

UNIVERSITAT JAUME I

MEMORIA DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Graduada en enfermería. Universidad Jaume I

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES EN EL CÁNCER DE MAMA

Alumno: Ana Ribes Arenós

Tutora: Ana Folch Ayora

Universidad Jaume I.

Castellón de la Plana.

Curso académico 2014/15

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecerle a Ana Folch Ayora la ayuda y el conocimiento que me ha prestado en la realización de este Trabajo de Final de Grado. También quisiera agradecerle la disposición que ha tenido en todo momento y la dedicación de su tiempo. Sin ella hubiera sido todo más difícil. Gracias de corazón.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos orales

THS: Terapia hormonal sustitutiva

IMC: Índice de masa corporal

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión arterial

Mesh: Medical Subject Headings

Kg: Kilogramos

m²: (Altura en metros)²

MmHg: Milímetros de mercurio

ÍNDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
	Diseño	10
	Criterios para la valoración de los estudios de la revisión	10
	Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios	12
	Métodos de la revisión	12
IV.	RESULTADOS	14
	Resultados de la búsqueda	14
	Estudios excluidos	16
	Características de los estudios incluidos	17
	Lugar de reclutamiento	18
	Lugar de estudio	19
	Obtención de datos	20
	Variables estudiadas	20
	Factores de riesgo asociados	24
	Valoración de la calidad metodológica	26
V.	DISCUSIÓN	28
VI.	CONCLUSIÓN	31
VII.	BIBLIOGRAFÍA	32
VIII.	ANEXOS	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

Tabla 1: Artículos localizados según la estrategia de búsqueda	14
Tabla 2: Características de los estudios excluidos	15
Gráfico 1: Diagrama de flujo de la revisión	16
Gráfico 2: Duración de los estudios	17
Gráfico 3: Años de publicación	18
Gráfico 4: Lugar de reclutamiento	19
Gráfico 5: Lugar del estudio	19
Gráfico 6: Obtención de datos	20
Gráfico 7: Variables socio-demográficas	21
Gráfico 8: Variables reproductivas	22
Gráfico 9: Variables antropométricas	23
Gráfico 10: Variables de estilo de vida	24
Gráfico 11: Escala de Jadad	27

I. RESUMEN/ ABSTRACT

Introducción: El tumor que mayor incidencia, prevalencia y mortalidad tiene a nivel mundial es el cáncer de mama. Siendo objetivo prioritario reducir la probabilidad de padecer cáncer, existiendo pocas investigaciones que relacionen los hábitos de vida con la mayor predisposición. Por tanto, el objetivo de esta revisión, es conocer que hábitos de vida pueden afectar a una mayor predisposición de padecer cáncer de mama, en personas mayores de 18 años. **Metodología:** Diseño: revisión integradora en las bases de datos Medline (Pubmed), Lilacs, Cuiden Plus, Cochrane y Scielo, con la estrategia de búsqueda “breast neoplasms OR breast cancer AND risk factors”. Tipos de estudios: ensayos clínicos que evalúan los factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer de mama, desde enero de 2010 a enero de 2015, sin restricción de lugar de publicación y limitando el idioma a castellano, inglés y portugués. Análisis de los datos: síntesis cualitativa de las variables, sociodemográficas, reproductivas y ginecológicas, antropométricas, estilo de vida y morbilidad. **Resultados:** 10 estudios evaluaron los factores de riesgo relacionados con la aparición de cáncer de mama, donde en la mayoría de los estudios mostraron que la nuliparidad, los embarazos en edades tardías y el estado pos-menopáusico son factores de riesgo para la aparición del cáncer de mama, así como la ingesta de grasas, la obesidad y el sobrepeso, la exposición a determinados factores ambientales y el nivel educativo. Y actúan como agentes protectores la lactancia materna y la ingesta prolongada de suplementos de vitamina D. **Conclusión:** pese a ser uno de los tumores más investigados, se necesita más información para poder extraer mayores conclusiones y mayor educación para eliminar los tópicos que rodean a esta enfermedad.

I. RESUMEN / ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the neoplasm with highest incidence, prevalence and mortality worldwide. The priority objective is to reduce the likelihood of developing cancer, but there is little research linking lifestyle with predisposition for cancer. Therefore, the aim of this review is to know that lifestyle can affect a greater predisposition for breast cancer, in people over 18 years. **Methodology:** Design: integrative review in Medline (PubMed), Lilacs, Cuiden Plus, Cochrane and Scielo data, search strategy "breast neoplasms AND OR breast cancer risk factors." Types of studies: clinical trials evaluating the risk factors associated with the occurrence of breast cancer from January 2010 to January 2015, without restriction of place of publication and limiting the Castilian language, English and Portuguese. Data analysis: qualitative synthesis of the variables, sociodemographic, reproductive and gynecological, anthropometric, lifestyle and morbidity. **Results:** 10 studies evaluated the risk factors associated with the development of breast cancer, which in most studies showed that nulliparity, pregnancies in later life and status post-menopause are risk factors for the development of cancer breast and fat intake, obesity and overweight, exposure to certain environmental factors and educational level. And breastfeeding and the prolonged intake of vitamin D are protective agents. **Conclusion:** despite being one of the most researched tumors, it's necessary more information to extract greater and greater education findings to eliminate the topics surrounding this disease.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, siendo la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Y una de las enfermedades que mayor impacto produce en el momento del diagnóstico. El tumor que mayor incidencia tiene a nivel mundial en el sexo femenino es el cáncer de mama, afectando a 1.676.633 de personas en el mundo según el estudio Globocan del año 2012, lo que constituye un 25.2 % de los cánceres mundiales. Además, el cáncer de mama es el quinto motivo más frecuente de mortalidad en todo el mundo. En 2012 provocó 522.000 muertes. Este dato fue más impactante en las regiones menos desarrolladas del planeta, ya que a pesar de tener una incidencia más baja de cáncer de mama las defunciones por esta causa fueron ligeramente superiores en los lugares más ricos del mundo. ⁽¹⁾

En la Unión Europea, según el estudio Globocan del año 2012, había 367.000 personas con cáncer de mama, de las que 92.000 murieron. Estas cifras son más altas que las de los Estados Unidos, con 233 mil cánceres de mama en ese mismo año. ⁽¹⁾

Teniendo en cuenta ambos sexos, en España, el cáncer de mama se situaría en cuarto lugar, antecedido por el cáncer colorectal, de próstata y pulmón. El cáncer de mama constituye un 11,7% de los cánceres, y además es el que tiene una prevalencia a 5 años más alta. ⁽²⁾

En España se diagnostican aproximadamente 22.000 nuevos casos al año (afecta a 1 de cada 8 mujeres), a pesar de ello es una incidencia baja en relación a otros países europeos. Esta cifra, sin embargo, también es menor comparada con otras zonas mundiales más ricas como Canadá o Estados Unidos. Cada vez son más los cánceres diagnosticados y a edades más tempranas, como consecuencia de los screenings de cáncer de mama; siendo la edad más frecuente de diagnóstico entre los 45 – 65 años. En España, en el año 2014, el cáncer de mama también ocupa el cuarto lugar de tumores más incidentes en ambos sexos, sin embargo, ocupa el tercer lugar en número

de muertes; a diferencia del nivel mundial, siendo los tumores de mama los segundos que más defunciones producen. ⁽²⁾

En los varones, a pesar de ser un tumor menos frecuente que en el sexo femenino, su incidencia también se ha visto incrementada en los últimos años. La relación entre mujeres y hombres del cáncer de mama en nuestro país es de 100:1. ⁽³⁾

Como consecuencia de ser uno de los tumores con mayor incidencia, prevalencia y mortalidad, resulta un objetivo prioritario a nivel mundial, reducir las probabilidades de padecer cáncer de mama. Actualmente muchas han sido las investigaciones que han intentado relacionar de forma directa la predisposición de padecer cáncer, siendo menos las que han relacionado diferentes hábitos de vida, como por el ejemplo el consumo de dietas hipercalóricas ricas en grasa animal y pobres en fibra, el abuso de la ingesta de bebidas alcohólicas, obesidad post-menopáusica, el tabaco o el sedentarismo, con la aparición del cáncer de mama. Así como otras investigaciones han identificado que determinadas costumbres disminuyen el riesgo de padecer cáncer, como es el consumo de una dieta equilibrada con alto contenido en fibra, frutas y verduras y la práctica de ejercicio físico con regularidad. ⁽³⁾

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que aparezca una enfermedad, en este caso, en el cáncer de mama o en el cáncer en general se puede denominar factor carcinógeno. Sin embargo, tener o no factores de riesgo no indica con certeza ningún pronóstico, es un valor añadido a la probabilidad de padecer la enfermedad. ⁽²⁾

Existen dos tipos de factores predictivos, ya sea de riesgo o protectores frente a la patología: los modificables y los no modificables. El personal sanitario hace hincapié sobre todo en los factores modificables, que son hábitos de vida y/o costumbres que se pueden cambiar. Estos son la dieta, el ejercicio y actividad física, la descendencia, tratamientos hormonales. También existen factores inciertos como el tabaco, el uso de determinados desodorantes, sostenes con aros, el trabajar de noche o los implantes mamarios. ⁽⁴⁾ Además persisten mitos como el consumir edulcorantes, azúcar e incluso la influencia del tamaño de senos en la probabilidad de padecer cáncer. ⁽⁵⁾

Otro tipo de factores de riesgo, los no modificables, en muchos casos son hereditarios, también pueden ser el sexo, la edad, determinados genes, la raza, enfermedades benignas de la mama y la edad temprana o tardía de menarquía y menopausia. ⁽²⁾

Desde el personal sanitario se pueden realizar campañas de educación sanitaria que ayuden a favorecer los factores protectores frente al cáncer y que disminuyan o anulen la aparición de factores de riesgo con el fin de disminuir los niveles de incidencia, prevalencia y mortalidad a largo plazo.

Por tanto el **objetivo** de esta revisión integradora, es conocer que hábitos de vida, pueden afectar a una mayor predisposición de padecer cáncer de mama, en personas mayores de 18 años.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Revisión de la literatura científica sobre los estudios que evalúan los factores de riesgo de padecer cáncer de mama en pacientes diagnosticados en las bases de datos internacionales de LILACS, Cuiden Plus, Cochrane, MedLine (Pubmed) y Scielo.

Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión

Tipos de Estudio

Ensayos clínicos controlados, que evalúan los factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer de mama, desde 02/01/2010 hasta el 02/01/2015.

Tipos de Participantes

Los participantes eran pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama, diagnosticado por los profesionales de la salud, mediante pruebas radiológicas y de anatomía patológica; con independencia del sexo, país y mayores de 18 años.

Criterios de Inclusión: Personas con cáncer de mama diagnosticado, independientemente del estadio del diagnóstico. Mayores de 18 años con independencia de país y sexo. Los factores de riesgo han de ser “modificables”. Tan solo se incluirán ensayos clínicos, ya sean aleatorizados o no; y estudios retrospectivos de revisión de historia.

Criterios de Exclusión: No se incluirán estudios con pacientes diagnosticados de otro tipo de cáncer que no sea el de mama, menores de 18 años y que aborden otros factores de riesgo no modificables como la predisposición genética. Tampoco se incluirán protocolos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica.

Tipos de Intervención

Evaluación de los factores de riesgo de aparición del cáncer de mama, entendiendo por factor de riesgo “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”⁽⁶⁾

Tipos de Medidas de Resultado

Los ensayos debieron informar al menos de una de las siguientes medidas de resultado primarias:

- **Variables socio-demográficas:** sexo, edad, nivel educativo, características de la vivienda y estado civil.
- **Variables reproductivas o ginecológicas:** antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, edad de menarquía y menopausia, edad del primer embarazo a término, nuliparidad, número de abortos, ingesta de ACO (Anti Conceptivos Orales), lactancia materna, terapia hormonal sustitutiva (THS), antecedentes de patología mamaria, edad y menstruación, estado menopáusico y duración, número de hijos, historia de infertilidad.
- **Variables antropométricas:** IMC (Índice de Masa Corporal), peso, altura, % masa corporal, circunferencia de la cintura.
- **Variables de estilo de vida:** hábitos tóxicos (consumo de alcohol y tabaco), actividad física, dieta, exposición a factores ambientales y a contaminantes ocupacionales.
- **Variables de morbilidad:** Diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), depresión, asma, historia familiar de otro cáncer, tiroides.
- **Variable cronológica:** año de publicación.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Tras la formulación de la pregunta: ¿Qué factores de riesgo modificables aumentan la prevalencia en la población adulta, de padecer cáncer de mama?, se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos en las siguientes bases de datos: LILACS, Cuiden Plus, Cochrane, MedLine (Pubmed) y Scielo, con límite de fecha desde Enero de 2010 hasta Enero de 2015, restricción de idioma (Portugués, Castellano e Inglés) y sin restricción en el lugar de publicación. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores del Medical Subject Headings (Mesh): “breast neoplasms OR breast cancer AND risk factors”.

Métodos de la revisión

Selección de los estudios

Todos los artículos que cumplieron con la estrategia indicada fueron revisados de forma independiente por un revisor, su título y abstract. La revisión no estaba cegada a los autores, a la revista o a la institución. Se obtuvieron copias del texto completo de todos los artículos que parecían cumplir con los criterios de inclusión o que no contestaban con datos suficientes en el título y en el resumen para tomar una decisión clara sobre su inclusión. Se excluyeron los artículos que no cumplían los criterios de inclusión. Se señalaron los motivos para su exclusión. (Anexo 2. “Características de los estudios excluidos”).

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El análisis de la calidad se llevó a cabo mediante la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar riesgos de sesgo, es una herramienta en dos partes que aborda los seis dominios específicos: generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y “otros aspectos”. ⁽⁷⁾ Y además también se evaluó de forma independiente la calidad metodológica de todos los ensayos incluidos, con el sistema de calificación de 5 puntos propuesto por Jadad (1996). Este método evalúa la calidad de la asignación al azar informada, el cegamiento y la descripción de los retiros y abandonos. Mediante la respuesta a las 7 preguntas que plantea el cuestionario, donde la

respuesta afirmativa de las 5 primeras es sumatoria de 1 punto cada una de ellas y las respuestas negativas de 0 puntos. Así como las respuestas positivas de las preguntas 6 y 7 su respuesta afirmativa resta 1 punto al resultado final o suma 0 puntos en caso de respuesta negativa. Considerándose que los estudios tienen una alta calidad metodológica si su puntuación final ronda entre 5 y 3 puntos y tienen baja calidad metodológica si su puntuación está entre 2 y 0 puntos.⁽⁸⁾

Análisis de los datos

Se realizó un análisis cualitativo de los datos obtenidos a partir de la plantilla previamente elaborada para tal fin (Anexo 3. “Plantilla de extracción de datos”). De los datos obtenidos se ha realizado el análisis exhaustivo del método de estudio, el tiempo de duración del estudio, los grupos de intervención y el grupo comparativo, el número de participantes de cada estudio, el lugar de reclutamiento de los mismos y las pérdidas. Las variables de resultado se catalogan en variables socio-demográficas, reproductoras o ginecológicas, antropométricas, de estilos de vida, y de morbilidad.

IV. RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue realizada en cinco bases de datos distintas, haciendo uso de los descriptores del Medical Subject Headings (MesH) “breast neoplasms”, con el operador boleano “AND” y el descriptor “risk factors” no obteniendo resultados en el 80% de las bases de datos. Para solventar dicha situación se utilizó otro descriptor “breast cancer”. De tal modo que la estrategia de búsqueda utilizada fue “breast cancer” OR “breast neoplasms” AND “risk factors”. Obteniendo los siguientes resultados, ver Tabla 1, en las diferentes bases de datos consultadas.

Descriptores	Bases de datos y fuentes					
	LILACS	CUIDEN	COCHRANE	PUBMED	SCIELO	TOTAL
Breast cancer	290	0	2.012	3.086	912	6300
Risk factors	1.868	3	6.055	1.444	5.657	15027
Risk factors AND breast cancer	36	0	157	129	81	403
Breast neoplasms	275	0	293	2	25	595
Breast neoplasms AND risk factors	290	0	0	0	1	291
Breast neoplasms OR breast cancer AND risk factors	36	0	230	128	81	475

Tabla 1. Artículos localizados según la estrategia de búsqueda

Razones de exclusión

Inicialmente se identificaron 475 artículos mediante la estrategia de búsqueda anteriormente mencionada. Tras la lectura de título y abstract se seleccionaron 460 referencias, para su posterior lectura a texto completo con la exclusión del 3,22% (n = 15) artículos por encontrarse repetidos en diferentes bases de datos o en la misma. El motivo más frecuente de exclusión, con un 75% (n=350), fue debido al contenido del artículo, tratándose de temas diferentes a los factores de riesgo modificables del cáncer de mama. En un 11,61% de los artículos (n=54) los participantes no estaban diagnosticados de cáncer de mama, seguido de un 9,03% (n=42) de artículos no eran ensayos clínicos; cabe destacar que 2 de los artículos localizados no trataban con humanos uno experimentaba con ratones y otro con perros. Un artículo localizado se trataba de un ensayo clínico pero no identificaba con claridad la muestra del estudio, por tanto fue eliminado por deficiencias metodológicas.

Razón de la exclusión	Nº estudios excluidos	
	n	%
No eran ECA's	42	9,03%
No trataban sobre factores modificables del cáncer de mama	350	75%
Los pacientes no estaban diagnosticados de cáncer de mama	54	11,61%
Se encontraban duplicados	15	3,22%
Imposibilidad de disponer del documento	1	0,21%
No humanos	2	0,42%
No especificaba la muestra de estudio	1	0,21%

Tabla 2. Características de los estudios excluidos

Estudios excluidos

Tras lectura a texto completo se seleccionaron 17 artículos; 7 estudios fueron excluidos posteriormente por los siguientes motivos: validación de una escala de valoración del riesgo de padecer cáncer ⁽⁹⁾; se centran más en aspectos diferentes a los factores de riesgo no modificables (n=3) ⁽¹⁰⁻¹²⁾; es una revisión integradora ⁽¹³⁾; la población a estudio no está diagnosticada de cáncer de mama ⁽¹⁴⁾; valoración de la calidad de vida ⁽¹⁵⁾.

Descartando estos 7 documentos se incluyen 10 ensayos clínicos aleatorizados, ⁽¹⁶⁻²⁵⁾. En estos estudios no se incluyeron las personas con un diagnóstico de cáncer distinto al de mama. Ver gráfico 1.

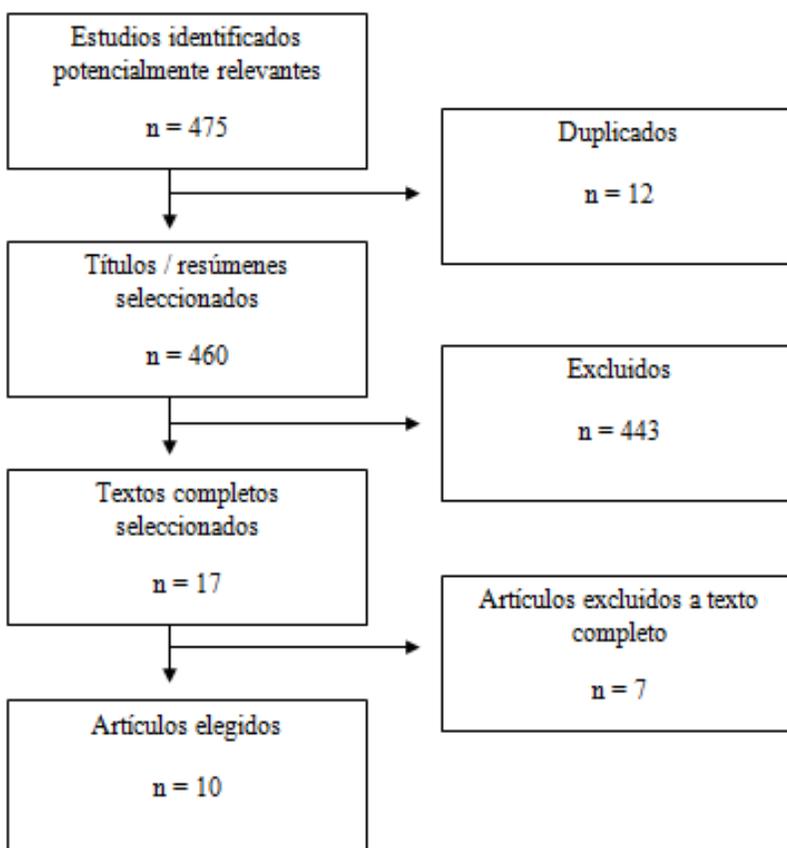


Gráfico 1. Diagrama de flujo de la revisión

Carteristas de los estudios incluidos

Duración de los estudios

El 20% de los estudios (n=2) fueron realizados durante 6 meses ^(18,25). Un 10% (n=1) tiene una duración de 1 año ⁽²⁴⁾ y el 20% (n=2) duran aproximadamente dos años ^(17,22). Un 30% (n=3) tiene un período de tiempo de entre 8 y 9 años (entre 96 y 108 meses) ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Un 10% dura aproximadamente 216 meses, es decir, 18 años ⁽¹⁶⁾. En un ensayo no consta la duración del estudio ⁽²³⁾. Ver gráfico 2

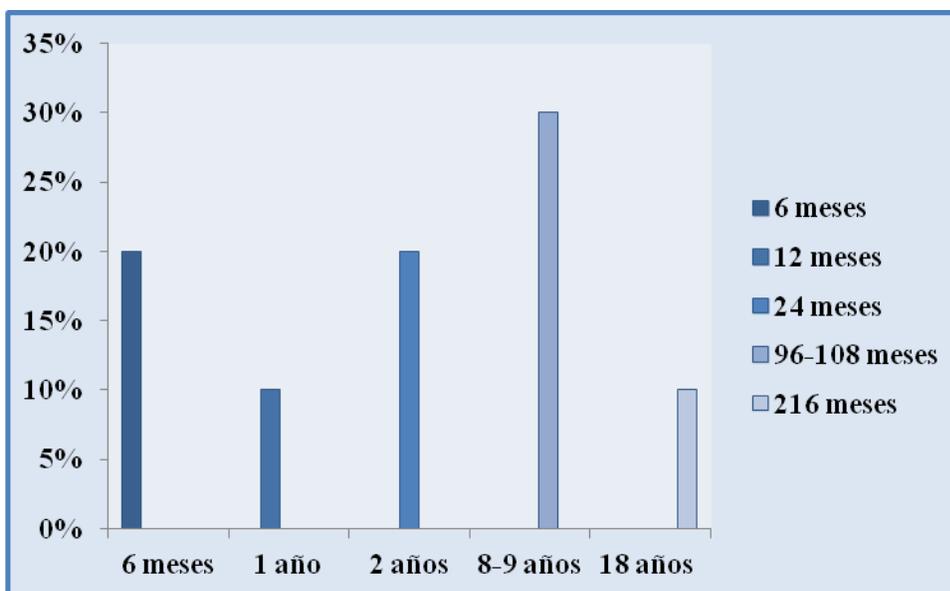


Gráfico 2. Duración de los estudios

Tipo de participantes

El 50% de los estudios (n=5) dividieron los participantes en dos grupos ^(16,18,22-24), un grupo con cáncer de mama diagnosticado y un grupo sin diagnóstico de cáncer. Un 10% (n=1) dividió las participantes en tres grupos; un grupo con cáncer de mama, otro con patología mamaria benigna y otro sin patología mamaria ⁽¹⁷⁾. El 40% (n=4) tan solo tenía un grupo de estudio, con diagnóstico de cáncer de mama ^(19-21,25).

Años de publicación

Teniendo en cuenta la variable cronológica, el 40% (n=4) de los estudios incluidos se publicaron en 2010^(16,17,23,25). Un 20% (n=2) en el 2012^(18,24). Tan solo un 10% (n=1) en el 2013⁽²²⁾. Y los tres estudios realizados en Asia, un 30%, (n=3), fueron los más recientes, en 2014.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Ver gráfico 3.

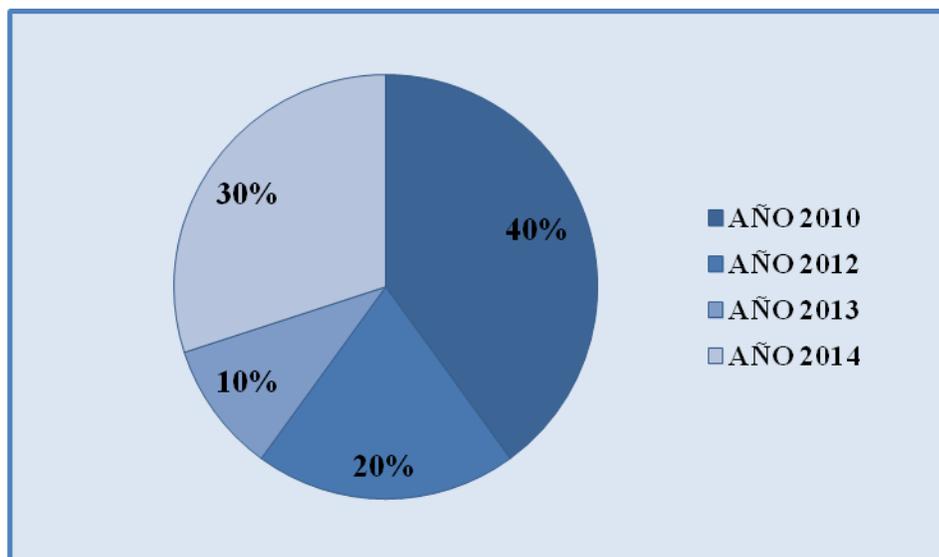


Gráfico 3. Años de publicación

Lugar de reclutamiento

En un 70% (n=7) de los artículos seleccionados la población fue reclutada en centros hospitalarios^(16-22,25). En 2 de estos estudios las pacientes son reclutadas desde hospitales de tercer nivel, situados en siete regiones geográficamente diferentes de China^(19,20). Otro estudio recluta a la población de estudio en dos hospitales de tercer nivel en Karachi, uno era público, el otro privado.⁽²²⁾ Es decir, 3 de los 7 estudios hospitalarios son multicéntricos.

En un 20% (n=2) los participantes son reclutados desde centros sanitarios oncológicos^(23,24). Uno de ellos se realiza en varios centros debido a que el reclutamiento se realiza en diferentes áreas europeas.⁽²³⁾ Ver gráfico 4.

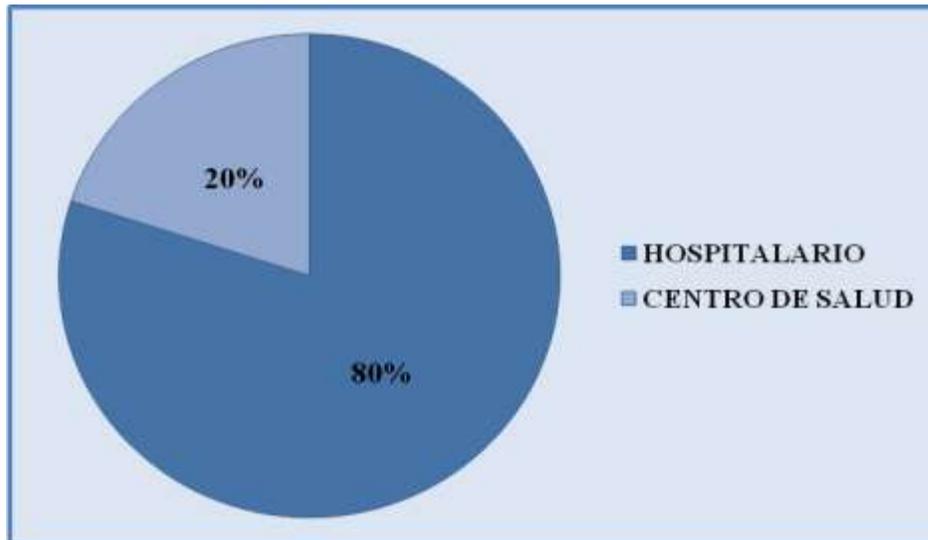


Gráfico 4. Lugar de reclutamiento

Lugar de estudio

Los continentes con mayor número de publicaciones en este ámbito fueron Europa y América con una proporción del 40% de las publicaciones en ambos dos continentes, siendo Sur América la que alberga mayor proporción en ambos dos hemisferios americanos (n=3). Seguido de Asia con un 30% y no habiendo localizado ninguna publicación en África. Ver gráfico 5.

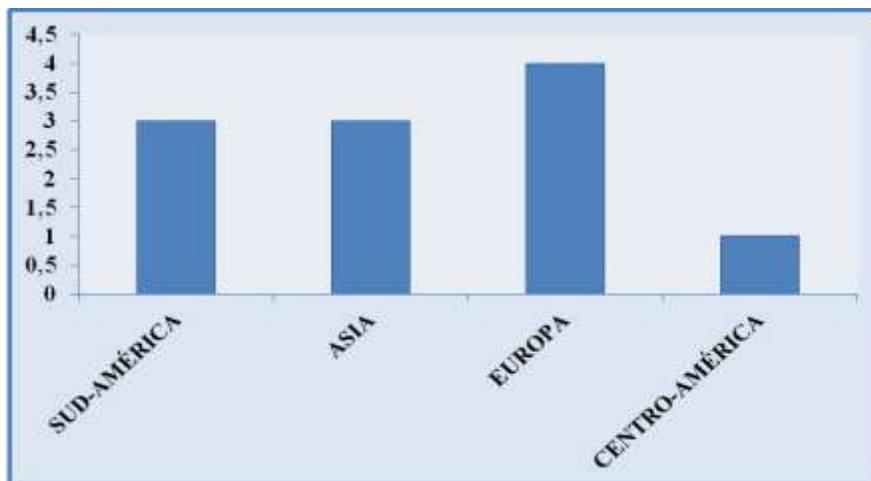


Gráfico 5. Lugar del estudio

Obtención de datos

La obtención de datos sobre los participantes fue llevada a cabo en un 30 % (n=3) de los estudios mediante revisión de historias clínicas ^(16,19,20). En un 40% (n=4) la recolección de datos se realizó a través de cuestionarios o mediante una entrevista, de manera escrita o verbal ^(17,18,21,23). El 30% de los estudios restantes, utiliza los dos modos para obtener información sobre los participantes ^(22,24,25). Ver gráfico 6.

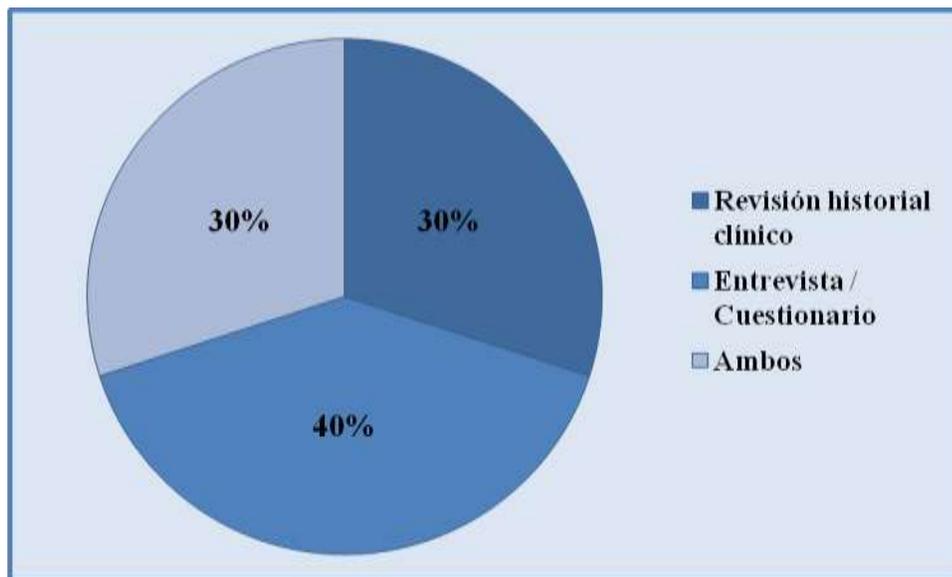


Gráfico 6. Obtención de datos

Variables estudiadas

Variables socio-demográficas:

De las variables socio-demográficas, que fueron estudiadas en el 100% de los estudios fueron el sexo y la edad, seguidas del nivel educativo (n= 4) ^(18,20,21,23), estado civil (n=2) ^(20,22), y características de la vivienda (n=1) ⁽²²⁾. En el 90% de los casos el sexo más predominante fue el femenino, a excepción en uno de los estudios ⁽²³⁾, así como la media de edad de los estudios ronda los 52,39 años. Ver gráfico 7.

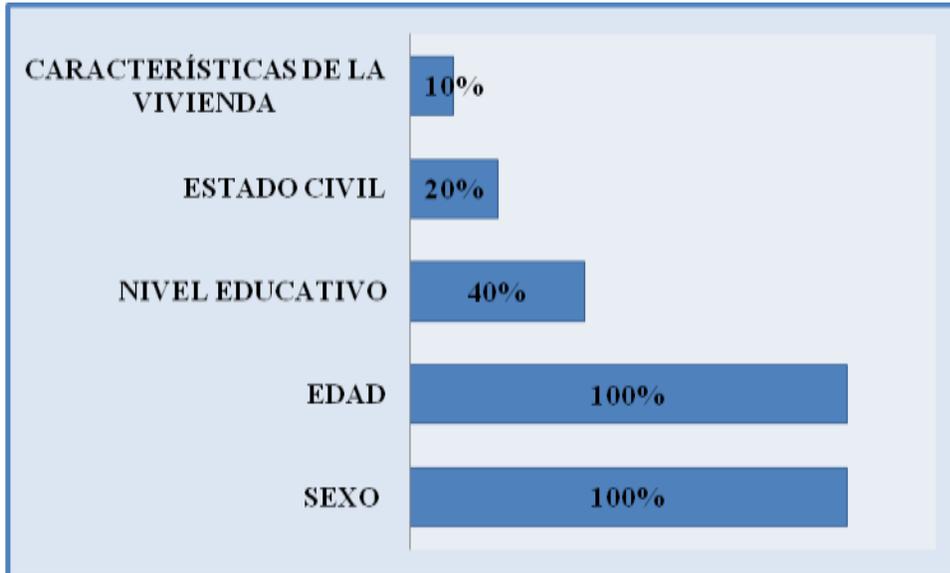


Gráfico 7. Variables socio-demográficas

Variables reproductivas o ginecológicas:

Un 80% de los estudios (n=8) evaluó las variables ginecológicas, excepción de dos ^(23,25). Los factores de riesgo más estudiados de esta variable se incluyeron en un 50 % de los artículos (n=5); estos fueron: la historia familiar de cáncer de mama ^(17-19,22,24), la edad de la menopausia ^(17,19,20,22,24) y la lactancia materna ^(17,19,21,22,24). Aparecen en un 40% de los estudios seleccionados (n=4) los siguientes factores de riesgo reproductivos: la edad de menarquía ^(17,21,22,24), la edad del primer embarazo a término, la ingesta de ACO, la THS ^(17,18,21,22), el estado menopáusico ^(16,18,21,24) y el número de hijos ^(19,21,22,24).

En dos de los diez estudios seleccionados (20%) se estudian los antecedentes de patología mamaria ^(17,22) y el número de embarazos ^(21,22). En tan solo un 10% de los estudios (n=1) aparecen los siguientes factores de riesgo: la historia familiar de cáncer de ovario, el número de abortos, la edad y la menstruación ⁽¹⁷⁾, la historia de infertilidad, de mamografías y las cirugías ginecológicas ⁽²²⁾. Ver gráfico 8.

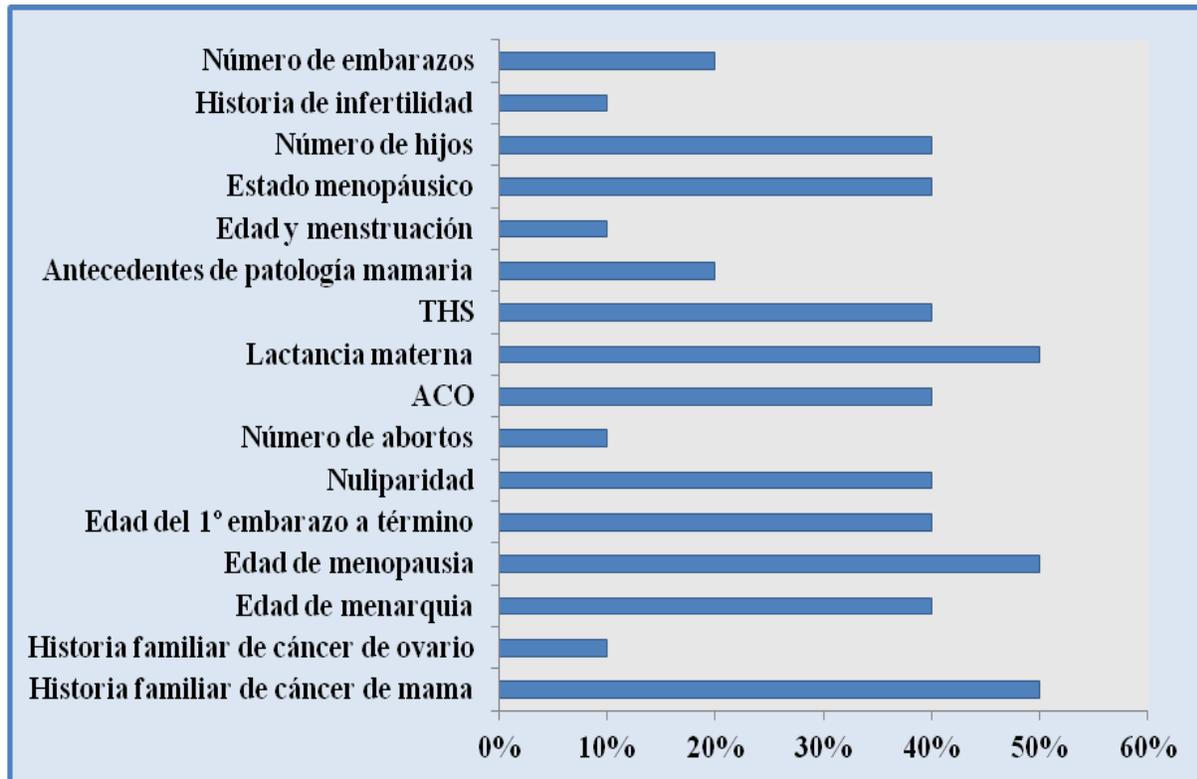


Gráfico 8. Variables reproductivas

Variables antropométricas:

Las variables antropométricas fueron las variables más estudiadas, incluida en un 90 % de los estudios seleccionados (n=9). En particular el IMC, ya que aparece en un 90% de los estudios, excepto en uno ⁽¹⁷⁾. Así pues existen otras variables antropométricas estudiadas como la altura como factor de riesgo ⁽²¹⁾, el porcentaje de masa corporal y la circunferencia de la cintura ⁽²⁵⁾. Ver gráfico 9.

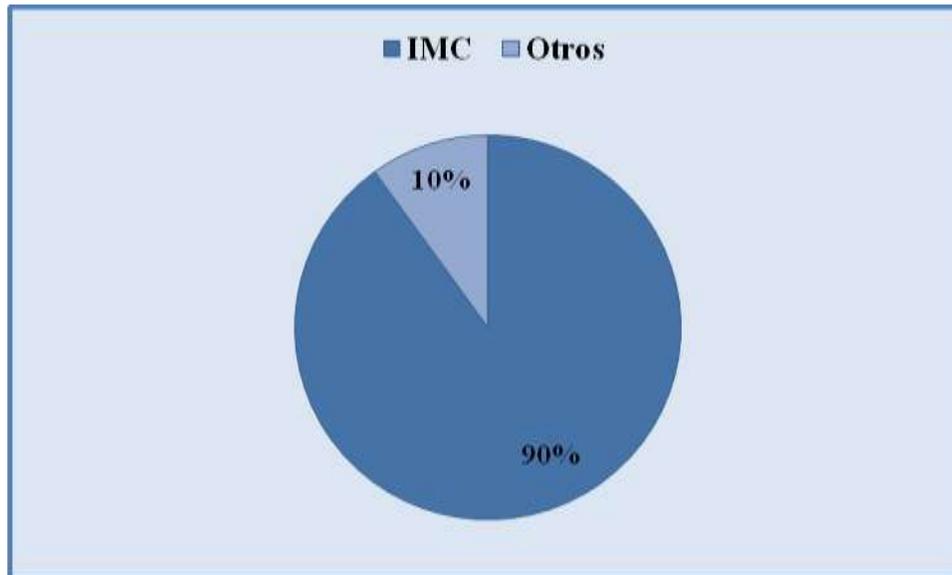


Gráfico 9. Variables antropométricas

Variables de estilo de vida:

Estas variables aparecen en un 70% de los estudios seleccionados (n=7). El consumo de alcohol aparece en la mitad de artículos ^(18,19,21,23,24) y la exposición al tabaco en un 40% de los mismos (n=4) ^(18,19,22,24). Además de la inactividad física en un 40% de estudios ^(18,21,22,24). Los hábitos alimentarios (consumo de frutas, legumbres, vegetales, lácteos, entre otros) se analizan en un 20% de los estudios (n=2) ^(18,25); y la ingesta de algunos suplementos vitamínicos, en especial de la vitamina D⁽²²⁾. Además de la exposición a contaminantes ambientales y ocupacionales ⁽²³⁾. Ver gráfico 10.

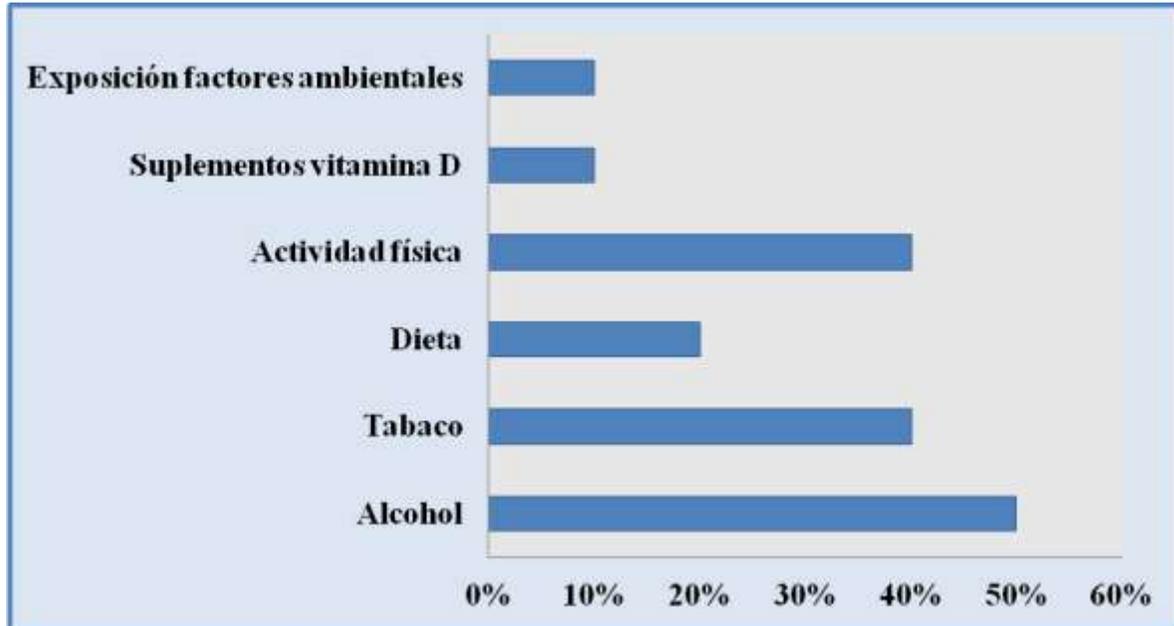


Gráfico 10. Variables de estilo de vida

Variables de morbilidad:

Estas variables aparecen en un 20% de los estudios (n=2), donde se estudió la hipertensión arterial ⁽¹⁸⁾ y la Diabetes Mellitus.

Factores de riesgo asociados

De los 10 estudios seleccionados evaluaron a un total de 251565 personas (247681 personas con cáncer de mama diagnosticado y 3884 sin cáncer de mama) de las que se perdió un 49,6 % (n=124786), del que tan solo el 0,0088% (n=11) era por abandono, el resto por falta de datos.

Variables socio-demográficas y /o socio-económicas

En el 40% de los estudios muestran que hay una ligera asociación entre el mayor nivel educacional y el cáncer de mama. ^(18,20,21,23) Además en el 20% de los ensayos ^(20,22) se muestra un mayor riesgo de cáncer de mama entre mujeres con estado civil soltero, divorciadas y viudas, en comparación con mujeres casadas. Cabe destacar que otro de los estudios localizados

relacionó el nivel de estudios consolidados con una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama ⁽²¹⁾

Variables reproductivas o gineco – obstétricas.

En los estudios que así lo han analizado afirman que existe una relación significativa entre tener cáncer y tener antecedentes familiares con cáncer de mama u ovario o antecedentes de patologías mamarias ⁽¹⁷⁾. Otro factor de riesgo es el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo embarazo, cuanto más tiempo mayor es el riesgo, también aumenta con la edad de la mujer en el primer embarazo y entre la nuliparidad y el número de abortos ^(17, 21,22). Otra de las variables que también han presentado significación estadística en los estudios localizados es la menopausia tardía ^(16, 19, 20,22). Por el contrario, en los estudios que así lo analizan, afirman que la lactancia materna resulta un factor protector frente al cáncer de mama ⁽²⁴⁾.

Variables antropométricas.

Las variables antropométricas estudiadas como el peso y la altura, estarían relacionadas con un aumento del riesgo de padecer cáncer. Tanto el sobrepeso y la obesidad, como un IMC mayor o igual 24 kg/m² aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama ^(19,20,24). Las personas de estatura baja también tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama ⁽²¹⁾

Variables de estilo de vida.

En el 20% de los estudios el consumo de alcohol y de tabaco influye ligeramente en el cáncer de mama ^(18,23). Una dieta deficiente en vegetales de hoja verde (p=0,05) y rica en ácidos grasos (p=0,01) también aumentarían el riesgo de padecer este cáncer. ⁽²²⁾. En el 20% de los casos realizar actividad física y el consumo de suplementos de vitamina D se consideran factores protectores ^(22,24). Así pues algunas sustancias químicas ambientales son posibles carcinógenos mamarios, no indicándose los mismos. ⁽²³⁾

VARIABLES DE MORBILIDAD.

Una presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. ⁽¹⁸⁾

Valoración de la calidad metodológica

Se realizó a través de la herramienta proporcionada por la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. (Anexo 5 “Tabla de Riesgo de Sesgo”) Y a través de la escala de Jadad. (Anexo 6 “Puntuación de la escala de Jadad”).

Escala de colaboración Cochrane

1. Sesgo de selección y realización

Como consecuencia de un elevado número de artículos cuya inclusión fue realizada de forma consecutiva a dos grupos uno con cáncer de mama y otro sin cáncer de mama, las asignaciones en estos estudios no fueron al azar ni hubo ocultación de la secuencia de asignación. Acarreo que en este aspecto existiera un alto riesgo de selección en el 80% de los artículos incluidos.

2. Sesgo de detección

En referencia a la equidad entre grupos y la evaluación ciega de los evaluadores, cabe destacar que en todos los estudios las medias en sus variables socio-demográficas no tuvieron una diferencia significativa entre ellas. Pero si se vio afectado aspectos como la evaluación ciega de los pacientes donde en el 20% no se realizó de tal modo, en el 70 % no se reportaba esta información y tan solo en un artículo la evaluación fue ciega para los evaluadores.

3. Sesgo de desgaste y notificación

En el 50% de los estudios se notificaron las pérdidas y sus motivos, existiendo un 30% donde no se presentaron todos los resultados de las variables resultado notificadas en las metodología y en

un tan solo en un 20% no se notificaron las perdidas y algunas de las variables a estudio indicadas al inicio no fueron reportadas en el apartado de resultados.

Escala Jadad

Un 30% (n=3) de los estudios presentaban una puntuación de entre 4 y 5 ^(19,20,23) y un 10% entre un 3 y 4 ⁽¹⁸⁾, considerándose todos los valores superiores a 2 puntos como estudios de alta calidad metodológica. Así pues los restantes estudios (n=6) presentaron una baja calidad metodológica, siendo puntuación igual o inferior a 2 ^(16,17,21,22,24,25). Ver gráfico 11

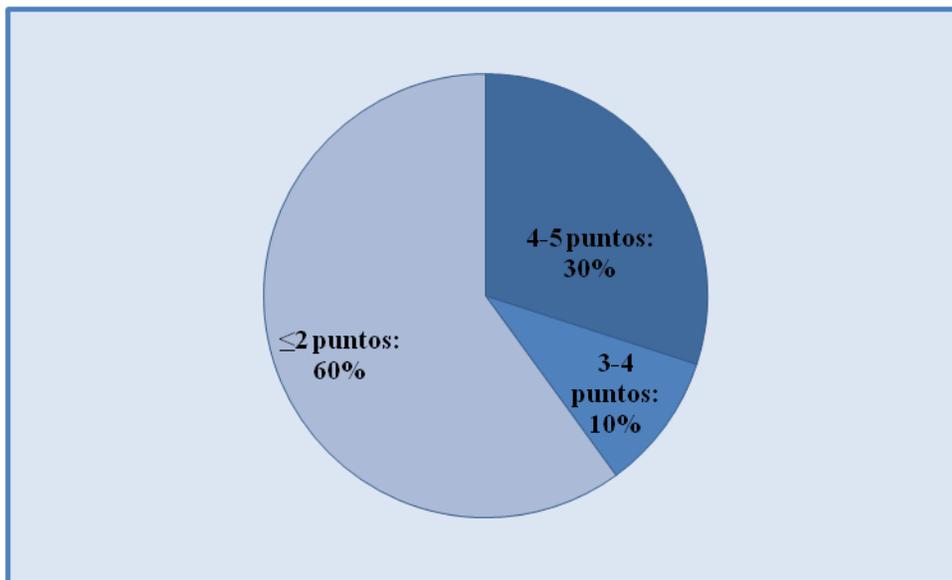


Gráfico 11. Escala de Jadad

V. DISCUSIÓN

En esta revisión los resultados sobre los factores de riesgo de cáncer de mama se clasifican según categorías. Sobre las variables socio-demográficas se mostró en un 40% de los estudios incluidos (n=4) que existe cierta relación entre la educación y el cáncer de mama. En el estudio de Pakseresht⁽²⁶⁾ la educación no muestra ninguna asociación significativa con el cáncer de mama. Sin embargo, en la revisión sistemática de Namiranian sí que hay una leve asociación el tener una educación de más de 12 años con el padecer cáncer de mama.⁽²⁷⁾

Una edad temprana de la madre en el primer embarazo, la paridad, la lactancia materna o un menor número de abortos se consideran factores protectores frente al cáncer de mama.⁽²⁷⁻²⁹⁾ En diversas revisiones como la de Althuis, estos factores se asocian a receptores hormonales, con lo que se demuestra el porqué son factores protectores para el cáncer de mama.⁽³⁰⁾

Teniendo en cuenta la lactancia materna en particular, existe mucha controversia. En esta revisión integradora es uno de los factores que más asociación parece tener con el cáncer de mama. Existen ensayos en los que se obtienen resultados que correlacionan la lactancia materna como factor protector ante el cáncer de mama como el de^(31,32). Otro ensayo realizado en Perú, también relaciona la lactancia materna como factor protector pero si tiene una duración determinada (mayor a 3 meses)⁽³³⁾ Existen revisiones muy amplias como la de Lipworth en la que no parece estar tan ligada a la protección del cáncer de mama, tan solo en determinadas situaciones muy prolongadas.⁽³⁴⁾

A pesar de no ser un factor de riesgo modificable, el tener una edad avanzada, y más aún ,estar en periodo post-menopáusico puede aumentar la probabilidad de padecer cáncer de mama. En muchos ensayos que evalúan la posible asociación de determinados factores de riesgo asociados al cáncer de mama lo hacen dividiendo la muestra (siempre y cuando se trate de mujeres) en pre-menopáusicas y post-menopáusicas, y en todos ellos se ve claramente como hay un porcentaje más elevado de mujeres con cáncer de mama post-menopáusicas. Esta relación se obtuvo en 5 de los 10 estudios incluidos en esta revisión, ya que incluía el estado post-menopáusico como factor

a estudio. El estado post-menopáusico se relaciona en gran parte con la obesidad y con un IMC mayor a 24. En el meta-análisis de Munsell los resultados indican que ambas variables, cuando se dan a la vez en la mujer, indican una mayor predisposición de padecer cáncer de mama; su explicación es debida a factores hormonales.⁽³⁵⁾ También se afirma en la revisión de Key.⁽³⁶⁾

El consumo de alcohol y de tabaco tiene una ligera asociación en el cáncer de mama. En esta revisión no se han obtenido resultados relevantes. En la revisión sistemática de Hamajima⁽³⁷⁾ la exposición ante estas sustancias no aumenta la probabilidad de riesgo de padecer cáncer de mama. La revisión de la literatura de Scoccianti C⁽³⁸⁾ estudia el consumo de alcohol junto con otras variables sin obtener resultados evidentes. Los fumadores pasivos tampoco se consideran de riesgo en el cáncer de mama⁽³⁹⁾. Sin embargo, el hábito tabáquico en la revisión de Namiranián si se considera un factor de riesgo en el cáncer de mama.⁽²⁷⁾

Sobre la dieta no se han obtenido resultados relevantes. Tan solo la ligera relación existente entre el consumo prolongado de suplementos de vitamina D como factor protector al cáncer de mama.⁽⁴⁰⁾ Sobre los hábitos alimenticios no se encuentran muchos datos evidentes, existe todavía mucha controversia entre la interacción de la dieta con el cáncer de mama.

Determinados disruptores endocrinos y contaminantes ambientales pueden considerarse carcinógenos. En esta revisión integradora tan solo 1 artículo estudió esta asociación aplicada al ámbito laboral de determinados trabajos⁽²³⁾. Sin embargo, esta variable es cada vez más investigada, aunque por la gran diversidad y complejidad que presenta su estudio no es posible llegar a resultados evidentes al 100%.^(41,42)

En esta revisión no se han obtenido resultados relevantes sobre variables de morbilidad. Tampoco se han obtenido conclusiones significativas sobre alguna de estas variables.

La revisión sistemática y meta-análisis de Namiranián sobre factores de riesgo de cáncer de mama, realizada con una limitación geográfica a varios países orientales, des de Agosto de 2012 hasta Julio de 2014, obtiene más resultados, más evidentes, con más ensayos clínicos incluidos en la revisión y con un tiempo de limitación de publicación menor. La conclusión sobre los factores

de riesgo modificables para el cáncer de mama es casi la misma, pero en el ensayo de Namiraniam tienen más evidencia por los motivos ya citados. Estos son: IMC mayor a 30; edad tardía en el primer embarazo, superior a 30; inactividad física; el consumo de tabaco; y la nuliparidad. A pesar de ello, cabe destacar el límite geográfico de los estudios incluidos en la revisión, y una menor variedad de variables a estudiar. ⁽²⁷⁾

No existe evidencia concluyente para responder a la pregunta planteada sobre cuáles son los factores de riesgo modificables para el cáncer de mama en mujeres ya diagnosticadas. Además muchas de las conclusiones proceden de estudios observacionales y no de ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible muestra que la nuliparidad, los embarazos en edades tardías y el estado pos-menopáusicos son factores de riesgo reproductivos en la mujer. Existe una ligera asociación entre la ingesta de grasa y la obesidad y/o el sobrepeso y el cáncer de mama. La exposición a determinados factores ambientales endocrinos y el nivel educacional son dos posibles factores de riesgo para el cáncer de mama.

Por el contrario, la lactancia materna y la ingesta prolongada de suplementos de vitamina D pueden proteger a la mujer frente al cáncer de mama.

En definitiva, no hay evidencia concluyente que respalde que hay factores de riesgo modificables para el cáncer de mama.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, R Dikshit, Eser S, Mathers C, M Rebelo, Parkin DM, Forman D, Bray F. No Title [Internet]. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cáncer de incidencia y mortalidad en el mundo: IARC CancerBase No . 11. 2014 [cited 2015 Mar 1]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Las Cifras del Cáncer en España 2014 [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 24]. p. 20. Available from: 1. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
3. aecc.es. No Title [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/cancerdemama.aspx>
4. cancer.org. Causas, factores de riesgo y prevención [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancerde-seno-causas-factores-de-riesgo>
5. Mitos comunes e ideas falsas acerca del cáncer [Internet]. 3 de Febrero de 2014. [cited 2015 Mar 3]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/factores-de-riesgo/mitos>
6. OMS. Factores de riesgo [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/
7. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane [Internet]. 2011;(March):1–639. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

8. González Castro U, Amigó Mañas I, Bonfill Cosp X, Pedragosa Jové R. Identificación y descripción de los ensayos clínicos publicados en Actas Dermo-Sifiliográficas entre 1948 y 2000. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2002;93(2):135–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731002792223>
9. Park B, Ma SH, Shin A, Chang M-C, Choi J-Y, Kim S, et al. Korean risk assessment model for breast cancer risk prediction. *PLoS One* [Internet]. 2013;8:e76736. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3808381&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Chung S, Park SK, Sung H, Song N, Han W, Noh DY, et al. Association between chronological change of reproductive factors and breast cancer risk defined by hormone receptor status: results from the Seoul Breast Cancer Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;1–9.
11. Swann R, Perkins KA, Velentzis LS, Ciria C, Dutton SJ, Mulligan AA, et al. The DietCompLyf study: A prospective cohort study of breast cancer survival and phytoestrogen consumption. *Maturitas*. 2013;75:232–40.
12. Silva PA Da, Riul SDS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2011;64(6):1016–21. Available from: [file:///C:/Users/Ana/Documents/TFG/Articles SciELO/scielo pdf 19.pdf](file:///C:/Users/Ana/Documents/TFG/Articles%20SciELO/scielo%20pdf%2019.pdf)
13. Milne RL, John EM, Knight JA, Dite GS, Southey MC, Giles GG, et al. The potential value of sibling controls compared with population controls for association studies of lifestyle-related risk factors: An example from the breast cancer family registry. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1342–54.

14. Hernández D, Borges R, Betancourt L. Cáncer de mama en mujeres jóvenes evaluación de los factores de riesgo. *Rev Venez Oncol* [Internet]. Sociedad Venezolana de Oncología.; [cited 2015 Mar 23];22(4):216–21. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822010000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Salas Zapata C, Grisales Romero H, Zapata C, Romero H. Calidad de vida y factores asociados en mujeres con cáncer de mama en Antioquia, Colombia. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2010;28(1):9–18. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v28n1/v28n1a02.pdf> http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000700002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
16. Ferri N N, Ferri A F a., Ferri A F a., Brunicardi H R a., Franco T AE, Franco M AL. Cáncer de mama e Índice de masa corporal en mujeres posmenopausicas. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2010;22(2):94–102. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-574474>
17. Hernández D, Borges R, Marquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. 2010;22(1):16–31. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-571102>
18. Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME. Hypertension and the Risk of Breast Cancer in Chilean Women : a Case-control Study. 2012;13:5829–34.
19. Lee H, Li J, Fan J, Li J, Huang R, Zhang B, et al. Risk Factors for Breast Cancer Among Chinese Women : A 10-Year Nationwide Multicenter Cross-Sectional Study. 2014;24(1):67–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270059>
20. Li J, Huang Y, Zhang B-N, Fan J-H, Huang R, Zhang P, et al. Body mass index and breast cancer defined by biological receptor status in pre-menopausal and post-menopausal

- women: a multicenter study in China. PLoS One [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 24];9(1):e87224. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3906138&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Menvielle G, Kunst AE, Van Gils CH, Peeters PH, Boshuizen H, Overvad K, et al. The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol [Internet]. 2011;173(1):26–37. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084553>
22. Shamsi U, Khan S, Usman S, Soomro S, Azam I. RESEARCH ARTICLE A Multicenter Matched Case Control Study of Breast Cancer Risk Factors among Women in Karachi , Pakistan. 2013;14:183–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489874,24270059,24204664,23977244,23887996,23664318,23534721,23429062,22142662,21771852,21346227,21266505,21084553,20798010,20309627,19760030>
23. Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. Occup Environ Med [Internet]. 2010 Dec [cited 2015 Mar 11];67(12):837–44. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3151527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Padilla López C a, Pimentel Ramírez ML, García Rillo a, Sánchez López a M. [Risk factors in the development of breast cancer, state of Mexico]. Nutr Hosp [Internet]. 2012;27(5):1631–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478716>

25. Amaral P, Miguel R, Mehdad A, Cruz C, Grillo IM, Camilo M, et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. *Nutr Hosp* [Internet]. 2010;25(3):456–61. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000300018&lang=pt
26. Pakseresht S, Ingle G K, Bahadur A K, Ramteke V K, Singh M M, Garg S APN. Risk factors with breast cancer among women in Delhi. 2009;46(2):132–8. Available from: <http://www.indiancancer.com/text.asp?2009/46/2/132/49151>
27. Namiranian N, Moradi-lakeh M, Razavi-ratki SK, Nojomi M. Risk Factors of Breast Cancer in the Eastern Mediterranean Region : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;15:9535–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422252>
28. Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas a. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009;51(1):165–71. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s2/v51s2a06.pdf>
29. Lord SJ, Bernstein L, Johnson K a, Malone KE, McDonald J a, Marchbanks P a, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(July):1723–30.
30. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton L a, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2004;13(October):1558–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466970>

31. Cordero MJA, Jiménez EG, Ferre JÁ, López C a P, Villar NM. Lactancia materna : un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Breast* [Internet]. 2010;25(6):954–8. Available from: <http://digibug.ugr.es/handle/10481/29357#.VUCQ0iHtmko>
32. Abundis GM, Ríos PC, Hernández SG, Hernández FJR. Factores predisponentes al cáncer de mama en la Región Lagunera. *Ginecol Obstet Mex*. 2004;72:525–30.
33. Rojas-Camayo J. Lactancia materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. *An Fac med* [Internet]. 2008;69(1):22–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1025-55832008000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
34. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of Breast-Feeding in Relation to Breast Cancer. 2000;92(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675379>
35. Munsell MF, Sprague BL, Berry D a., Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2014;36(5):114–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375928>
36. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003;95(16):1218–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928347>
37. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87:1234–45.

38. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P-Y, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med* [Internet]. Elsevier; 2014;46(3):S16–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512927>
39. Yang Y, Zhang F, Skrip L, Wang Y, Liu S. Lack of an Association between Passive Smoking and Incidence of Female Breast Cancer in Non-Smokers: Evidence from 10 Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2013;8(10).
40. Narvaez CJ, Matthews D, LaPorta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer: Genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5 JUN(June):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982636>
41. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel R a. Environmental pollutants and breast cancer: Epidemiologic studies. *Cancer* [Internet]. 2007;109(May):2667–711. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503436>
42. Peplonska B, Stewart P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Brinton L a, Gromiec JP, et al. Occupational exposure to organic solvents and breast cancer in women. *Occup Environ Med* [Internet]. 2010;67:722–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819862>

VII. ANEXOS

Anexo 1. Características de los estudios excluidos

Anexo 2. Plantilla de extracción de datos de los estudios

Anexo 3. Valoración de Riesgo de Sesgo

Anexo 4. Puntuación de la Escala de Jadad

Anexo 5. Características de los estudios incluidos

Anexo 1. Características de estudios excluidos

Número de estudios excluidos: 465	Razón de la exclusión
2	Se encontraban duplicados en dos bases de datos diferentes
42	No eran ECA's
350	No trataban sobre factores modificables del cáncer de mama
1	Era un trabajo de investigación que experimentaba con ratones
54	Los pacientes no estaban diagnosticados de cáncer de mama
13	Se encontraban duplicados en una misma base de datos
1	Imposibilidad de disponer del documento
1	Trataba con perros, no con humanos
1	No especificaba la muestra de estudio

Anexo 2. Plantilla de extracción de datos de los estudios

Características de los ensayos

- Revisor:
- Autor:
- Año de publicación:
- Cita:
- Detalles del contacto:
- Tipo y características del diseño de estudio (secuencia de la asignación, ocultación de la secuencia, cegamiento...):
- Duración total del estudio:

Características de los participantes del estudio

- Número y características de los participantes:
- Ámbito de estudio:

Intervenciones utilizadas

- Descripción de la intervención:
- Alternativas de comparación:
- Número total de grupos:

Medidas de resultado

- Seguimiento:
- Pérdidas en el seguimiento:
- Principales resultados:
- Conclusiones:
- Fuentes de financiación:
- Conflictos de interés:
- Comentarios:
- Referencias de otros estudios relevantes:

Anexo 3. Tabla de riesgo de sesgo

1. (16)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Alto riesgo de sesgo	Cita “La muestra, de tipo no probabilística”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Alto riesgo de sesgo	Cita: “La técnica de recolección de datos utilizada fue la revisión documental por medio de la búsqueda y revisión de historias clínicas desde enero de 1992 hasta diciembre de 2007”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Fueron excluidas las pacientes menores de 50 años, las que recibieron terapia hormonal sustitutiva, con antecedentes genéticos directos de cáncer de mama, nuligestas, alcohólicas y aquellas pacientes cuyas historias clínicas no tenían documentada la talla de la misma”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Alto riesgo de sesgo	Cita “No se tiene base estadística para afirmar la relación o asociación entre el cáncer de mama e IMC en mujeres.”

2. (17)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo de sesgo	Cita: “Finalmente podemos concluir que nuestro trabajo demostró la importancia del antecedente familiar de cáncer de ovario como factor de riesgo para desarrollar CM así como también la lactancia como factor de protección en las pacientes > 50 años”

3. (18)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Seleccionamos al azar las mujeres que cumplieron los siguientes criterios”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “Nosotros referenciamos solo los resultados de la muestra entera y los restringimos a las mujeres post-menopáusicas”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “No tenemos una muestra de estudio suficientemente grande para observar la relación entre la hipertensión y el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Sin embargo, se necesitan estudios para confirmar esta relación independientemente del estado de la menopausia” No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”

4. (19)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Comentario: “No hay población sana en la muestra”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Un mes fue seleccionado al azar para cada año para cada hospital”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	Comentario: “grupo de controles fueron tratados como información representativa” No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Debido a que los índices de falta de datos para algunos factores de riesgo fueron mayores al 50%, no incluimos esos factores en el análisis final”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “El sobrepeso, la menopausia tardía, y una historia familiar de cáncer de mama se asociaron con un riesgo elevado de cáncer de mama entre las mujeres chinas”

5. (20)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Comentario: “No hay participantes sanas”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Cuatro mil doscientos once pacientes con cáncer de mama fueron seleccionados al azar”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “No hubo grupo de comparación de mujeres sanas normales con los que comparar los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “No hubo grupo de comparación de mujeres sanas normales con los que comparar los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Se excluyeron novecientos treinta casos porque falta información respecto a la altura”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “IMC alto también podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a través de otras vías”

6. (21)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Comentario: “no hay población sana”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Se excluyeron los cánceres de mama con histología incierta”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo poco claro de sesgo	

7. (22)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Para cada caso, 2 controles, fueron individualmente emparejados en el hospital”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Entrevistas de casos y controles fueron realizadas por médicos formados utilizando un cuestionario estructurado pre-prueba” No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o de “bajo riesgo”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Entrevistas de casos y controles fueron realizadas por médicos formados utilizando un cuestionario estructurado pre-prueba” No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o de “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o de “bajo riesgo”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Los resultados no pueden ser aplicables a la población en general. No pudimos establecer una relación entre ciertos factores como el uso de clomifeno”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “Las discrepancias entre nuestros resultados y otros estudios podrían deberse a las diferentes características de las mujeres paquistaníes”

8. (23)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Controles de cáncer de base hospitalaria fueron seleccionados al azar entre los incidentes pacientes”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “codificación de la exposición era ciego como para el estado de casos y controles”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	Comentario: Probablemente se hizo
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Exposiciones ocupacionales a químicos estrogénicos fueron evaluados con un criterio técnico de revisar los cuestionarios específicos de empleos a ciegas en cuanto al estado de casos y controles”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Dieciocho de los casos no se pudo establecer contacto porque el médico no le dio el permiso o el paciente se negó a participar”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo bajo de sesgo	Cita: “Por primera vez en el cáncer masculino hemos demostrado que los disruptores endocrinos pueden afectar el riesgo de cáncer de mama”

9. (24)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Cita “Por cada caso de mujer con cáncer de mama, se seleccionó una mujer sana con las mismas características, en cuanto al IMC y edad”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo poco claro de sesgo	No hay información suficiente para permitir una evaluación de “alto riesgo” o “bajo riesgo”
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo poco claro de sesgo	“El análisis posterior de los datos fue evaluado con el programa informático SPSS 18.0, versión para Windows. El riesgo fue estimado con modelos multivariados de regresión logística y chi cuadrada”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “No se encontraron diferencias significativas entre la edad del primer embarazo y el número de hijos en el desarrollo del cáncer de mama”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo poco claro de sesgo	Cita: “ En nuestro grupo de estudio, el sobrepeso y la obesidad se relacionan con el desarrollo del cáncer de mama, lo que podría tener su origen en el nivel de hormonas circulantes, especialmente el estradiol” Comentario: Utiliza un condicional para los resultados.

10. (25)

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Cita “Por cada caso de mujer con cáncer de mama, se seleccionó una mujer sana con las mismas características, en cuanto al IMC y edad”
Ocultación de la secuencia de asignación (Sesgo de selección)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “71 mujeres consecutivas con cáncer de mama fueron incluidos” Comentario: Un solo grupo de estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Riesgo alto de sesgo	Comentario: Un solo grupo de estudio
Cegamiento de los evaluadores (Sesgo de detección)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “los datos fueron recogidos por el centro por entrevistadores, entrenados y supervisados, y registrados en una forma individual pre-construidos para el análisis estadístico”
Manejo de los datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Riesgo alto de sesgo	Cita: “la ingesta de alimentos durante el año pasado no puede indicar su consumo en décadas anteriores”
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)	Riesgo poco claro de sesgo	

Anexo 4. Puntuación de la Escala de Jadad

Estudio	Puntuación en la Escala de Jadad
(16)	0
(17)	0
(18)	3-4
(19)	4-5
(20)	4-5
(21)	1-2
(22)	1-2
(23)	4-5
(24)	0-1
(25)	0

Anexo 5. Características de los Estudios Incluidos

Estudio	Ferri N et al., 2010
Participantes	203 mujeres, mayores de 50 años. 103 eran casos, 100 controles
País	Venezuela
Tipo de estudio	Unidad de mastología (hospitalario)
Seguimiento	Enero de 1992- Diciembre de 2007
VARIABLES	Socio-demográficas; ginecológicas, antropométricas,;
Resultados	No hay relación significativa entre el IMC y el cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas.

Estudio	Hernández et al., 2010
Participantes	1527 mujeres de entre 40 y 69 años de edad., de las que 515 pacientes con cáncer de mama, 507 con patología mamaria benigna y 505 sin patología mamaria
País	Venezuela
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Abril 2006 – Abril 2008
VARIABLES	Socio-demográficas; reproductivas.
Resultados	Hay relación significativa en padecer cáncer de mama y tener antecedentes familiares de cáncer de mama y/o de ovario. Sobre todo si es por la presencia en un familiar de primer grado menor de 50 años o por la presencia en dos o más familiares. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad de menarquía y menopausia. A más discrepancia de tiempo entre el 1º y el 2º embarazo más riesgo de padecer cáncer de mama. También aumenta con la edad. La nuliparidad se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Un mayor número de abortos aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama. No existe una relación evidente entre el consumo de anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de cáncer de mama. La lactancia materna ejerce un efecto protector sobre el desarrollo del cáncer de mama. Los pacientes con cáncer de mama tienen un aumento significativo de antecedentes de patología mamaria. En mayores de 50 años la menstruación constituye un factor protector.

Estudio	Pereira et al., 2012
Participantes	340 mujeres con edad media de 55,1 años. 170 eran casos, 170 controles
País	Chile
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	6 meses durante el año 2005
VARIABLES	Socio-demográficas; de hábitos de vida; de morbilidad; reproductivas; antropométricas.
Resultados	Una presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas

Estudio	Lee et al., 2014
Participantes	4211 mujeres de entre 38,5 a 58,5 años de edad
País	China
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Des de el año 1999 hasta el 2008, excluyendo los meses de Enero y Febrero
Variables	Socio-demográficas; reproductivas; antropométricas; de hábitos de vida.
Resultados	El sobrepeso, la menopausia tardía y una historia familiar de cáncer de mama se asocian con un riesgo elevado de cáncer de mama entre las mujeres chinas

Estudio	Li et al., 2014
Participantes	3281 mujeres de entre 38,5 a 58,5 años de edad
País	China
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Des de el año 1999 hasta el 2008, excluyendo los meses de Enero y Febrero
Variables	Socio-demográficas; reproductivas; antropométricas.
Resultados	En mujeres chinas post-menopáusicas con IMC elevado (mayor o igual 24 kg/m ²) aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama

Estudio	Menvielle et al., 2014
Participantes	242095 mujeres, la mayoría tenían entre 40 y 65 años de edad
País	Francia, Italia, España, Reino Unido, Países Bajos, Grecia, Alemania, Suecia, Dinamarca y Noruega
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Inicio década 1990 hasta diciembre 2002/ diciembre 2006 (seguimiento medio de 8,4 años)
VARIABLES	Socio-demográficas; reproductivas; de hábitos de vida; antropométricas.
Resultados	<p>Este estudio confirma la historia familiar positiva de cáncer de mama y la edad tardía de la menopausia natural como factores de riesgo del cáncer de mama.</p> <p>El estado civil soltero en mujeres se muestra con mayor riesgo de cáncer de mama.</p> <p>También apoya el efecto beneficioso de alta paridad y la ingesta de vitamina D en la disminución del riesgo de cáncer de mama.</p>

Estudio	Shamsi et al., 2013
Participantes	771 mujeres de entre 18 y 75 años de edad, 297 casos y 586 controles
País	Pakistán
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Des de el año 1999 hasta el 2008, excluyendo los meses de Enero y Febrero
VARIABLES	Socio-demográficas; reproductivas; de hábitos de vida; antropométricas.
Resultados	<p>Este estudio confirma la historia familiar positiva de cáncer de mama y la edad tardía de la menopausia natural como factores de riesgo del cáncer de mama.</p> <p>También apoya el efecto beneficioso de alta paridad y la ingesta de vitamina D en la disminución del riesgo de cáncer de mama.</p>

Estudio	Villeneuve et al., 2010
Participantes	2005 hombres de entre 35 y 70 años de edad; 104 casos y 1901 controles
País	Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Suecia, Letonia, Portugal y España
Tipo de estudio	Centro sanitario
Seguimiento	No hay constancia en el documento
VARIABLES	Socio-demográficas; de hábitos de vida y antropométricas.
Resultados	Una presión arterial $\geq 130 / 85$ mmHg se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas

Estudio	Aguilar Cordero et al., 2012
Participantes	230 mujeres mayores de 18 años (con una media de 52 años); 115 casos y 115 controles
País	México
Tipo de estudio	Centro sanitario
Seguimiento	Enero a Diciembre de 2011
Variables	Socio-demográficas; reproductivas; de hábitos de vida; antropométricas.
Resultados	El cáncer de mama se asoció a los factores de riesgo: sobrepeso, obesidad, inactividad física, nuliparidad. Como factor protector se mostró la lactancia. No se encontraron diferencias significativas entre el cáncer de mama y los hábitos tóxicos

Estudio	Amaral et al., 2010
Participantes	71 mujeres de edad tenían 36-90 años (79% eran mayores de 50 años)
País	Portugal
Tipo de estudio	Hospitalario
Seguimiento	Año 2006; a los 6 meses seguimiento
Variabes	Socio-demográficas; hábitos de vida; antropométricas..
Resultados	Baja correlación entre las variables y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En cuanto a la ingesta alimentaria tan solo se relaciona a pequeña escala el bajo consumo de vegetales de hoja verde y de n-3 fuentes de ácidos grasos de los alimentos con histologías más agresivas

