

# Revisión de los factores de riesgo y factores protectores para el cáncer de mama

(Review of breast cancer risk and protection factors)

Andrea Astorga-Ramírez<sup>1</sup>, Jennifer Sánchez-Portuguez<sup>1</sup>, Sergio M. Solís-Barquero<sup>1</sup>

## Resumen

**Objetivo:** Revisar los aspectos clínicos necesarios a tomar en cuenta por el médico tratante al interpretar los reportes de los hallazgos radiológicos en la mamografía y de otras pruebas diagnósticas para un diagnóstico integral del cáncer de mama.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de manuscritos publicados entre el 2010 y el 2020 sobre factores de riesgo y factores protectores que pueden verse involucrados en la incidencia del cáncer de mama. Se revisaron publicaciones de investigaciones realizadas en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de tipo ensayos clínicos aleatorizados, casos y controles, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías internacionales. Se buscó en las bases de datos bibliográficas PubMed, EBSCO y Scopus, publicaciones en inglés o español, utilizando términos provenientes de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

**Resultados:** Se identificaron un total de 735 artículos en las búsquedas, de los cuáles se excluyeron 508 por su poca relevancia de acuerdo con el título. De los 227 restantes se excluyeron 22 por estar repetidos en las distintas bases, 12 porque no cumplían con los criterios de inclusión, 83 durante la revisión del resumen, y 28 al revisar el texto completo. En total se incluyeron 82 artículos para elaborar esta revisión. Los factores identificados en la revisión de la literatura se clasificaron en tres áreas: fisiopatológicos, gineco-obstétricos y ambientales. Los factores de riesgo fisiopatológicos son la historia familiar, hiperplasia epitelial atípica, etnia, mayor edad, diabetes tipo II, síndrome metabólico, mayor peso y talla y mutaciones genéticas; los gineco-obstétricos son la menarquía temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad; y los ambientales incluyen fármacos, hábitos de vida, procedimientos médicos y alimentación. Mientras que, entre los factores protectores, los factores fisiopatológicos son el hipotiroidismo, el asma y la rinitis alérgica; los gineco-obstétricos son la multiparidad, el primer embarazo a una edad temprana y dar lactancia; y los ambientales incluyen fármacos, procedimientos médicos y alimentación.

**Conclusiones:** El conocimiento de los factores protectores y los factores de riesgo permitiría hacer un abordaje más integral en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.


**Descriptores:** Cáncer de mama, mamografía, factores de riesgo, factores protectores.

## Abstract


**Aim:** To review relevant clinical aspects for the attending physician to consider when interpreting the reports of radiological findings in the mammogram and other diagnostic tests for a comprehensive breast cancer diagnosis.

### Afiliación Institucional:

<sup>1</sup>Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina, Escuela de Tecnologías en Salud, Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. San José, Costa Rica.

 0000-0002-4677-7179

<sup>2</sup>Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina, Escuela de Tecnologías en Salud, Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. San José, Costa Rica.

 0000-0002-6767-5753

<sup>3</sup>Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina, Escuela de Tecnologías en Salud, Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. San José, Costa Rica.

 0000-0002-2513-0747

**Conflictos de interés:** no se reporta ningún conflicto de interés.

**Financiación:** financiación propia de la Universidad de Costa Rica.

✉ sergio.solis@ucr.ac.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

**Methods:** A systematic literature review was carried out focusing on risk and protective factors associated with breast cancer incidence, within peer-reviewed scientific articles published between 2010 and 2020. Published research on women with a breast cancer diagnoses who participated in randomized clinical trials, case control studies, systematic reviews, meta-analysis, and international guides were used. Research terms were searched on PubMed, EBSCO and Scopus databases, published in Spanish and English, using terms from the Medical Subject Headings (MeSH).

**Results:** A total of 735 publications were found of which 508 were excluded due to title content being irrelevant to the review. Of the remainder 227, 22 were excluded due to been repeated across the different databases used, 12 because they did not meet the inclusion criteria, 83 after abstract review, and 28 after reading the whole text. A total of 82 papers were used for this review. The identified factors were categorized in three areas: pathophysiological, gynecological and obstetrics, and environmental factors. The pathophysiological risk factors are, family history, atypical hyperplasia, ethnicity, age, diabetes type II, metabolic syndrome, greater weight and height and genetic mutations; the gynecological and obstetric factors are early menarche, late menopause and nulliparity; and the environmental factors include prescription drugs, lifestyle habits, medical procedures and eating habits. Regarding the protector factors, the pathophysiological factors include hypothyroidism, asthma and allergic rhinitis; in the gynecological and obstetrics category are multiparity, the first pregnancy at early age and breast feeding; lastly, the environmental factors include prescription drugs, medical procedures and eating habits.

**Conclusions:** Considering the risk and protector factors for breast cancer would allow a more comprehensive approach in the diagnosis and treatment of breast cancer.

**Keywords:** Breast neoplasm, mammography, risk factors, protective factors.

**Fecha recibido:** 21 de setiembre 2021

**Fecha aprobado:** 07 de febrero 2023

En el mundo, el cáncer más diagnosticado es el cáncer de mama en mujeres, con 2.26 millones de casos en el 2020.<sup>1</sup> En América, es el tipo de cáncer más común en las mujeres, y es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en América Latina y el Caribe. Representa el 27% de los casos nuevos de cáncer y es el responsable del 26% de las muertes relacionadas con cáncer en mujeres (Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Epidemiología: Cáncer de mama en las Américas. 2018 [accesado 17-08-2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/epidemiologia-cancer-mama-americas-2018>).

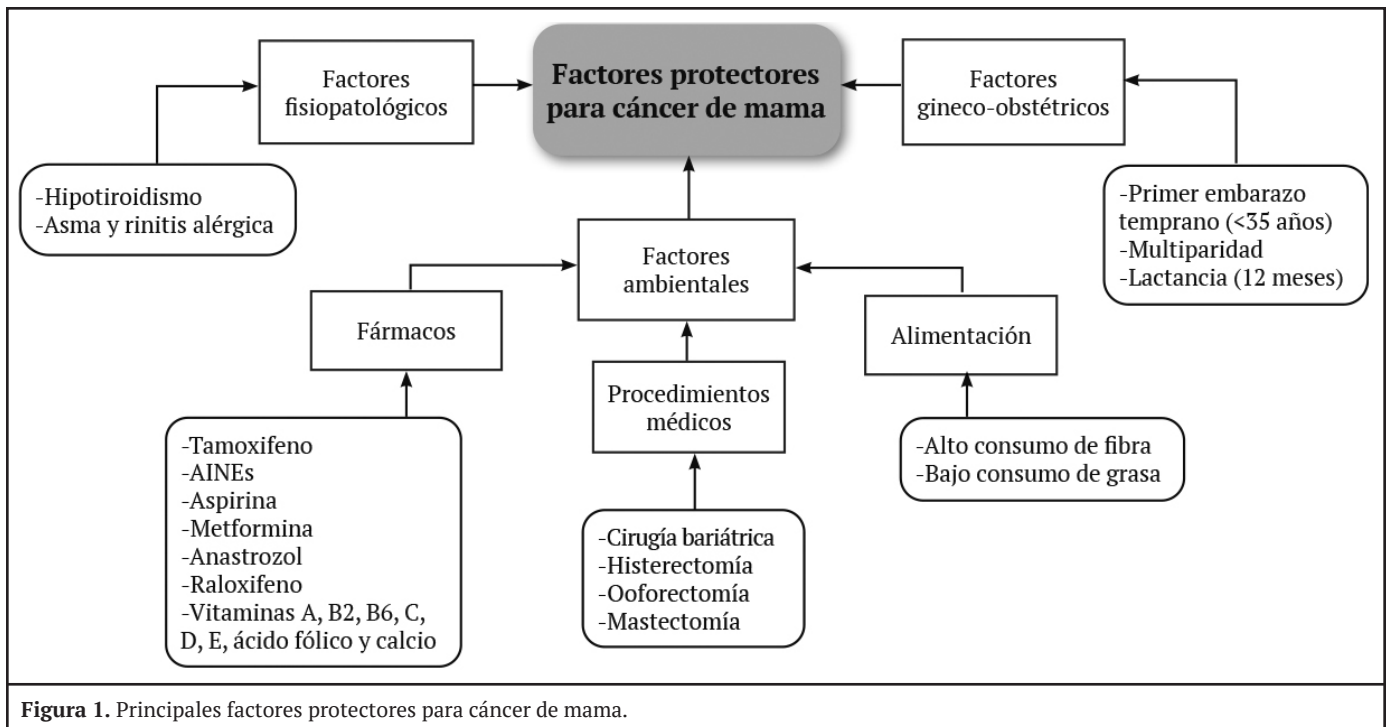
En Costa Rica, en el año 2020, se reportaron 13139 casos nuevos y 6028 muertes relacionadas con cáncer. El 24.5% (1624 casos) de los diagnósticos fue de cáncer de mama en mujeres, siendo el tipo de cáncer más frecuente en mujeres.<sup>1</sup>

En este manuscrito, se presenta una revisión de los factores protectores y factores de riesgo presentes en mujeres con cáncer de mama que deben ser tomados en cuenta por el médico tratante, al interpretar los reportes de la mamografía y otras pruebas diagnósticas, durante el proceso de diagnóstico para ampliar el valor diagnóstico y hacer un abordaje más integral.

Tanto los factores protectores como los factores de riesgo se dividieron en tres categorías: (1) factores fisiopatológicos, (2) factores gineco-obstétricos y (3) factores ambientales.

### Factores protectores

Los factores protectores son aquellos que han demostrado tener una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama. En la Figura 1 aparecen los principales factores protectores mencionados en la literatura.



### Factores fisiopatológicos

El hipotiroidismo está relacionado con un riesgo menor para desarrollar cáncer de mama en aquellas mujeres que recibieron reemplazo hormonal tiroideo y nunca fueron sometidas a una terapia hormonal relacionada con la menopausia.<sup>2</sup> Aunque no se ha llegado a un consenso de por qué se da este efecto protector, se cree que puede estar relacionado con los niveles bajos de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas parecen tener efectos similares a los estrógenos al promover la proliferación del cáncer de mama y la angiogénesis.<sup>2</sup>

El asma y la rinitis alérgica están asociadas a una reducción pequeña en el riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, el asma solo está asociado con una reducción en las mujeres premenopáusicas.<sup>3</sup>

### Factores gineco-obstétricos

La multiparidad se ha visto asociada con una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas. En un estudio de casos y controles se demostró que la multiparidad de al menos cinco partos está asociada hasta con un 30% de reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>4,5</sup>

Si el primer embarazo a término completo fue previo a los 35 años, provee una protección a largo plazo con el cáncer de mama receptor de estrógenos positivo (ER+). Hay una relación inversa entre la edad al momento del primer embarazo a término y la protección otorgada. Conforme mayor sea la edad del primer embarazo, la protección se reduce. Dicha protección empieza diez años después del primer embarazo, pero después de este periodo hay un riesgo aumentado.<sup>5-8</sup>

La lactancia materna también es considerada como un factor protector contra el cáncer de mama. En un re-análisis de 47 estudios epidemiológicos se demostró que, por cada doce meses de lactancia, se estima una disminución del riesgo (razón de probabilidades) de aproximadamente 4%. Este factor protector es mayor contra el cáncer tipo luminal B.<sup>6,9</sup>

La protección brindada por la lactancia materna también se da en aquellas mujeres con un riesgo aumentado debido a una mutación en el gen BRCA1, ya que en un estudio de casos y controles con 1665 mujeres se vio una disminución del 32% de la razón de probabilidades (IC 95% 0.52 a 0.91) para aquellas que dieron lactancia durante un año, y una reducción de la razón de probabilidades de un 50% (IC 95% 0.35 a 0.74) cuando se dio por dos o más años.<sup>10,11</sup>

## Factores ambientales

Entre los factores ambientales, la alimentación es uno de los factores protectores contra el cáncer de mama. Patrones dietarios con un bajo consumo de grasa, un consumo regular de vegetales y frutas e ingesta de granos puede disminuir hasta un 5% el riesgo de morir (cociente de riesgo: 0.95, IC 95%, 0.74 a 0.96) como resultado del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, según se demostró en un estudio de seguimiento de más de 48 mil mujeres por 19.6 años, y en otros estudios con resultados similares.<sup>6,12,13</sup> Los alimentos altos en fibra pueden llegar a reducir el nivel de estrógeno en sangre y debido a esto pueden disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama.<sup>14,15</sup>

Se pueden encontrar factores protectores relacionados a procedimientos médicos variados. La cirugía bariátrica, o *bypass* gástrico, está asociada con una disminución de padecer cáncer de mama en mujeres pre (cociente de riesgo: 0.72, IC 95% 0.54 a 0.94) y postmenopáusicas (cociente de riesgo: 0.55, IC 95% 0.42 a 0.72), siendo mayor la reducción en mujeres postmenopáusicas, al compararse con mujeres con sobrepeso que no se sometieron a la cirugía.<sup>16</sup> A pesar de que no se conocen los mecanismos exactos que influyen para reducir el riesgo de desarrollar neoplasias mamarias, se ha observado que el peso corporal y los niveles de estrógeno circulante en sangre están relacionados directamente con el riesgo en mujeres postmenopáusicas, y que la reducción del peso se asocia a una disminución del riesgo (razón de probabilidades: 0.80, IC 95% 0.70 a 0.96).<sup>16</sup>

Por otro lado, haberse sometido a una histerectomía y luego haber utilizado estrógeno conjugado de origen equino presenta una disminución en la incidencia y en la mortalidad del cáncer de mama<sup>17</sup>. Realizarse una histerectomía previo a la menopausia está asociado a menor riesgo de padecer cáncer de mama invasivo en mujeres jóvenes.<sup>8</sup> En un estudio de casos y controles se demostró que la ooforectomía bilateral realizada previo a los 40 años de edad está asociada con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama del 24% (razón de probabilidades: 0.76, IC 95% 0.61 a 0.96) para mujeres que usan estrógenos y del 30% (razón de probabilidades: 0.70, IC 95% 0.55 a 0.88) para mujeres que nunca han usado una terapia de reemplazo hormonal.<sup>18</sup> Y, por último, la mastectomía profiláctica está asociada con un 90% de reducción

del riesgo y es considerada internacionalmente como el mejor método para prevenir el cáncer de mama, según estudios observacionales.<sup>6</sup>

Existen algunos fármacos que han demostrado tener propiedades protectoras contra el cáncer de mama.

El tamoxifeno, un antiestrogénico no esteroideo, logra reducir el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas.<sup>6</sup> En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, el raloxifeno mostró un 76% de efectividad para reducir el cáncer de mama al ser comparado con el tamoxifeno; sin embargo, tiene menos efectos secundarios indeseados como el cáncer de endometrio y menos eventos trombóticos.<sup>6,19</sup>

El anastrozol ha demostrado reducir el riesgo de padecer cáncer de mama en un 49% (cociente de riesgo: 0.51, IC 95% 0.39 a 0.66) según un ensayo clínico aleatorizado con 1920 mujeres con seguimiento por más de diez años.<sup>6</sup>

El uso de metformina a largo plazo también se ha asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>6</sup> El uso de ácido acetilsalicílico, mejor conocido como aspirina, puede llegar a reducir el riesgo de padecer cáncer de mama en un 37% (cociente de riesgo: 0.63, IC 95% 0.57 a 0.71) según un estudio de cohorte prospectivo con más de ocho mil mujeres.<sup>6</sup> El uso de antiinflamatorios no esteroideos (o conocidas como AINEs) también se vio asociado con una disminución del 62 % en el riesgo (razón de proporciones: 0.78, IC 95% 0.69 a 0.89) de desarrollar cáncer de mama en mujeres con sobrepeso.<sup>20</sup>

El consumo de las vitaminas A, E, B2, B6, C, ácido fólico y calcio se ha visto relacionado con una protección en cuanto al riesgo de padecer cáncer de mama.<sup>21-23</sup> En el caso de la vitamina D la reducción está asociada a mujeres premenopáusicas, mientras que el consumo de calcio está asociado a mujeres postmenopáusicas.<sup>24,25</sup>

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se describen están relacionados a factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En la Figura 2 aparecen los principales factores de riesgo mencionados en la literatura.

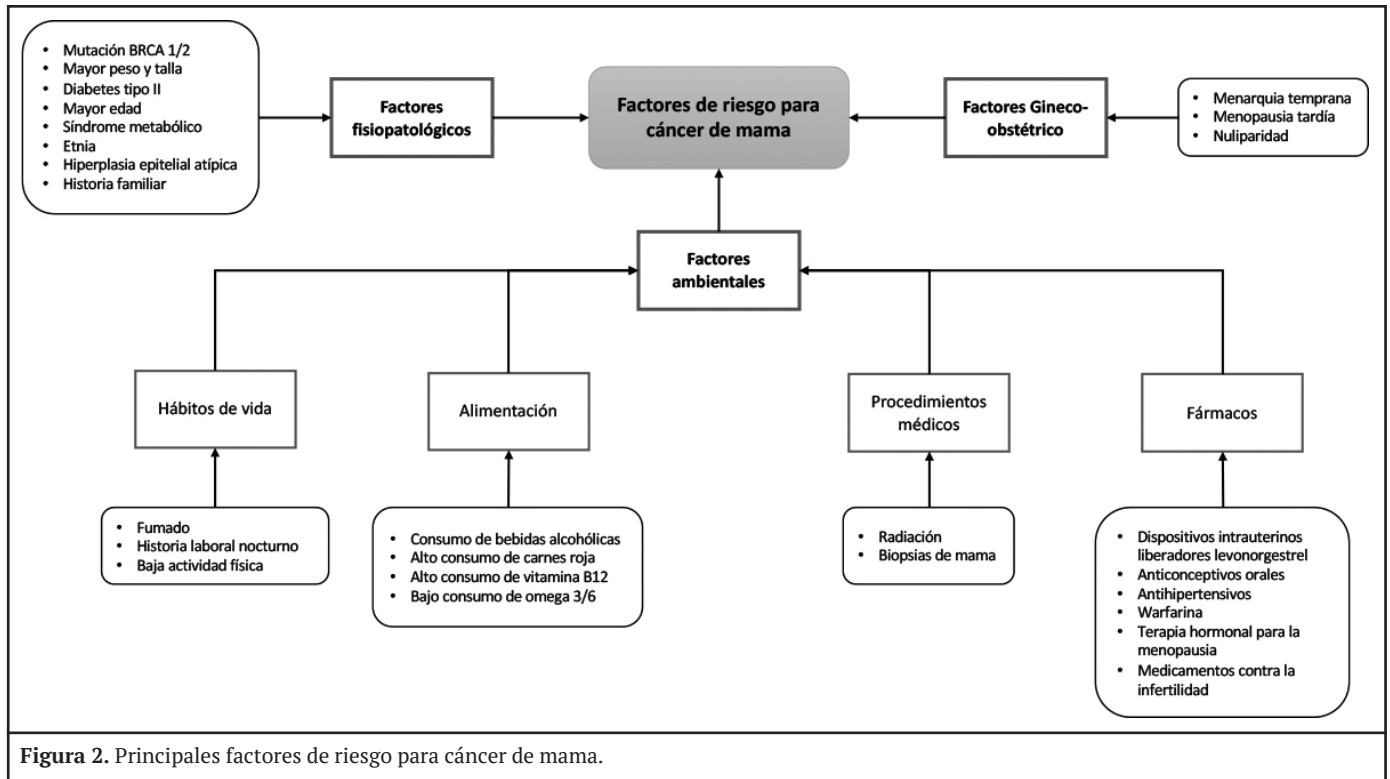


Figura 2. Principales factores de riesgo para cáncer de mama.

### Factores fisiopatológicos

Entre los factores fisiopatológicos que son considerados de riesgo para desarrollar cáncer de mama se encuentra la mutación de distintos genes. Entre los genes mutados que representan un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, se encuentra el TP53, PTEN, CDH1, STK11, y los más conocidos BRCA1 y BRCA2. Sin embargo, también hay mutaciones con riesgos medios y bajos. En las mutaciones con riesgos moderado, se encuentran los genes CHEK2, ATM, NBN y PALB2 y, por último, los genes con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama son TOX3, APOBEC3, FGFR2, CASP8 y MAP3K1.<sup>26</sup>

Tener una talla y un peso mayor, con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, está asociado con un aumento en el riesgo del 82% (razón de probabilidades, IC 95% 55 a 114) de padecer cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, según un metaanálisis con diez estudios prospectivos y veintidós de casos y controles.<sup>6</sup> La obesidad se asocia con un riesgo mayor de cáncer de mama inflamatorio en mujeres premenopáusicas (razón de probabilidades: 3.62, IC 95% 1.30 a 10.04), según un estudio de casos y controles.<sup>27</sup> También se asocia con un aumento en el riesgo de cáncer con receptores de estrógenos en mujeres postmenopáusicas.<sup>5,27-31</sup>

Un aumento importante de peso está relacionado hasta con un 28% más de riesgo, y por cada 5 kg aumentados existe un incremento en el riesgo del 23%; esto se encontró en un estudio con 818 casos y 935 controles especialmente en mujeres que aumentaron de peso entre los 18 años de edad y un año previo al diagnóstico positivo de cáncer de mama.<sup>28,32</sup>

De igual manera, una mayor edad está asociada con un aumento en la incidencia y en la mortalidad de cáncer de mama.<sup>7,33</sup> Las tasas de incidencia aumentan considerablemente con la edad hasta alrededor de los 45 y los 50 años, y luego se estabiliza entre los 75 y 80 años.<sup>7</sup> En una publicación de Navarro-Ibarra, et al.<sup>34</sup>, se observó que la edad promedio en la que las mujeres mexicanas son diagnosticadas con cáncer de mama es a los 50 años, una década antes que las mujeres de Estados Unidos y Europa.

La etnia es otro de los factores de riesgo importantes ya que se ha demostrado que las mujeres afrodescendientes tienen un menor riesgo de padecer cáncer de mama bien diferenciado (cociente de riesgo: 0.52, IC 95% CI 0.35 a 0.77) y moderadamente diferenciado (cociente de riesgo: 0.59, IC 95% CI 0.43 a 0.80) en comparación con grupos de mujeres blancas.<sup>35</sup> Pero, al igual que las mujeres hispanas, tienden a tener una mortalidad

más alta (8.7%) que las mujeres blancas (5.5%) (según un estudio de seguimiento por tres años) por causas relacionadas a la enfermedad, ya que en su mayoría son diagnosticadas en etapas avanzadas de esta.<sup>36</sup>

Las mujeres postmenopáusicas que padecen diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo elevado (riesgo relativo resumido: 1.27, IC 95% 1.16 a 1.39) de padecer cáncer de mama, según un metaanálisis de 39 estudios epidemiológicos.<sup>5,37,38</sup>

El síndrome metabólico también está asociado con un aumento de riesgo (cociente de riesgo: 1.52, IC 95% 1.14-a 2.02), principalmente en mujeres postmenopáusicas (cociente de riesgo: 1.80, IC 95% 1.22 a 2.65), aunque también se ha observado en mujeres premenopáusicas (cociente de riesgo: 0.71, IC 95%CI 0.43 a 1.16).<sup>39</sup> Para que una persona sea considerada con síndrome metabólico, debe presentar al menos tres de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial alta y glucosa alta en ayunas.<sup>39</sup>

Las mujeres con hiperplasia epitelial atípica severa de la mama tienen de cuatro a cinco veces más riesgo de padecer cáncer de mama. Esto debido a que aquellas mujeres con suficiente tejido benigno para merecer una biopsia, probablemente, desarrollen displasia en el mismo tejido.<sup>5,40,41</sup> Asimismo, las mujeres con al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo duplicado de padecer este mismo tipo de cáncer. Este riesgo es aún mayor si la mujer es joven y sus familiares obtuvieron un diagnóstico positivo a una edad temprana.<sup>4,5,7,41-44</sup> El cáncer ovárico, de colón y prostático en la historia familiar también pueden ser una señal de alarma ya que puede significar una mutación genética que aumenta el riesgo a desarrollar, a su vez, cáncer de mama.<sup>41</sup>

### **Factores gineco-obstétricos**

Con respecto a los factores gineco-obstétricos, la menarquía temprana (entiéndase aquella que ocurre antes de los 12 años) se considera un factor de riesgo. Existe una asociación inversa entre la edad en el momento de la menarquía y el riesgo de padecer cáncer de mama. Conforme la edad sea menor en el momento de la menarquía, el riesgo aumentará.<sup>4-7,45</sup> Esto se debe al aumento de

exposición a estrógenos a lo largo de la vida de la mujer y de la biodisponibilidad de hormonas en el tejido glandular mamario.<sup>34</sup> De la misma manera, una edad mayor al momento de la menopausia está asociada a un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama.<sup>5-7</sup> Por último, se observó una amplificación recíproca del efecto de la nuliparidad y el sobrepeso en mujeres mayores a 70 años (proporción atribuible: 0.21, CI 95% 0.04 a 0.39) para desarrollar esta enfermedad.<sup>46</sup> Esto debido a que luego de un embarazo ocurren una serie de cambios en el sistema inmune que pueden verse relacionados con esta protección como el enriquecimiento de los genes involucrados en la vigilancia inmune, por ejemplo el antígeno leucocitario humano A24 (HLA-A24)<sup>6,7,45,46,47</sup>

### **Factores ambientales**

En cuanto a los factores ambientales, estos, a su vez, se pueden dividir en cuatro categorías: (1) hábitos de vida, (2) alimentación, (3) procedimientos médicos y (4) fármacos.

Entre los hábitos de vida que han demostrado ser factores de riesgo para padecer cáncer de mama, encontramos el fumado. Se observó un riesgo elevado en las mujeres que son (cociente de riesgo: 1.19, IC 95% 1.10 a 1.28) o fueron (cociente de riesgo 1.07, IC 95% 1.01 a 1.13) fumadoras, inclusive si llevan diez o más años sin fumar.<sup>5,48</sup> Este riesgo es mayor en aquellas mujeres que comenzaron a fumar antes del primer parto.<sup>49-53</sup>

Un comportamiento sedentario, durante los tiempos de ocio, puede aumentar el riesgo en mujeres premenopáusicas (razón de probabilidades: 1.89, IC 95% 1.22 a 2.91), y en mujeres postmenopáusicas con una menor cantidad de horas de actividad física (razón de probabilidades: 1.69, IC 95% 1.22 a 2.32)<sup>54</sup>

También laborar durante un horario nocturno está asociado a un aumento en la incidencia del cáncer de mama ER+ en mujeres premenopáusicas (razón de probabilidades: 1.12, CI 95% 1.00 a 1.25).<sup>55</sup> Este riesgo es mayor en mujeres que mantienen actualmente ese horario, que las que tienen más de dos años de no tenerlo (razón de probabilidades: 1.41, IC 95% 1.06 a 1.88).<sup>55</sup> Es considerado un horario nocturno cuando se laboran al menos tres horas entre la media noche y las 5 a.m.<sup>55</sup>

Con respecto a la alimentación, un alto consumo de carnes rojas (100 g de carnes rojas adicionales por día) está asociado a un incremento del riesgo de 4% (riesgo relativo: 1.04, IC 95% 1.00 a 1.07) en mujeres postmenopáusicas, con resultados similares en otros estudios.<sup>4,13,14,56,57</sup> Un bajo consumo de omega 3 y 6 (razón de probabilidades: 2.04, IC 95% 0.99 a 4.17) y un alto consumo de la vitamina B12 (razón de probabilidades: 2.13, IC 95% 0.99 a 4.56) también están asociados al aumento en la incidencia del cáncer de mama.<sup>58</sup> El patrón dietario occidental (altos consumos de carnes rojas, alimentos procesados, embutidos y grasas saturadas), en general, está asociado con un 36% (razón de probabilidades: 1.36, IC 95% 1.18 a 1.53) de incremento en el riesgo de padecer un carcinoma invasivo ductal y un 45% (razón de probabilidades: 1.45, IC 95% 1.04 a 1.86) con el carcinoma invasivo lobular.<sup>59</sup>

El consumo de bebidas alcohólicas también juega un papel importante en el riesgo del cáncer de mama.<sup>4,5,12</sup> Consumir una sola bebida alcohólica al día puede aumentar el riesgo en un 4% (riesgo relativo: 1.04, IC 95% , 1.02 a 1.07); sin embargo, un consumo de tres o más bebidas alcohólicas al día (>35 g/día) puede representar un incremento del riesgo de hasta el 32% (riesgo relativo: 1.32, IC 95% 1.19 a 1.45) y del 46% (riesgo relativo: 1.46, IC 95% 1.33 a 1.61) si el consumo es mayor a los 45 g por día.<sup>60,61</sup>

Con respecto a los procedimientos médicos a los que una mujer se puede ver sometida y que aumentan su riesgo de padecer cáncer de mama, se encuentra la radiación previa en la zona del tórax. Dosis menores a 0.2 Gy han sido asociadas a un incremento en el cáncer de mama en mujeres que han recibido radiación terapéutica en la zona del tórax durante la adolescencia y la niñez tienen un riesgo más alto de padecer cáncer de mama.<sup>5,62</sup>

De esta misma manera, una historia previa de biopsias en las mamas ha sido reconocido como un factor de riesgo. Esto es posiblemente debido a la presencia de displasias o de una proliferación hiperplásica epitelial.<sup>63</sup>

Por último, existen fármacos que han demostrado aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama. El uso reciente y prolongado de anticonceptivos orales puede suponer un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama del 20% (IC 95% 1.14 a 1.26) para todas las usuarias por cualquier tiempo de uso, y puede

aumentar hasta un 38% (IC 95% 1.26 a 1.51) si se usan por más de 10 años.<sup>64</sup> Esto debido a que tanto el estrógeno como la progesterona tienen un efecto estimulante en las células mamarias proliferativas.<sup>64</sup> Las mujeres que han utilizado estos medicamentos en los últimos cinco años pueden llegar a tener un aumento del riesgo de hasta 78% para tumores triple negativos (riesgo relativo: 1.78, IC 95% 1.25 a 2.53), que se eleva si la paciente tiene sobrepeso u obesidad.<sup>65</sup>

De la misma manera, los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel (LNG-IUD) también incrementan el riesgo de padecer dicha enfermedad consecuencia de la exposición al levonorgestrel hasta en un 20% (riesgo relativo: 1.2 (IC 95% 1.14 a 1.25), según un estudio de cohorte hecho en Finlandia.<sup>66,67</sup>

Los medicamentos utilizados contra la infertilidad que incluyan gonadotropinas y citrato de clomifeno también aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias mamarias (cociente de riesgo: 1.42, IC 95% 0.99 a 2.55).<sup>51</sup> Este riesgo también está presente en mujeres que comienzan el tratamiento con fertilización in vitro previo a los 24 años de edad (riesgo relativo: 1.59, IC 95% 1.05 a 2.42).<sup>68</sup>

El uso de estrógenos exógenos por periodos entre uno y menores a cuatro años, como tratamiento para los síntomas ocurridos por la menopausia, ha mostrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama del 60% (riesgo relativo: 1.60, IC 95% 1.52 a 1.69).<sup>6</sup> El único método de administración de esta terapia que no ha mostrado un incremento en el riesgo son los estrógenos vaginales.<sup>6</sup> Además, el riesgo incrementa cuando consistió en una terapia hormonal combinada de estrógeno y progesterona.<sup>5</sup>

Por otro lado, el anticoagulante warfarina utilizado a largo plazo también incrementa (cociente de riesgo: 1.49, IC 95 % 1.09 a 2.02) el riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>69</sup>

El uso de antihipertensivos también se asocia a un aumento del riesgo (razón de proporciones: 1.77, IC 95% 0.99 a 3.17) en mujeres premenopáusicas.<sup>71</sup> El uso específico de bloqueadores de calcio se relaciona con un incremento en las mujeres postmenopáusicas con un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> (cociente de riesgo: 2.54, IC 95% 1.24 a 5.22)<sup>70</sup>

En conclusión, la identificación de los factores de riesgo y factores protectores para el cáncer de mama permitiría al médico tratante hacer un abordaje

más integral en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, como complemento al interpretar los reportes de los hallazgos radiológicos de la mamografía y de otros métodos diagnósticos.

---

## Referencias

---

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021; 149:778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Weng CH, Okawa ER, Roberts MB, Park SK, Umbricht CB, Manson JE, *et al.* Breast cancer risk in postmenopausal women with medical history of thyroid disorder in the women’s health initiative. *Thyroid.* 2020; 30:519–530. DOI: 10.1089/thy.2019.0426
3. Lowcock EC, Cotterchio M, Ahmad N. Association between allergies, asthma, and breast cancer risk among women in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control.* 2013; 24:1053–1056. DOI: 10.1007/s10552-013-0177-1
4. Amadou A, Torres-Mejía G, Hainaut P, Romieu I. Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. *Salud publica Mex.* 2014; 56:547–554. DOI: 10.21149/spm.v56i5.7379
5. Taira N, Arai M, Ikeda M, Iwasaki M, Okamura H, Takamatsu K, *et al.* The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for epidemiology and prevention of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer.* 2016; 23:343–356. DOI: 10.1007/s12282-016-0673-8
6. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20:417–436. DOI: 10.1038/s41568-020-0266-x
7. Tirona MT, Sehgal R, Ballester O. Prevention of breast cancer (Part I): Epidemiology, risk factors, and risk assessment tools. *Cancer Invest.* 2010; 28:743–750. DOI: 10.3109/07357907.2010.494321
8. O’Brien KM, Sun J, Sandler DP, DeRoo LA, Weinberg CR. Risk factors for young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2015; 26:1771–1778. DOI: 10.1007/s10552-015-0670-9
9. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: A reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal white women. *Europ J Cancer Prev.* 2017; 26:217–224. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000220
10. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106:1–15. DOI: 10.1093/jnci/dju091
11. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, *et al.* Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012; 14:R42. DOI: 10.1186/bcr3138
12. Albuquerque RCR, Baltar VT, Marchioni DML. Breast cancer and dietary patterns: A systematic review. *Nutr Rev.* 2014; 72:1–17. DOI: 10.1111/nure.12083
13. 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.* 2019; 19:e127–e134. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.10.011
14. Catsburg C, Kim RS, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Dietary patterns and breast cancer risk: A study in 2 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101:817–823. DOI: 10.3945/ajcn.114.097659
15. Liu Y, Colditz GA, Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N. Adolescent dietary fiber, vegetable fat, vegetable protein, and nut intakes and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145:461–470. DOI: 10.1007/s10549-014-2953-3
16. Feigelson HS, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, Powers JD, Yenumula PR, *et al.* Bariatric surgery is associated with reduced risk of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women. *Ann Surg.* 2020; 272:1053–1059. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003331
17. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality during Long-term follow-up of the women’s health initiative randomized clinical trials. *JAMA.* 2020; 324:369–380. DOI: 10.1001/jama.2020.9482
18. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus LJ, Egan KM, Hampton JM, *et al.* Postoophorectomy estrogen use and breast cancer risk. *Obste Gynecol.* 2012; 120:27–36. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825a717b
19. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, *et al.* Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project Study of



- Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3:696–706. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
20. Cui Y, Deming-Halverson SL, Shrubsole MJ, Beeghly-Fadiel A, Cai H, Fair AM, *et al*. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduced breast cancer risk among overweight women. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 146:439–446. DOI: 10.1007/s10549-014-3030-7
  21. Lee SA, Lee KM, Lee SJ, Yoo KY, Park SK, Noh DY, *et al*. Antioxidant vitamins intake, ataxia telangiectasia mutated (ATM) genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *Nutr Cancer*. 2010; 62:1087–1094. DOI: 10.1080/01635581.2010.492088
  22. Bassett JK, Baglietto L, Hodge AM, Severi G, Hopper JL, English DR, *et al*. Dietary intake of B vitamins and methionine and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2013; 24:1555–1563. DOI: 10.1007/s10552-013-0232-y
  23. Mokbel K, Mokbel K. Chemoprevention of breast cancer with vitamins and micronutrients: a concise review. *In Vivo*. 2019; 33:983–97. DOI: 10.21873/invivo.11568
  24. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, *et al*. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Sci*. 2010; 101:1234–1240. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01496.x
  25. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2019; 30:170–184. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085
  26. Scalia-Wilbur J, Colins BL, Penson RT, Dizon DS. Breast cancer risk assessment: moving beyond brca 1 and 2. *Semin Radiat Oncol*. 2016; 26:3–8. DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.09.004
  27. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67:378–397. DOI: 10.3322/caac.21405
  28. Cao S, Zhou J, Zhu Z, Wei F, Li W, Lu S, *et al*. Adult weight change and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Chinese Wuxi Exposure and Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173:647–655. DOI: 10.1007/s10549-018-5016-3
  29. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39:e22–e33. DOI: 10.1200/edbk\_237423
  30. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev*. 2014; 36:114–136. DOI: 10.1093/epirev/mxt010
  31. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JAE, Chlebowski R, Carty CL, *et al*. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women’s health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncology*. 2015; 1:611–621. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1546
  32. McCullough LE, Eng SM, Bradshaw PT, Cleveland RJ, Teitelbaum SL, Neugut AI, *et al*. Fat or fit: The joint effects of physical activity, weight gain, and body size on breast cancer risk. *Cancer*. 2012; 118:4860–4868. DOI: 10.1002/cncr.27433
  33. Berkemeyer S, Lemke D, Hense HW. Incidence and mortality trends in German women with breast cancer using age, period and cohort 1999 to 2008. *PLoS ONE*. 2016; 11:1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0150723
  34. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo M del S. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutr Hosp*. 2015; 32:291–298. DOI: 10.3305/nh.2015.32.1.9049
  35. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, *et al*. Ethnicity and breast cancer: Factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:439–447. DOI: 10.1093/jnci/dji064
  36. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2019; 14:1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0224064
  37. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, *et al*. Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012; 107:1608–1617. DOI: 10.1038/bjc.2012.414
  38. Lambe M, Wigertz A, Garmo H, Walldius G, Jungner I, Hammar N. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:1163–1171. DOI: 10.1007/s10552-011-9794-8
  39. Agnoli C, Gioni S, Sieri S, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, *et al*. Metabolic syndrome and breast cancer risk: A case-cohort study nested in a

- multicentre Italian cohort. PLoS ONE. 2015; 10:1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0128891
40. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:67–75. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)71171-4
  41. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000; 321:1198. DOI: 10.1136/bmj.321.7261.624
  42. Inumaru LE, Irineu Gomes Duarte Quintanilha M, Aparecida Da Silveira É, Veloso Naves MM. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest of Brazil. *J Environ Public Health.* 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/356851
  43. Hadjisavvas A, Loizidou MA, Middleton N, Michael T, Papachristoforou R, Kakouri E, *et al.* An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: A case control study. *BMC Cancer.* 2010; 10. DOI: 10.1186/1471-2407-10-447
  44. Jiang Y, Weinberg CR, Sandler DP, Zhao S. Use of detailed family history data to improve risk prediction, with application to breast cancer screening. *PLoS ONE.* 2019; 14:1–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0226407
  45. Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: Epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci.* 2011; 102:1607–14. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01996.x
  46. Opdahl S, Alsaker MDK, Janszky I, Romundstad PR, Vatten LJ. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. *Br J Cancer.* 2011; 105:731–736. DOI: 10.1038/bjc.2011.286
  47. Nyante SJ, Gierach GL, Dallal CM, Freedman ND, Park Y, Danforth KN, *et al.* Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *Br J Cancer.* 2014; 110:2339–47. DOI: 10.1038/bjc.2014.132
  48. Maleki F, Fotouhi A, Ghiasvand R, Harirchi I, Talebi G, Rostami S, *et al.* Association of physical activity, body mass index and reproductive history with breast cancer by menopausal status in Iranian women. *Cancer Epidemiol.* 2020; 67:101738. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101738
  49. Catsburg C, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: A cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38:376–81. DOI: 10.1016/j.canep.2014.05.007
  50. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Ryan Diver W, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:515–525. DOI: 10.1093/jnci/djt023
  51. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017; 16:1–61. DOI: 10.1186/s12940-017-0287-4
  52. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, Engeland A, Maskarinec G, Selmer R, *et al.* Smoking duration before first childbirth: An emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control.* 2013; 24:1347–1356. DOI: 10.1007/s10552-013-0213-1
  53. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, *et al.* Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol the MEC Study. *Am J Epidemiol.* 2015; 182:917–925. DOI: 10.1093/aje/kwv092
  54. Huerta JM, Molina AJ, Chirlaque MD, Yepes P, Moratalla-Navarro F, Moreno V, *et al.* Domain-specific patterns of physical activity and risk of breast cancer sub-types in the MCC-Spain study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 177:749–760. DOI: 10.1007/s10549-019-05358-x
  55. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, *et al.* Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33:369–379. DOI: 10.1007/s10654-018-0368-x
  56. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: What is the evidence? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015; 35:e66–e73. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e66
  57. Ronco AL, De Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, *et al.* Nutrient patterns and risk of breast cancer in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 11:519–524. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843144/>
  58. Dydrow-Bendek D, Zagożdżon P. Total dietary fats, fatty acids, and omega-3/omega-6 ratio as risk factors of breast cancer in the Polish population - A case-control study. *In Vivo.* 2020; 34:423–31. DOI: 10.21873/invivo.11791
  59. Dianatinasab M, Rezaian M, HaghghatNezad E, Bagheri-Hosseinabadi Z, Amanat S, Rezaeian S, *et al.* Dietary patterns and risk of invasive ductal and

- lobular breast carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20:e516–e528. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.03.007
60. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47:204–212. DOI: 10.1093/alcalc/ags011
  61. Beasley JM, Coronado GD, Livaudais J, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Romieu I, *et al*. Alcohol and risk of breast cancer in mexican women. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:863–870. DOI: 10.1007/s10552-010-9513-x
  62. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin*. 2000; 50:156–170. DOI: 10.3322/canjclin.50.3.156
  63. Berg JW. Clinical Implications of Risk Factors for Breast Cancer. *Cancer*. 1983; 15:589–591. DOI: 0.1002/1097-0142(19840201)53:3+<589::aid-cncr2820531302>3.0.co;2-t
  64. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 137:123–130. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.001
  65. Bethea TN, Rosenberg L, Hong CC, Troester MA, Lunetta KL, Bandera EV, *et al*. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Res*. 2015; 17:1–13. DOI: 10.1186/s13058-015-0535-x
  66. Schneyer R, Lerma K. Health outcomes associated with use of hormonal contraception: Breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018; 30:414–8. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000493
  67. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, *et al*. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2016; 55:188–192. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1062538
  68. Stewart LM, Holman CDAJ, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: Is there cause for concern? *Fertil Steril*. 2012; 98:334–340. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.019
  69. Ji J, Zöller B, Giaccia A, Haile R, Sundquist J, Sundquist K. Risk of breast cancer among patients with bioprosthetic or mechanical valve replacement: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 154:369–375. DOI: 10.1007/s10549-015-3607-9
  70. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Lope V, Tusquets I, *et al*. The use of antihypertensive medication and the risk of breast cancer in a case-control study in a Spanish population: The MCC-Spain study. *PLoS ONE*. 2016; 11:1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0159672