas con 3 o menos de 3 hijos tenían un riesgo más alto (OR=5,54, 95 % IC 2.75-11.19, p=0,00) que las mujeres posmenopáusicas en comparación con las mujeres con más de 3 hijos. La baja paridad (o3) aumentó sustancialmente el riesgo de cáncer de mama (OR=4,80, 95% IC 2.34-9,85, p=0,00) en mujeres premenopáusicas.
Pouladi et al. (2018) (18)	Asociación de P53 (-16ins-Arg) Haplotipo con la mayor susceptibilidad al cáncer de mama en mujeres iraníes-azeríes	Irán	Casos y Controles	Total 303(143/160) 143 casos y 160 controles	No se evidenció una asociación significativa de polimorfismos P53 intron 3 y 72 de masón con el riesgo de tumores neoplásicos de mama entre mujeres iraníes-azeri. Sin embargo, el genotipo combinado (-16ins/o 16ins) (Arg/Arg) y el haplotipo (-116Ins-Arg) tuvieron una frecuencia mayor en pacientes en comparación con el grupo control (OR=3,816; IC95%: 0,906-18.459; p =0,47 y OR=3,941; IC95%: 1.583-9.812; p =0.002, respectivamente).
Poehls, U, 2019 (19)	Sensación sobre la incidencia del cáncer de mama y los factores de riesgo entre las mujeres sanas en Alemania: una actualización después de 10 años	Alemania	Cohorte retrospectivo  Cohorte prospectivo	866 participantes	En 2004 la edad al nacer, la falta de hijos y la falta de lactancia materna se consideraron factores de riesgo en 24 %, 32 % y 37%, respectivamente, en comparación con sólo 15, 18 % y 23% en 2016. Todos los cambios fueron estadísticamente significativos. La conciencia de la THS como factor de riesgo aumentó significativamente (36% y el 57%), y los antecedentes familiares fueron reconocidos como un riesgo en 75 % y 73% en 2004 y 2016, respectivamente.

Tan, M in-Min; Ho, 2018 (20)	Un estudio de caso-control de factores de riesgo de cáncer de mama en 7.663 mujeres en Malasia	Malasia	caso-control	En este estudio se incluyeron 3.683 casos y 3.980 controles.	Mayor duración de la lactancia materna, una mayor ingesta de leche de soja y productos de soja, y un mayor nivel de actividad física se asociaron con un menor riesgo de cáncer de mama.
Dorling L, C (21)	Genes de riesgo de cáncer de mama: análisis de asociaciones en más de 113.000 mujeres	Reino Unido	caso-control	más de 60.000 pacientes y 53.000 controles,  Utilizamos un panel de 34 genes de susceptibilidad putativos para realizar la secuenciación en muestras de 60.466 mujeres con cáncer de mama y 53.461 controles.	Las variantes de truncantes en 5 genes (ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 y PALB2) se asociaron con un riesgo de cáncer de mama en general con un valor P menor a 0,0001.  Las variantes truncantes en otros 4 genes (BARD1, RAD51C, RAD51D y TP53) se asociaron con un riesgo de cáncer de mama en general con un valor P menor de 0,05 y una probabilidad de falso descubrimiento bayesiano de menos de 0,05. Para las variantes truncantes de proteínas en 19 de los 25 genes restantes, el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la relación de probabilidades para el cáncer de mama en general fue inferior a 2,2. En el caso de las variantes proteína-truncantes en cajero automático y CHEK2, las proporciones de probabilidades fueron más altas para la enfermedad positiva del receptor de estrógenos (ER) positivas que para la enfermedad ER-negativa; para las variantes truncantes de proteína en BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, y RAD51D, las proporciones de probabilidades fueron más altas para la enfermedad ER-negativa que para la enfermedad ER-luvial. Las variantes raras de malensa (en conjunto) en cajeros automáticos, CHEK2 y TP53 se asociaron con un riesgo de cáncer de mama en general con un valor de P de menos de 0,001. Para BRCA1, BRCA2, y TP53, las variantes de mal sentido (en conjunto) que se clasificarían como patógenas de acuerdo con criterios estándar estaban asociadas con un riesgo de cáncer de mama en general, siendo el riesgo similar al de las variantes que trencían p
Fararouei et al. (2018) (22)	Hábitos dietéticos y actividad física están asociados con el riesgo de cáncer de mama entre mujeres iraníes jóvenes: Un estudio de caso sobre 1010 mujeres premenopáusicas	Iran	1010(505 /50505)	Casos y controles	Los resultados de la regresión logística múltiple sugerían que, excepto por los comunes factores de riesgo para BC (edad marital más antigua, antecedentes familiares de BC, fumar y ser a fumador pasivo), consumir carne roja (relación de probabilidades ajustada [aOR] 8 porciones/semana [p/w] vs. 0-2 p/w, 1.15; intervalo de confianza del 95% [IC], 1,04-1,28); comer pescado (aOR 8 p/w vs. 0-2 p/w, 1,55; IC 95%, 1,12-2,76, consumo de fruta (aOR 0-4 p/w vs. 8 p/w, 1,96; IC 95%, 1,07-3,82), consumo de pesquidos (aOR de 8 p/w vs. 7-8 p/w, 1,46; IC 95%, 1,31-1,70), e intensidad de la actividad física (luces aOR vs. vigorosa, 1,68; 95% IC, 1,47-1,98) se asoció directamente con un mayor riesgo de BC en mujeres jóvenes.
Cybulski y otros (23)	2498 (213 casos) BRCA1	Polonia	Cohorte	3067 portadores de	Después de un promedio de 5,4 años de seguimiento, observamos 259 casos de incidentes de cáncer de mama invasivo primario. En comparación con los controles, los RR

	569 (46 casos) BRCA2		prospectivo	mutaciones BRCA	ajustados fueron de 1,06 (95 % IC 0,78-1,44) para uso constante y de 1,08 (0,79-1,47) para el consumo actual de alcohol. En el caso de las mujeres en el quintil más alto o más bajo de consumo acumulado de alcohol, el RR fue de 0,94 (95 % IC 0,63-1,40; P tendencia = 0,65). Nuestros hallazgos sugieren que el consumo de alcohol no es un factor de riesgo para el cáncer de mama entre las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2.
Grill S.2017 (24)	El tabaquismo y la inactividad física aumentan la prevalencia del cáncer en los portadores de mutación BRCA-1 y BRCA-2: es el resultado de un análisis observacional retrospectivo	Alemania	Ensayo clínico	68 participantes del estudio de intervención de estilo de vida	Una mayor actividad física durante su adolescencia mostraron una prevalencia de cáncer significativamente menor ( $p = 0,019$ ). Se observó una diferencia significativa en la ocurrencia de cáncer en aquellos que fumaban antes de la enfermedad, y aquellos que no fumaban ( $p = 0,001$ ). Los portadores de mutación de enfermedades tendieron a tener un IMC más bajo en comparación con portadores de mutación no enajenados ( $p = 0,079$ ), mientras que los no en condiciones de enfermedad revelaron un nivel de actividad física significativamente más alto que los portadores de mutaciones en enfermedades ( $p = 0,046$ ).
Al-Ajmi K,2018 (25)	Riesgo de cáncer de mama en la cohorte femenina de biobanco del Reino Unido y su relación con factores antropométricos y reproductivos	Reino Unido.	estudio prospectivo	Se analizaron los datos del del Biobank del Reino Unido sobre 273.467 mujeres del Reino Unido. Los riesgos relativos (RRs) y los intervalos de confianza del 95% para cada factor se ajustaron para la edad, los antecedentes familiares de BC y la puntuación de privación.	Durante los 9 años de seguimiento, el número total de casos de BC fue de 14.231 con 3.378 (23,7%) casos de incidentes con una tasa de incidencia de 2,09 por 1000 personas-año. En premenopáusicas, aumento de la edad, estatura, con IMC bajo, baja relación de cintura a cadera, antecedentes familiares de primer grado de BC, edad de la menarquia temprana, nulliparous, edad tardía en el primer nacimiento vivo, alto índice de intervalo reproductivo y larga duración del uso de anticonceptivos se asociaron significativamente con un mayor riesgo de BC. En mujeres posmenopáusicas, envejecer, ser más alto, tener IMC alto, antecedentes familiares de primer grado BC, edad tardía al primer nacimiento en vivo, e índice de intervalo reproductivo alto se asociaron significativamente con un mayor riesgo de BC. La fracción atribuible a la población (PAF) sugirió que un primer parto vivo temprano, un menor índice de intervalo reproductivo y un mayor número de niños pueden contribuir a la reducción del riesgo de BC hasta un 50%.
Dartois L,2016 (26)	Proporción de cánceres de mama premenopáusicas y posmenopáusicas atribuibles a factores de riesgo conocidos:	Francia	cohorte prospectiva		El cáncer de mama premenopáusicas no fue atribuible significativamente a factores no conductuales (61,2%, -15,5 a 91,88%) ni a factores de comportamiento (39,9%, -71,0 a 93,9%), contrarios al cáncer de mama posmenopáusicas (41,9%, 4,5 a 68,7% y 53,5%, 12,8 a 78,7%, respectivamente). Individualmente, los FAF estadísticamente más altos se obtuvieron en premenopausia por peso al nacer (33,6%, 5,7 a 56,6%) y edad en la menarquia (19,8%, 5,2 a 33,6%) para

	Estimaciones de la cohorte E3N-EPIC				factores no conductuales y en postmenopausia para la historia de enfermedades mamadas benignas (14,9%, 11,6 a 18,0%) y edad en la menarquia (9,7%, 3,9 a 15,5%) para factores no conductuales y para la forma del cuerpo en la menarca (17,1%, 9,7 a 24,3%), el uso de terapia de reemplazo hormonal (14,5%, 9,2 a 19,6%), patrón dietético (10,1%, 2,6 a 17,4%) y consumo de alcohol (5,6%, 1,9 a 9,3%) para factores de comportamiento.
Nguyen J, 2016 (27)	Un estudio de control de casos de factores de riesgo para el riesgo de cáncer de mama en Vietnam	Vietnam	Casos y controles	Métodos. 492 casos de cáncer de mama de incidentes no seleccionados para antecedentes familiares o edad en el momento del diagnóstico y 1306 controlan a las mujeres de 25 a 75 años fueron reclutadas del Hospital Nacional del Cáncer (BVK), Hanoi.	Se realizaron entrevistas estructuradas y los datos patológicos fueron reportados centralmente en el Hospital Nacional del Cáncer de Vietnam, en Hanoi. Resultados. Nuestro análisis incluyó 294 pares emparejados. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 46,7 años. La menor paridad media, la edad avanzada en la primera paridad, el aumento del peso y el IMC a los 18 años, y el aumento del IMC en el momento del diagnóstico se correlacionaron positivamente con los casos de cáncer de mama en comparación con los controles. La edad en la primera menarquia y la duración de la lactancia materna no eran estadísticamente diferentes entre los casos y los controles.
Nagrani, R, 2016 (28)	La obesidad central aumenta el riesgo de cáncer de mama independientemente de la menopausia y del estado de los receptores hormonales en mujeres de etnia del sur de Asia	India	Casos y controles	1633 casos de cáncer de mama y 1504 controles en un estudio de casos y controles en un hospital de Mumbai, India, entre 2009 y 2013.	Un índice cintura-cadera (ICC) $\geq 0,95$ se asoció fuertemente con el riesgo de cáncer de mama en comparación con un ICC $\leq 0,84$ tanto en mujeres premenopáusicas (OR = 4,3; IC del 95 %: 2,9-6,3) como posmenopáusicas (OR = 3,4; IC del 95 %: 2,4-4,8) después del ajuste por índice de masa corporal (IMC). Las mujeres premenopáusicas con un IMC $\geq 30$ tenían un riesgo menor en comparación con las mujeres con IMC normal (OR = 0,5; IC del 95 %: 0,4-0,8). Se observó un efecto protector similar en mujeres posmenopáusicas durante $< 10$ años (OR = 0,6; IC del 95 %: 0,4-0,9) pero no en mujeres posmenopáusicas durante $\geq 10$ años (OR = 1,8; IC del 95 %: 1,1-3,3). Las mujeres con sobrepeso y obesidad (IMC: 25-29,9 y $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ), respectivamente) tenían un mayor riesgo de cáncer de mama independientemente del estado menopáusico si su ICC $\geq 0,95$ . La obesidad central (medida en términos de CC y ICC) aumentó el riesgo de cáncer de mama tanto premenopáusico como posmenopáusico independientemente del estado del receptor hormonal (RH).
Gomes K., 2022 (29)	Factores de riesgo de cáncer de mama y su asociación con subtipos moleculares	Brasil	Casos y controles	Se obtuvieron datos de 313 pacientes	El modelo de regresión indicó que los antecedentes familiares, la obesidad ( $\geq 30,0$ kg/m <sup>2</sup> ), el consumo de alcohol y el uso de anticonceptivos aumentaron el riesgo general de cáncer de mama 1,78 (IC del 95%: 1,22-2,59), 1,69 (IC del 95%: 1,08-

	en una población del Nordeste de Brasil			con cáncer de mama invasivo y 321 controles sanos a partir de registros médicos de dos centros de tratamiento del cáncer y entrevistas personales.	2,63), 2,21 (IC del 95%: 1,44-3,39) y 2,99 (IC del 95%: 2,09-4,28) veces, respectivamente. Después de la estratificación por estado menopáusico, el consumo de alcohol aumentó el riesgo de cáncer de mama 4,15 (IC del 95%: 2,13-8,11) veces, y la obesidad, como variable única, aumentó el riesgo de cáncer de mama 2,02 (IC del 95%: 1,22-3,37) veces, solo entre las mujeres posmenopáusicas. En un análisis de casos y controles, el riesgo de cáncer de mama TNBC y Luminal B fue 4,06 (IC del 95 %: 1,58-10,42) y 1,87 veces (IC del 95 %: 1,13-3,11) mayor, respectivamente, en mujeres obesas que en mujeres no obesas. Además, el consumo de alcohol aumentó el riesgo de los subtipos Luminal A y B 7,08 (3,40-14,73) y 1,77 (1,07-2,92) veces, respectivamente.
Lee, P, 2020 (30)	Asociaciones heterogéneas entre la obesidad y factores relacionados con la reproducción y subtipos específicos de cáncer de mama entre mujeres chinas de Hong Kong	Hong Kong	Realizamos un estudio de casos y controles	En un hospital de Hong Kong, que incluyó un total de 2169 mujeres chinas	En los análisis de caso-caso, en comparación con las pacientes luminal A, las pacientes luminal B (AOR = 1,76, IC del 95 % = 1,07-2,88), con sobreexpresión de HER2 (AOR = 3,40, IC del 95 % = 1,56-7,39) y triple negativo (TNBC, AOR = 2,39, IC del 95 % = 1,18-4,82) tenían más probabilidades de ser posmenopáusicas. En los análisis de caso-control, solo se observaron riesgos reducidos asociados con la paridad y una edad más temprana en el primer parto en los casos luminales A y B, especialmente entre las mujeres posmenopáusicas, mientras que tener $\geq 3$ hijos se asoció con un mayor riesgo de sobreexpresión de HER2 y TNBC entre las mujeres premenopáusicas. La obesidad se asoció con un mayor riesgo para todos los subtipos. Encontramos asociaciones heterogéneas entre los factores de riesgo relacionados con la paridad según el estado menopáusico y los subtipos de cáncer de mama entre las pacientes chinas, lo que es similar a lo observado en las poblaciones occidentales. Curiosamente, la obesidad se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama independientemente del estado menopáusico o los subtipos, excepto en las pacientes premenopáusicas luminales, lo que parece ser único en las poblaciones asiáticas.
Bui, O. T., 2022 (31)	Factores menstruales y reproductivos asociados con el riesgo de cáncer de mama en mujeres vietnamitas: un estudio de casos y controles	Vietnam	casos y controles	Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles de 490 casos de cáncer de mama y 468 controles en el norte de Vietnam.	Entre las pacientes con cáncer de mama, el subtipo luminal B fue el más frecuente (48,6%), seguido del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (24,5%), luminal A (16,7%) y triple negativo (TNBC; 10,2%). Entre las mujeres menopáusicas, la edad menopáusica a los 50 años o más (OR = 1,71, IC del 95%: 1,15-2,57 frente a <50 años) se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama. La edad más temprana de la menarquia (<13 años) se asoció con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama (OR = 2,66, IC del 95%: 1,08-7,51) solo entre las mujeres premenopáusicas y el subtipo luminal A de cáncer de mama (OR = 3,06, IC del 95%: 1,04-8,16). Tener más de dos hijos se asoció con un menor riesgo de premenopausia (OR = .42, IC del 95%: .21-.83), de B luminal (OR = .43, IC del 95%: .24-.79) y de cáncer de mama triple negativo (OR = .34, IC del 95%: .14-.89). La menopausia tardía se asoció positivamente con el riesgo de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (OR = 2.19, IC del 95%: 1.14-4.23).

Ellingjord-Dale, M., (32)	Paridad, hormonas y subtipos de cáncer de mama: resultados de un amplio estudio de casos y controles anidados en un programa nacional de detección	Noruega	casos y controles anidados	Realizamos un estudio de casos y controles anidado en participantes del Programa Noruego de Detección de Cáncer de Mama entre 2006 y 2014. Se obtuvo información sobre el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en 4748 casos de cáncer de mama.	El número de embarazos se asoció inversamente con el riesgo relativo de cánceres de mama de tipo luminal ( $p$ -tendencia $\leq 0,02$ ), y aunque no estadísticamente significativo, con cáncer HER2-positivo (OR = 0,60, IC del 95% 0,31-1,19) y triple negativo (OR = 0,70, IC del 95% 0,41-1,21). Las mujeres que tuvieron $\geq 4$ embarazos tuvieron un riesgo $>40\%$ menor de cánceres de tipo luminal y HER2-positivo que las mujeres que nunca habían estado embarazadas. Sin embargo, hubo una discrepancia mayor entre los subtipos de tumores con el uso de hormonas menopáusicas. Las mujeres que usaron terapia de estrógeno y progesterona (EPT) tuvieron un riesgo casi tres veces mayor de cáncer tipo luminal A (OR = 2,92, IC del 95%: 2,36-3,62) en comparación con las que nunca la usaron, pero no tuvieron un riesgo elevado de subtipos HER2 positivo (OR = 0,88, IC del 95%: 0,33-2,30) o triple negativo (OR = 0,92, IC del 95%: 0,43 - 1,98).
Pinto-Carbó, M., (33)	Interacción del comportamiento sedentario y el nivel educativo en el riesgo de cáncer de mama	España	Casos y controles	Se incluyeron mujeres de 45 a 70 años que participaron en el Programa de Cribado de Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (2018-2019), con un total de 121.359 mujeres analizadas, incluidas 506 con cáncer y 120.853 sin cáncer.	El comportamiento sedentario se asoció a un mayor riesgo de CC con un efecto casi estadísticamente significativo en el modelo final ( $>2$ - $\leq 3$ h/d: OR = 1,22 (0,93-1,61); $>3$ - $\leq 5$ h/d: OR = 1,14 (0,86-1,52); $>5$ : OR = 1,19 (0,89-1,60)). En mujeres con bajo nivel educativo, permanecer sentadas más de 2 h/d se asoció con un mayor riesgo de CM en toda la muestra ( $>2$ - $\leq 3$ h/d OR = 1,93 (1,19-3,21); en mujeres postmenopáusicas ( $>2$ - $\leq 3$ h/d, OR = 2,12 (1,18-2,96), $>5$ h/d OR = 1,75 (1,01-3,11)) y en CM HR+ ( $>2$ - $\leq 3$ h/d, OR = 2,15 (1,22-3,99)). Resultados similares se observaron para mujeres con uno o más nacidos vivos. Conclusiones Permanecer sentadas $>2$ h/d se asocia con riesgo de CM en mujeres con bajo nivel educativo, especialmente en mujeres postmenopáusicas y aquellas con nacidos vivos.

Dossus, L.,2014 (34)	Tabaquismo activo y pasivo y riesgo de cáncer de mama: resultados de la cohorte EPIC	Francia	Cohorte	(183.608 mujeres con información sobre tabaquismo pasivo, incluidos 6.264 casos).	Entre las 322.988 mujeres elegibles para el estudio, 9.822 desarrollaron cáncer de mama (183.608 mujeres con información sobre tabaquismo pasivo, incluidos 6.264 casos). En comparación con las mujeres que nunca fumaron y no estaban expuestas al tabaquismo pasivo en el hogar o el trabajo en el momento del registro en el estudio, las fumadoras pasivas actuales, ex fumadoras y actualmente expuestas tenían un mayor riesgo de cáncer de mama (cocientes de riesgo (HR) [intervalo de confianza (IC) del 95 %] 1,16 [1,05-1,28], 1,14 [1,04-1,25] y 1,10 [1,01-1,20], respectivamente). Los análisis que exploraron las asociaciones en diferentes períodos de la vida mostraron el aumento más importante del riesgo con los paquetes-año desde la menarquia hasta el FFTP (1,73 [1,29-2,32] por cada aumento de 20 paquetes-año), mientras que los paquetes-año fumados después de la menopausia se asociaron con una disminución significativa del riesgo de cáncer de mama (HR = 0,53; IC del 95 %: 0,34-0,82 por cada aumento de 20 paquetes-año). Nuestros resultados proporcionan una réplica importante, en la cohorte más grande hasta la fecha, de que fumar (pasiva o activamente) aumenta el riesgo de cáncer de mama y que fumar entre la menarquia y el FFTP es particularmente perjudicial.
----------------------	--	---------	---------	---	--

**OR** – Razón de probabilidades (Odds Ratio): Relación entre la probabilidad de que ocurra un evento en un grupo frente a otro.

**IC** – Intervalo de confianza: Mide la precisión de una estimación (por ejemplo, el OR).

**IMC** – Índice de masa corporal: Relaciona el peso y la altura de una persona para evaluar si está en un rango saludable.

**AIP** – Índice aterogénico del plasma: Medida que evalúa el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

**ER** – Receptor de estrógeno (Estrogen Receptor): Un biomarcador importante en el cáncer de mama.

**HER2** – Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: Otro marcador asociado con cáncer de mama.

**DFS** – Supervivencia libre de enfermedad (Disease-Free Survival): Tiempo que una persona permanece sin recaída después del tratamiento.

**TNBC** – Cáncer de mama triple negativo (Triple-Negative Breast Cancer): Subtipo agresivo de cáncer de mama que no tiene receptores para estrógeno, progesterona ni HER2.

**LNR** – Ratio de ganglios linfáticos positivos (Lymph Node Ratio): Relación entre ganglios afectados y totales extirpados.

**THS** – Terapia hormonal sustitutiva: Tratamiento hormonal usado, entre otros, en la menopausia.

**BC** – Cáncer de mama (Breast Cancer).

**WC** – Circunferencia de la cintura (Waist Circumference).

**WHtR** – Relación cintura/altura (Waist-to-Height Ratio).

**SNP** – Polimorfismo de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism): Variación genética que puede asociarse a diversas enfermedades, incluyendo el cáncer.

**BRCA1/BRCA2** – Genes asociados con un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario.

**PAF** – Fracción atribuible poblacional (Population Attributable Fraction): Porcentaje de casos de una enfermedad atribuibles a un factor de riesgo en la población.

La tabla 3 proporciona un análisis exhaustivo de estudios sobre factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en diversas poblaciones de diferentes países. Se destacan estudios de casos y controles, cohortes prospectivas y retrospectivas en los que se exploran factores como la obesidad, hipertensión, hábitos dietéticos y antecedentes genéticos. Por ejemplo, el estudio de Tagoe en Ghana resalta que la obesidad, hipertensión y dislipidemia aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama. En contraste, Marzbani et al. en Irán en el que se observan que el consumo excesivo de alimentos fritos incrementa el riesgo, mientras que una dieta rica en frutas y verduras puede reducirlo.

Hellgren, en Suecia, asocia la presión arterial sistólica y el índice de masa corporal (IMC) con un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con alta densidad mamográfica. El estudio de Figueroa en EE.UU. identifica que las pacientes con enfermedad mamaria benigna proliferativa tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama, especialmente tumores ER-positivos. En Turquía, Unlu describe que las mujeres premenopáusicas menores de 35 años presentan mayor frecuencia de tumores triple negativos y en estadios avanzados.

Hammer en Noruega y Austria resalta que en pacientes mayores de 52 años con falta de tratamiento endocrino aumenta significativamente el riesgo de recaída local. Behraván en Finlandia utiliza aprendizaje automático para predecir el riesgo de cáncer de mama mediante factores genéticos interactuantes, logrando una precisión considerable. En India, Kour destaca que la obesidad y la baja paridad son factores de riesgo importantes, especialmente en mujeres premenopáusicas.

Pouladi en Irán no encuentra una asociación significativa entre ciertos polimorfismos genéticos y el cáncer de mama, mientras que Poehls en Alemania subraya que la conciencia sobre los factores de riesgo, como la falta de hijos y la terapia hormonal sustitutiva (THS), ha aumentado significativamente en los últimos años. En Malasia, Tan Min-Min asocia la lactancia materna prolongada y el consumo de soja con un menor riesgo de cáncer de mama.

En estudios más recientes, como el de Gomes en Brasil, se observa que la obesidad y el consumo de alcohol aumentan el riesgo de cáncer de mama, especialmente en subtipos como el TNBC (cáncer de mama triple negativo) y Luminal B. Asimismo, Lee en Hong Kong reporta asociaciones entre la obesidad, la paridad y

subtipos específicos de cáncer de mama, encontrando que la obesidad incrementa el riesgo en casi todos los subtipos.

Finalmente, otros estudios como el de Bui en Vietnam y Ellingjord-Dale en Noruega destacan la influencia de factores reproductivos y menstruales en el riesgo de cáncer de mama, mientras que Pinto-Carbó en España analiza cómo el comportamiento sedentario y el nivel educativo pueden afectar dicho riesgo, especialmente en mujeres postmenopáusicas.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial, y su complejidad radica en la interacción de múltiples factores que pueden contribuir a su desarrollo. Entender estos factores de riesgo es crucial para implementar estrategias efectivas de prevención y detección temprana.

Del 100% de artículos utilizados, el 72% fueron estudios de casos y controles, mientras que el 28% corresponden a estudios de cohortes. En cuanto a la distribución geográfica, el 40% de los estudios se realizaron en países de América (EE.UU., Brasil), el 36% en Asia (Irán, India, Vietnam, Malasia), el 16% (en Europa (Reino Unido, Suecia, Finlandia, Francia) y el 8% en África (Ghana). Esta

diversidad de diseños y ubicaciones geográficas proporciona una perspectiva global sobre los factores de riesgo de cáncer de mama, aunque también contribuye a la heterogeneidad observada en los resultados.

A continuación, se enumeran los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama, tanto modificables como no modificable

### 1. Obesidad

La obesidad emergió como un factor de riesgo importante en varios de los estudios revisados. Por ejemplo, **Gomes K.** reportó un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama asociado a un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en mujeres posmenopáusicas, con un OR de 2.02 (IC 95%: 1.22-3.37) (29). Similarmente, **Nagrani R.** encontró que la obesidad central (ICC  $\geq 0.95$ ) incrementó significativamente el riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas (OR = 4.3; IC 95%: 2.9-6.3) como en posmenopáusicas (OR = 3.4; IC 95%: 2.4-4.8) (28). Estos hallazgos coinciden con estudios previos que asocian el exceso de grasa corporal con un aumento en los niveles de estrógenos circulantes, lo que podría fomentar el desarrollo de tumores mamarios, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

### 2. Consumo de alcohol

El consumo de alcohol también fue identificado como un importante factor de riesgo. **Gomes K.** encontró que el consumo de alcohol estaba asociado con un incremento del riesgo general de cáncer de mama con un OR de 2.21 (IC 95%: 1.44-3.39) (29). Este efecto fue más pronunciado en mujeres posmenopáusicas, con un OR de 4.15 (IC 95%: 2.13-8.11. (29). Estos resultados están alineados con investigaciones anteriores que muestran una relación dosis-dependiente entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama, atribuido en parte a la metabolización del alcohol en acetaldehído, un compuesto cancerígeno, y al aumento de los niveles de estrógenos.

### 3. Tabaquismo

Aunque el tabaquismo no es consistentemente señalado como un factor de riesgo tan fuerte como el alcohol o la obesidad, algunos estudios encontraron asociaciones significativas. **Dossus L.** reportó un aumento del riesgo de cáncer de mama en fumadoras pasivas y activas, con un cociente de riesgo (HR) de 1.16 (IC 95%: 1.05-1.28) para fumadoras pasivas actuales y 1.14 (IC 95%: 1.04-1.25) para ex fumadoras. Además, fumar entre la menarquia y el primer parto a término aumentó el riesgo de cáncer de mama en un HR de 1.73 (IC 95%: 1.29-2.32) por cada

aumento de 20 paquetes-año (34). Esto es coherente con estudios que asocian el tabaquismo, especialmente en fases tempranas de la vida reproductiva, con un mayor riesgo de cáncer de mama.

### 4. Actividad física

La actividad física, por otro lado, fue consistentemente asociada con una reducción del riesgo de cáncer de mama. **Tagoe E.** observó que las mujeres que realizaban actividad física regular tenían un 30% menos de riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo (OR = 0.70; IC 95%: 0.41-1.21,  $p = 0.07$ ) (10). Sin embargo, otros estudios como el de **Grill S.** mostraron una reducción significativa en la prevalencia de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 que realizaron actividad física durante la adolescencia ( $p = 0.019$ ) (24). Estos hallazgos subrayan el rol preventivo del ejercicio físico, posiblemente debido a su influencia sobre los niveles hormonales y el metabolismo de la glucosa.

### 5. Uso de Anticonceptivos Hormonales y Terapia Hormonal Menopáusica (THM)

El uso de anticonceptivos hormonales y THM ha sido identificado como un factor de riesgo clave en varios estudios. **Lee P** encontró que el uso prolongado de

anticonceptivos hormonales aumentó el riesgo de cáncer de mama tipo luminal B con un OR de 1.77 (IC 95%: 1.07-2.92). Asimismo, el uso de THM se asoció con un riesgo mayor de cáncer de mama luminal A, con un OR de 2.92 (IC 95%: 2.36-3.62) (30). Este incremento en el riesgo está relacionado con el efecto de las hormonas exógenas sobre los niveles de estrógeno y progesterona, lo que puede estimular el crecimiento de células mamarias anormales.

## **6. Antecedentes Familiares y Mutaciones Genéticas**

Los antecedentes familiares y las mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2 son factores de riesgo no modificables altamente asociados con el cáncer de mama. En el estudio de **Dorling L.** las variantes truncantes en BRCA1 se asociaron con un OR de 5.53 (IC 95%: 4.42-6.92), mientras que las variantes truncantes en BRCA2 presentaron un OR de 3.23 (IC 95%: 2.87-4.50) (21). Estos resultados refuerzan la importancia del cribado genético en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y la necesidad de intervenciones preventivas tempranas, como la mastectomía profiláctica o el uso de medicamentos preventivos.

### **Limitaciones**

En esta revisión sistemática se identificaron diversas limitaciones metodológicas que afectan la interpretación de los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral reducido en estudios como el de Tagoe (2020) disminuye el poder estadístico y puede afectar la generalización de los hallazgos. Además, varios estudios retrospectivos presentan sesgo de recuerdo, como el de Fararouei et al. (2018), donde los participantes pueden no recordar con precisión sus exposiciones pasadas, comprometiendo la validez de los datos. Asimismo, algunos trabajos, como el de Tan Min-Min (2018), sufren de sesgo de selección al centrarse en poblaciones hospitalarias, lo que limita la representatividad de la muestra. Otro problema es la falta de evaluación de factores clave, como el uso de medicamentos hormonales en estudios como el de Hellgren (2019), lo que impide una comprensión completa de los factores de riesgo. La inconsistencia en la medición de exposiciones, tanto en términos retrospectivos como actuales, también es una limitación importante, ya que varía entre estudios y afecta la comparabilidad de los resultados. Además, varios estudios no ajustaron adecuadamente por factores de confusión, lo que puede haber distorsionado las relaciones entre los factores de riesgo y el cáncer de mama,

afectando la validez de las conclusiones generales.

Además de las limitaciones ya mencionadas, es importante destacar la heterogeneidad en los diseños de los estudios incluidos, lo que complica la comparación directa de los resultados. Por ejemplo, algunos estudios utilizan cohortes prospectivas, mientras que otros se basan en casos y controles, lo que introduce variabilidad en la forma en que se miden y reportan los factores de riesgo. Esta variabilidad metodológica puede influir en los estimadores de riesgo, como los odds ratios (OR), razones de riesgo (RR) y hazard ratios (HR), dificultando la síntesis de la información.

Otro aspecto crítico es la falta de estandarización en la definición de las variables. Factores como el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y el consumo de alcohol no siempre fueron definidos o medidos de manera consistente en todos los estudios, lo que afecta la robustez de las asociaciones observadas. En algunos casos, como en el estudio de Gomes (2022), la obesidad se midió utilizando diferentes parámetros, lo que complica la comparación con estudios que utilizaron otros enfoques para evaluar la misma variable.

Asimismo, la subrepresentación de ciertas poblaciones es una limitación importante. Muchos estudios se centraron en regiones específicas o en poblaciones hospitalarias, dejando fuera a grupos minoritarios o aquellos con menos acceso a servicios de salud, lo que afecta la validez externa de los resultados. Esto puede ser particularmente relevante en estudios como el de Lee (2020) en Hong Kong, donde las características poblacionales pueden diferir significativamente de otras regiones.

Finalmente, en varios estudios se observó una falta de control de variables biológicas y genéticas, como las mutaciones BRCA1 y BRCA2, que son factores no modificables cruciales en el riesgo de cáncer de mama. La interacción entre factores genéticos y modificables no fue siempre explorada adecuadamente, como se vio en el estudio de Behraván (2019), donde el uso de aprendizaje automático permitió identificar interacciones entre factores genéticos y demográficos que fueron pasadas por alto en otros estudios. Este tipo de análisis más detallado es necesario para entender mejor la complejidad del cáncer de mama y sus factores de riesgo.

## **CONCLUSIÓN**

Esta revisión sistemática confirma que tanto los factores modificables (obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo y

actividad física) como los no modificables (mutaciones BRCA1/BRCA2, antecedentes familiares, edad de menarquia y menopausia) influyen significativamente en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la considerable heterogeneidad en los diseños, métodos y poblaciones de los estudios incluidos dificulta la comparación directa de los resultados y la obtención de conclusiones generalizables. Las limitaciones metodológicas, como los tamaños muestrales reducidos, el sesgo de recuerdo y la falta de ajuste por factores de confusión, resaltan la necesidad de investigaciones futuras más rigurosas, con mayor control de variables clave y una estandarización en la medición de los factores de riesgo para facilitar comparaciones más precisas. Además, aunque se identificaron factores de riesgo individuales, la interacción entre factores genéticos y modificables no fue explorada adecuadamente en la mayoría de los estudios. El uso de enfoques más avanzados, como el aprendizaje automático en algunos estudios, sugiere que estas interacciones podrían ser clave para comprender mejor el riesgo de cáncer de mama en diversas poblaciones. En general, se concluye que es necesario continuar con investigaciones más profundas que permitan una comprensión más clara de los factores de riesgo del cáncer de mama, lo que a su vez contribuirá a mejorar las

estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. OPS, OMS. Planificación: cómo mejorar el acceso a la atención para el cáncer de mama. PAHO.2015. Recuperado el 26 de julio de 2024. .
2. SOLCA Nucleo Quito. Registro Nacional de Tumores (RNT). [Online]; 2022. Disponible en: <https://solcaquito.org.ec/solca-promueve-la-deteccion-oportuna-del-cancer-de-mama/>.
3. Tamimi R. Riesgo atribuible a la población de factores de riesgo de cáncer de mama modificables y no modificables en el cáncer de mama posmenopáusico. *Soy J Epidemiol.* 2016;184:884–93. .
4. Stein C, Colditz G. Factores de riesgo modificables para el cáncer. *H. J. Cáncer.* 2004;90:299–303. .
5. Reyna C, Lee M. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc.* 2014; 7: 419-429. .
6. Liu P, Li X, Mittendorf E, Li J, Du X, He J. et al. Comparison of clinicopathologic features and survival in young American women aged 18-39 years in different ethnic

groups with breast cancer. *Br J Canc.* 2013; 109: 1302-1309. .

7. Lee H, Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer.* 2014; 17: 301-307. .

8. Anastasiadi Z, Lianos G, Ignatiadou E, Harissis H, Mitsis M. .

9. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 29493913. .

10. Tagoe EA, Dwamena-Akoto E, Nsaful J, Aikins AR, Clegg-Lamptey JN, Quaye O. High atherogenic index of plasma and cardiovascular risk factors among Ghanaian breast cancer patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020 Dec;245(18):1648-1655. doi: 10.1177/1535370220940992. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640892; PMCID: PMC7802380. .

11. Marzbani, B, Nazari, J, Najafi, F, Marzbani, B, Shahabadi, S, Amini, M, et al. Dietary patterns, nutrition, and risk of breast cancer: a case-control study in the west of Iran. *Epidemiol Health* 2019;41:e2019003. doi.org/10.4178/epih.e2019003. .

12. Hellgren R, Saracco A, Strand F, Eriksson M, Sundbom A, Hall P, Dickman PW. The association between breast cancer

risk factors and background parenchymal enhancement at dynamic contrast-enhanced breast MRI. *Acta Radiol.* 2020 Dec;61(12):1600-1607. doi: 10.1177/0284185120911583. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32216451; PMCID: PMC7720360. .

13. Figueroa JD, Gierach GL, Duggan MA, Fan S, Pfeiffer RM, Wang Y, et al. Risk factors for breast cancer development by tumor characteristics among women with benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2021 Mar 18;23(1):34. .

14. Unlu O, Kiyak D, Caka C, Yagmur M, Yavas HG, Erdogan F, et al. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON.* 2017;22(1):184-91. .

15. Hammer J, Geinitz H, Nieder C, Track C, Thames HD, Seewald DH, et al. Risk Factors for Local Relapse and Inferior Disease-free Survival After Breast-conserving Management of Breast Cancer: Recursive Partitioning Analysis of 2161 Patients. *Clin Breast Cancer.* 2019 Feb;19(1):58-62. .

16. Behravan H, Hartikainen J, Tengström M, Kosma VM, Mannermaa A. Predicting breast cancer risk using interacting genetic and demographic factors

and machine learning. *Sci Rep.* 2020 Jul 6;10(1):11044. .

17. Kour A, Sharma S, Sambyal V, Guleria K, Singh NR, Uppal MS, Manjari M, Sudan M, Kukreja S. Risk Factor Analysis for Breast Cancer in Premenopausal and Postmenopausal Women of Punjab, India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Nov 1;20(11):3299-3304. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.11.3299. PMID: 31759352; PMCID: PMC7062992. .

18. Pouladi, N, Dehghan, R, Feizi, MH, Dastmalchi, N. Association of P53 (+16ins-Arg) haplotype with the increased susceptibility to breast cancer in Iranian-Azeri women. *J Kerman Univ Med Sci* 2018;25:9–17. .

19. Poehls U, Hack C, Wunderle M, Renner S, Lux M, Beckmann M, et al. Awareness of breast cancer incidence and risk factors among healthy women in Germany: an update after 10 years. *Eur J Cancer Prev.* 2019 Nov;28(6):515-521. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000500. PMID: 30681416. .

20. Tan M, Ho W, Yoon S, Mariapun S, Hasan S, Lee D, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS One.* 2018 Sep 14;13(9):e0203469.

21. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):428-439. .

22. Fararouei, M, Iqbal, A, Rezaian, S, Gheibi, Z, Dianatinasab, A, Shakarami, S, et al. Dietary habits and physical activity are associated with the risk of breast cancer among young Iranian women: a case-control study on 1010 premenopausal women. *Clin Breast Cancer* 2018;19:e127–34. .

23. Cybulski C, Lubinski J, Huzarski T, et al. Evaluación prospectiva del consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2. *Breast Cancer Res Treat.* 2015. .

24. Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, et al. El tabaquismo y la inactividad física aumentan la prevalencia del cáncer en los portadores de mutación BRCA-1 y BRCA-2: es el resultado de un análisis observacional retrospectivo. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1135-44. .

25. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Riesgo de cáncer de mama en la cohorte femenina de biobanco del Reino Unido y su relación con factores

antropométricos y reproductivos. *PLoS One*. 2018 Jul 26;13(7):e201097. .

26. Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, Boutron-Ruault M-C, Delaloge S, Mesrine S, et al. Proporción de cánceres de mama premenopáusicas y postmenopáusicas atribuibles a factores de riesgo conocidos: Estimaciones de la cohorte E3N-EPIC. *Revista internacional de cáncer*. 2016;138(10):2415-27. 10.1002/ijc.29987. .

27. Nguyen J, Le QH, Duong BH, Sun P, Pham HT, Ta VT, Kotsopoulos J, Narod SA, Ginsburg O. A Matched Case-Control Study of Risk Factors for Breast Cancer Risk in Vietnam. *Int J Breast Cancer*. 2016;2016:7164623. .

28. Nagrani, R., Mhatre, S., Rajaraman, P., Soerjomataram, I., Boffetta, P., Gupta, S., Parmar, V., Badwe, R., Dikshit, R. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 66, 153–161. .

29. Gomes K., de Araújo Jerônimo, A. F., Guimarães, C. M. C., de Oliveira Ramos, R., Dos Santos Andrade, L. Weller, M. Risk factors for breast cancer and their association with molecular subtypes in a

population of Northeast Brazil. *Cancer epidemiology*.2022 78, 102166. .

30. Lee P, Kwok C, Chan W, Wu C, Tsang K, Law, S, et al. Heterogeneous Associations Between Obesity and Reproductive-Related Factors and Specific Breast Cancer Subtypes Among Hong Kong Chinese Women. *Hormones & cancer*.2020; 11(3-4), 191–199. .

31. Bui, O. T., Tran, H. T., Nguyen, S. M., Dao, T. V., Bui, Q. V., Pham, A. T., et al. Menstrual and Reproductive Factors in Association With Breast Cancer Risk in Vietnamese Women: A Case-Control Study. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*.2022; 29, 10732748221140206.. .

32. 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 research : BCR*.2017; 19(1), 10. .

33. Pinto-Carbó, M., Vanaclocha-Espí, M., Ibañez, J., Martín-Pozuelo, J., Romeo-Cervera, P., Nolasco, A., Besó-Delgado, M., Castán-Cameo, S., Salas, D., Molina-Barceló, A. Interaction of sedentary behaviour and educational level in breast

cancer risk. *PloS one*.2024; 19(5), e0300349. .

34. Dossus, L., Boutron-Ruault, M. C., Kaaks, R., Gram, I. T., Vilier, A., Fervers, B., et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *International journal of cancer*, 134(8).2014; 1871–1888. .

35. Liu H, Shi S, Gao J, Guo J, Li M, Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022 May;11(5):1344-1353. .

36. Ramos Águila Yisel de la Caridad, Marimón Torres Eugenia Rita, Crespo González Caridad, Junco Sena Bárbara, Valiente Morejón Wilfredo. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Ciencias Médicas*. 2015; 19(4).

37. Masala, G., Bendinelli, B., Assedi, M., Occhini, D., Zanna, I., et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast cancer research and treatment*.2017; 161(2), 311–320. .

38. Lambertini, M., Santoro, L., Del Mastro, L., Nguyen, B., Livraghi, L., Ugolini, D., et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic

review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer treatment reviews*.2016; 49, 65–76. .

39. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, Stuenkel CA. Underlying Breast Cancer Risk and Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6):dgaa073. .

40. Chen, H., Yuan, M., Quan, X., Chen, D., Yang, J., Zhang, C. The relationship between central obesity and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of 7,989,315 women. *Frontiers in nutrition*.2023; 10, 1236393. .

41. Shamshirian A, Heydari K, Shams Z, Aref AR, Shamshirian D, Tamtaji O. Breast cancer risk factors in Iran: a systematic review & meta-analysis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020 Oct 21;41(4). doi: 10.1515/hmbci-2020-0021. PMID: 33079703. .

42. Torres-de la Roche LA, Acevedo-Mesa A, Lizarazo IL, Devassy R, Becker S, Krentel H, De Wilde RL. Hormonal Contracepción y el riesgo de cáncer de mama en mujeres de edad reproductiva: un metaanálisis. *Cánceres (Basel)*. 2023 Nov 28;15(23):5624. PMID: 10.3390/cancers15235624. PMID: 38067328; PMCID: PMC10705112. .

43. Dennis J, Ghadirian P, Little J, et al. El consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama entre los portadores de mutación BRCA1 y BRCA2. *Senos*. 2010;19(6):479-83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.05.009>.
44. McGuire V, John EM, Felberg A, et al. No hay mayor riesgo de cáncer de mama asociado con el consumo de alcohol entre las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 envejecidos en 50 años. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15(8):1565-7.
45. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, et al. Uso de estrógeno posmenopáusicos y progestina en relación con el riesgo de cáncer de mama. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2002;11(7):593-600.
46. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, et al. Efecto de los antecedentes familiares, la obesidad y el ejercicio del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas. *Int J Cancer*. 2003;106(1):96-102.
47. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Dieta, estilo de vida y riesgo de cáncer de mama relacionado con BRCA entre francocanadienses. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):285-94.
48. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, et al. Variación del riesgo de cáncer de mama con la posición de la mutación, el tabaquismo, el consumo de alcohol y los antecedentes de radiografías de tórax en la cohorte nacional francesa de portadores de BRCA1/2 (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3).
49. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, Jędrych M. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 27;18(9):4638.
50. Aguilar Cordero, M., Neri Sánchez, M., Padilla López, C. A., Pimentel Ramírez, M. L., García Rillo, A., & Sánchez López, A. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutricion hospitalaria*. 2012; 27(5).
51. Rojas Camayo José. Aguilar Cordero, M.<sup>a</sup> J., González Jiménez, E., Álvarez Ferre, J., Padilla López, C. A., Mur Villar, N., García López, P. A., & Valenza Peña, M.<sup>a</sup> C. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. 2010; 25(6).

52. Escala-Garcia M, Morra A, Canisius S, Chang-Claude J, Kar S, Zheng W, Bojesen SE, Easton D, Pharoah PDP, Schmidt MK. Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2020 Nov 17;18(1):327. .
53. Anastasiadi Z, Lianos G, Ignatiadou E, Harissis H, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017; 69: 313-337. .
54. Hehr T, Baumann R, Budach W, Duma MN, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Krug D, Piroth MD, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Radiotherapy after skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction in intermediate-risk breast cancer : Indication and technical considerations. *Strahlenther Onkol.* 2019 Nov;195(11):949-963. English. .
55. Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer.* 2017 Jul-Sep;6(3):106-109. doi: 10.4103/sajc.sajc\_157\_16. PMID: 28975116; PMCID: PMC5615877. .
56. Escala-Garcia M, Morra A, Canisius S, Chang-Claude J, Kar S, Zheng W, Bojesen SE, Easton D, Pharoah PDP, Schmidt MK. Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2020 Nov 17;18(1):327. .
57. Giaquinto, Angela N., et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2022; 72(6).
58. Rojas Camayo José. Lactancia materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. *An. Fac. med.* 2008; 69(1).
59. Tamimi R. Population attributable risk of modifiable and nonmodifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2016;184:884–93. .
60. Lambertini, M., Santoro, L., Del Mastro, L., Nguyen, B., Livraghi, L., Ugolini, D., et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer treatment reviews.* 2016; 49, 65–76.

**Paola Estefanía Vizhñay Ramón** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1400980288**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"Factores de riesgo de cáncer de mama. Revisión Sistemática"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 28 de octubre de 2024



Paola Estefanía Vizhñay Ramón

C.I. 1400980288