



**ESTILOS DE VIDA ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
MAYOR DE MÉDERI, BOGOTÁ.**

**INVESTIGADORA PRINCIPAL
LILIANA ESPERANZA SILVA IGUA MD**

**COINVESTIGADORES
JAIRO DE LA PEÑA VARGAS MD Esp.
WILSON RUBIANO FORERO MD Esp.**

**Asesor
ANGELA MARÍA RUIZ STERNBERG MD, Esp. Msc.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
CENTRO DE INVESTIGACIONES MEDERI**

BOGOTÁ, 11 DE JUNIO DE 2019

**ESTILOS DE VIDA ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
MAYOR DE MÉDERI, BOGOTÁ.**

**INVESTIGADORA PRINCIPAL
LILIANA ESPERANZA SILVA IGUA MD**

**COINVESTIGADORES
JAIRO DE LA PEÑA VARGAS MD Esp.
WILSON RUBIANO FORERO MD Esp.**

**Asesor
ANGELA MARÍA RUIZ STERNBERG MD, Esp. Msc.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ, 11 DE JUNIO DE 2019

Nota de Salvedad

"La Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario y La Universidad CES, no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico, y ético el mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia".

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
AGRADECIMIENTOS	10
DEDICATORIA	11
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	13
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 EPIDEMIOLOGIA	16
2.2 DEFINICIÓN	17
2.2.1 ESTADIOS	18
2.2.2 TIPOS	18
2.3 FACTORES DE RIESGO	19
2.3.1 ESTILOS DE VIDA	19
2.3.1.1 COMPONENTES DE LOS ESTILOS DE VIDA	20
2.3.1.1.1 ACTIVIDAD FÍSICA	21
2.3.1.1.2 DIETA	22
2.3.1.1.3 TRABAJO NOCTURNO	24
2.3.1.1.4 FUMAR	25
2.3.1.1.5 ALCOHOL	26
3. HIPÓTESIS	28
4. OBJETIVOS	29
4.1 OBJETIVO GENERAL	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5. METODOLOGÍA	30

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	30
5.2 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA	30
5.3 POBLACIÓN	31
5.4 DISEÑO MUESTRAL	33
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	35
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	39
5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	39
5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	39
5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN (QUÉ, QUIÉN, CÓMO, CUÁNDO)	41
5.7 PRUEBA PILOTO	42
5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	42
6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	44
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
8. RESULTADOS	46
8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	46
8.2 FACTORES SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN PACIENTE PREMENOPAUSIA.	49
8.3 FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.	50
8.4 FACTORES DIETARIOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.	51
8.5 FACTORES HABITUALES ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.	52
8.6 FACTORES INDIVIDUALES ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.	53
8.7 ANÁLISIS MULTIVARIADO	53
9. DISCUSIÓN	55
10. LIMITACIONES	71
11. CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS	81

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	37
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN	46
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN Y MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL DE LA POBLACION GENERAL PARA INDICE DE MASA CORPORAL	47
TABLA 4. DISTRIBUCION DE LA POBLACIÓN GENERAL SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER	48
TABLA 5. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS DE LA POBLACIÓN	49
TABLA 6. ANALISIS DE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS CON RESPECTO AL DESCENLACE	50
TABLA 7. FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA	51
TABLA 8. FACTORES DIETARIOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA	51
TABLA 9. FACTORES HABITUALES ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA	53
TABLA 10. ANÁLISIS MULTIVARIADO	54

LISTA DE GRÁFICOS Y CUADROS

	Pág.
FIGURA 1. MAPA; INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA A NIVEL MUNDIAL	16
FIGURA 2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	34
FIGURA 3. BOXPLOT DISTRIBUCIÓN VARIABLE MENARQUIA	48
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN VARIABLE MENARQUIA	48
FIGURA 5. BOXPLOT DISTRIBUCIÓN VARIABLE EDAD DE PRIMER HIJO	48
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN VARIABLE EDAD DE PRIMER HIJO	48
DIAGRAMA 1. TIPO DE ESTUDIO	30
DIAGRAMA 2. SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES	32
DIAGRAMA 3. DISEÑO MUESTRAL	35
DIAGRAMA 4. DIAGRAMA DE VARIABLES	36
GRÁFICA 1. FRECUENCIA DE MÉTODO DE DETECCIÓN DE LA LESIÓN	46
GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA EDAD DE LA POBLACIÓN	50
CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA	18

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama muestra aumento en las tasas de presentación a nivel global. En Colombia la incidencia para 2018 se encuentra en 44.1 por 100.000 mujeres (RAE) siendo el segundo cáncer con mayor número de casos nuevos para ese año en el país. (1) Son cada vez más las mujeres premenopáusicas que padecen esta patología, lo que genera gran impacto económico y social. (2)

Métodos: Con el fin de establecer las posibles asociaciones entre el estilo de vida y la enfermedad, se consideró el estudio de casos y controles por sus ventajas sobre otros diseños (3). Se conformó una población de estudio de 330 pacientes menores de 55 años premenopáusicas con patología mamaria, atendidas entre los años 2013 y 2017, quienes bajo criterios de selección conformaron los dos grupos de comparación. Se realizó un análisis retrospectivo inicial de los registros clínicos, y luego la implementación de un instrumento vía telefónica.

Resultados: El análisis multivariado demuestra que las variables; mayor nivel educativo y consumo de alimentos integrales (trigo, arroz, maíz, avena, centeno y cebada, etc.) se asocian de manera inversa a la presencia de la enfermedad. (OR= 0.675 IC del 95%: 0.433,1.053 p=0.048 y OR= 0.579 IC del 95%: 0.339,0.991 p=0.046). Mientras que el consumo de pescado muestra una relación positiva con la misma (OR= 2.560 IC del 95%:1.200,5.460 p=0.015).

Discusión: La asociación entre variables dietarías y la presencia del cáncer de mama en la premenopausia ameritan estudios prospectivos que permitan una mejor caracterización y análisis de esta variable.

Palabras clave: Cáncer de mama, premenopausia, estilos de vida, nivel educativo, dieta.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer shows increase in presentation rates globally. In Colombia, the incidence for 2018 is 44.1 per 100,000 women (ASR), being the second cancer with the highest number of new cases for that year in the country. More and more premenopausal women suffer from this pathology, which generates great economic and social impact.

Methods: In order to establish possible associations between lifestyle and disease, case-control study was considered for its advantages over other designs. A study population of 330 patients under 55 premenopausal with mammary pathology, attended between 2013 and 2017, who under the selection criteria formed the two comparison groups was conformed. An initial retrospective analysis of the clinical records was carried out, followed by the implementation of a telephone instrument.

Results: The multivariate analysis shows that the variables; Higher educational level and consumption of whole foods (wheat, rice, corn, oats, rye and barley, etc.) are inversely associated with the presence of the disease. (OR = 0.675 95% CI: 0.433.1.053 p = 0.048 and OR = 0.579 95% CI: 0.339.0.991 p = 0.046). While fish consumption shows a positive relationship with it (OR = 2,560 95% CI: 1,200.5,460 p = 0.015).

Discussion: The association between dietary variables and the presence of breast cancer in premenopausal women must be prospective studies that allow a better characterization and analysis of this variable.

Key Words: Breast cancer, premenopausal, lifestyles, educational levels, diet.

AGRADECIMIENTOS

A el Hospital Universitario Mayor Mederi, por permitir la realización de este estudio en su institución.

A la Dra. Ángela María Ruiz Sternberg, por el acompañamiento durante todo el proceso y sus valiosos aportes.

Al los Dres. Jairo De la Peña Vargas y Wilson Rubiano Forero, por sus conocimientos y apoyo desde el inicio de esta investigación.

Al profesor Milcíades Ibáñez por toda su colaboración en el análisis estadístico y sus grandes aportes a mi entendimiento en este tipo de estudios.

A los Dres. Giovanni Rodríguez y José Alejandro Daza, del CIMED por suministrar todos los medios posibles para la realización de este trabajo de investigación.

A el Dr. Carlos Trillos, por su paciencia, apoyo y ayuda en este proceso.

A las enfermeras; Sandra Mayerli Prieto Martínez, Ingrid Lorena Pulido Vanegas y Ana Julieth Palacios Bejarano por haber participado como entrevistadoras, en el proceso de recolección de los datos y por la calidad de la información recolectada.

LESI

DEDICATORIA

A mi preciosa Rosita, por ser inspiración en este proyecto, su fortaleza y espíritu de vida me acompañan en todo momento.

A mi padre, el roble en el cual me soporto, su ejemplo de vida ha sido siempre una razón para continuar mi crecimiento intelectual y académico, gracias por creer en mis posibilidades y por su amor infinito.

A mi madre, quien me transmitió valores esenciales de honestidad y verdad, su formación me hizo la mujer que hoy día soy.

A mi hijo Alen, el regalo más hermoso del cosmos infinito, siempre serás mi razón número uno en cada proyecto.

A mi compañero de vida Mauricio, el hombre que me hace feliz, mi "partner in crime", sin su apoyo no lo hubiera logrado.

A los docentes quienes me brindaron los mejores conocimientos y aportaron a mi formación profesional y personal.

LESI

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La patología maligna de mama es considerada hoy en día un problema de salud pública a nivel mundial. Con un número creciente de nuevos casos y un difícil control de su mortalidad; las estadísticas reportan un aumento global de la incidencia, pero disminución de la mortalidad, únicamente para países desarrollados, lo que contrasta con el aumento de la mortalidad en países del tercer mundo.

Los datos arrojados por la Agencia Internacional para la investigación del cáncer de la OMS (IARC por sus siglas en inglés) demuestran una tendencia de aumento en la incidencia de cáncer de mama a nivel global. En Francia la incidencia pasó de 82 a 90 (rata estandarizada por edad por 100.000 mujeres) entre el 2000 y el 2010, mientras que Colombia pasa de 42 a 50 entre los mismos años. Se considera el segundo cáncer más común, el más frecuente en mujeres, con 1.67 millones de casos nuevos reportados para el 2012. Es la quinta causa de muerte a nivel mundial en general, la primera causa de muerte femenina por cáncer en países en vías de desarrollo y la segunda para países del primer mundo. (4)

En las últimas décadas se han observado cambios sustanciales en la historia natural de la enfermedad. La aparición de lesiones a edades tempranas y el ascenso de su incidencia, llaman cada vez más la atención de la comunidad científica.

A nivel mundial alrededor del 1% de la carga de la enfermedad en mujeres está relacionada con esta enfermedad, que varía entre el 3,2% en países ricos a 0,4% en países pobres. Los años de vida saludable (AVISA) que se pierden por causa de esta patología ascienden a 615.000, de los cuales el 91% corresponden a años perdidos por muerte prematura y 9% a años vividos con discapacidad. Mientras que en países desarrollados como Canadá y Estados Unidos se pierden 673.000, pero el 71% se debe a muertes prematuras y 29% a discapacidad. Lo que se explica por un notable aumento en la supervivencia de las mujeres que padecen esta patología en los países del norte del continente.(5)

En Colombia es el cáncer más frecuente en la población femenina y su mortalidad tiende al aumento. Aproximadamente 8.686 casos nuevos son detectados anualmente, mueren 2.649 mujeres por esta causa, la tasa de mortalidad pasó de 6.69 por 100.000 mujeres en el año 1998 a 10.97 en el 2014. Prevalencia estimada de 32.6, incidencia de 23.4 y mortalidad 13.4 por cada 100.000 mujeres, pasó de ser el quinto cáncer en frecuencia al segundo en los últimos 20 años. Es el cáncer de mayor impacto en la salud femenina en el país. (6, 7)

Existen, según la literatura, diversos factores relacionados con el desarrollo de la patología, desde los factores genéticos, hormonales y reproductivos, hasta factores sociodemográficos han sido ampliamente estudiados como parte de la génesis de la enfermedad.

En los últimos años se ha documentado la importancia del entorno social en el desarrollo del cáncer de seno, así como las variaciones en la incidencia en diferentes entornos

geográficos. Estudios sobre migrantes de países asiáticos a Estados Unidos de América, o de mujeres polacas a Australia sugieren sólidamente que es menor el componente genético que el ambiental como determinante para el desarrollo de la enfermedad.(8, 9) Es así como el conocimiento de los factores relacionados con el estilo de vida se hace necesario.

La transición que ha experimentado la mujer en el último siglo merece ser tenida en cuenta dentro del análisis de la historia natural de la enfermedad. La inclusión social y el nuevo rol productivo han generado sin duda cambios en hábitos, tendencias, decisiones y estilos de vida que han ido paralelo al aumento del número de casos y el cambio en la presentación clínica de la patología, características que no son ajenas a la población femenina colombiana. (10)

Determinar aquellos factores asumidos de manera individual que podrían estar asociados a la presencia de la enfermedad; identificar cuáles pueden ser susceptibles de modificación, justificar objetivamente la implementación de programas de vida saludable que se puedan establecerse en los grupos de mujeres con mayor riesgo para la enfermedad, generar medidas preventivas puntuales en el desarrollo de la patología y su detección temprana. La modificación de estos factores también se relaciona con el mejor pronóstico en las sobrevivientes, lo que les da un valor fundamental en el control de esta enfermedad. (11, 12)

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

A nivel mundial, el cáncer de seno se convierte en una de las enfermedades de mayor impacto en la población femenina y nuestro entorno no es ajeno a esta realidad.

El origen multicausal de esta patología le da una connotación compleja desde su entendimiento, la asociación a factores descritos clásicamente muestra diferencias socioculturales y étnicas que dejan entrever la clara necesidad de investigación en ámbitos medioambientales para cada región.

Se hace evidente la necesidad de estudios que puedan acercarnos a la comprensión de las posibles razones que han derivado en el aumento en su incidencia y que nos permitan dilucidar causas asociadas a su aparición. A partir de ese entendimiento, proponer medidas que impacten en el control y la disminución de la mortalidad por esta enfermedad.

Existen factores asociados a la presencia de la enfermedad ampliamente conocidos, el simple hecho de ser mujer es un factor de riesgo. La edad, sin dejar de lado el aumento que se ha observado de casos a edades más tempranas, es sin duda uno de los factores de riesgo más importantes, los factores genéticos como la mutación hereditaria de los genes BRCA1 y BRCA2, los factores reproductivos como edad de la menarquia, número de partos, lactancia materna, y los antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad, han sido factores con asociación clásicamente conocida. Estos factores también fueron analizados como parte de este estudio.

Durante las dos últimas décadas numerosas investigaciones han estudiado el posible papel de los factores relacionados con el estilo de vida. Siendo estos, aquellos relacionados con las preferencias individuales, que enmarcan un conjunto de

comportamientos individuales o colectivos, saludables o nocivos y que satisfacen necesidades, haciendo parte del desarrollo personal. (13)

Existe una fuerte evidencia de que factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, la inactividad física, el consumo de alcohol, la obesidad, la dieta tienen asociación con la presencia de cáncer de seno. (8, 12)

Es por esta razón que surge la necesidad de conocer acerca de factores asociados que puedan tener una mayor participación en la génesis de la enfermedad. Algunos de estos factores son susceptibles de ser modificados, para analizar su comportamiento deben ser evaluados en un contexto sociocultural ya que muchos de ellos dependerán del entorno biopsicosocial. Es necesario generar conocimiento en el ámbito de nuestro contexto social, cultural y ambiental.

Como ya se mencionó durante los últimos años, se ha venido observado una tendencia hacia la aparición de la enfermedad a menor edad, de ser una patología excepcional en mujeres no ancianas, ha pasado a un aumento en el número de casos en mujeres antes del periodo fisiológico de la menopausia.

Es este grupo de mujeres las que hacen parte del foco de nuestro trabajo de investigación.

En Colombia los resultados a las políticas establecidas no muestran una disminución importante en los indicadores de mortalidad e incidencia. A pesar de las medidas establecidas, tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de seno en Colombia han mostrado una tendencia al aumento en los últimos años. (10)

Se requiere estimar la relación de los factores asociados con la presencia de esta patología para lograr un entendimiento causal del evidente aumento en la cifra de incidencia y mortalidad por esta enfermedad, en el país.

El diagnóstico de cáncer de mama en Colombia se realiza en el 81.3% de los casos cuando la mujer ya ha presentado algún síntoma, son inicialmente diagnosticadas en la consulta médica general o en algunos casos en consulta especialista de ginecología. Luego las pacientes son remitidas, posterior a la complementación de estudios diagnósticos iniciales, a hospitales de cuarto nivel de complejidad, y en general a instituciones que cuentan con grupo de especialistas en patología de mama. En estas instituciones se realizan los estudios complementarios, el tratamiento de las lesiones diagnosticadas, se establece el seguimiento y la rehabilitación que la paciente deberá continuar. (6)

El hospital Universitario Mayor de Mederi es una institución de cuarto nivel de complejidad, cuenta con profesionales idóneos en el manejo de esta patología desde hace varios años. Su casuística es amplia siendo uno de los hospitales de referencia para el manejo de patología en esta zona del país. Cuenta con la población universal de mujeres que consultan al grupo de seno de la institución y con el acompañamiento de especialistas con una amplia experiencia en el manejo de patología mamaria.

El interés de esta investigación no es otro que el de encaminar la experiencia de grandes profesionales en la medicina en el aprovechamiento de la casuística y la generación de conocimiento. Deberá ser aprovechado el gran interés por parte del grupo de seno en continuar una línea de investigación clínica en patología de mama.

Hay que dar vida a los datos, que son un tesoro resguardado en una institución de infinita proyección investigativa.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1.3.1 PRINCIPAL:

¿Cuáles son los factores relacionados con el estilo de vida, que se asocian a la presencia de cáncer de seno en las mujeres premenopáusicas menores de 55 años en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá?

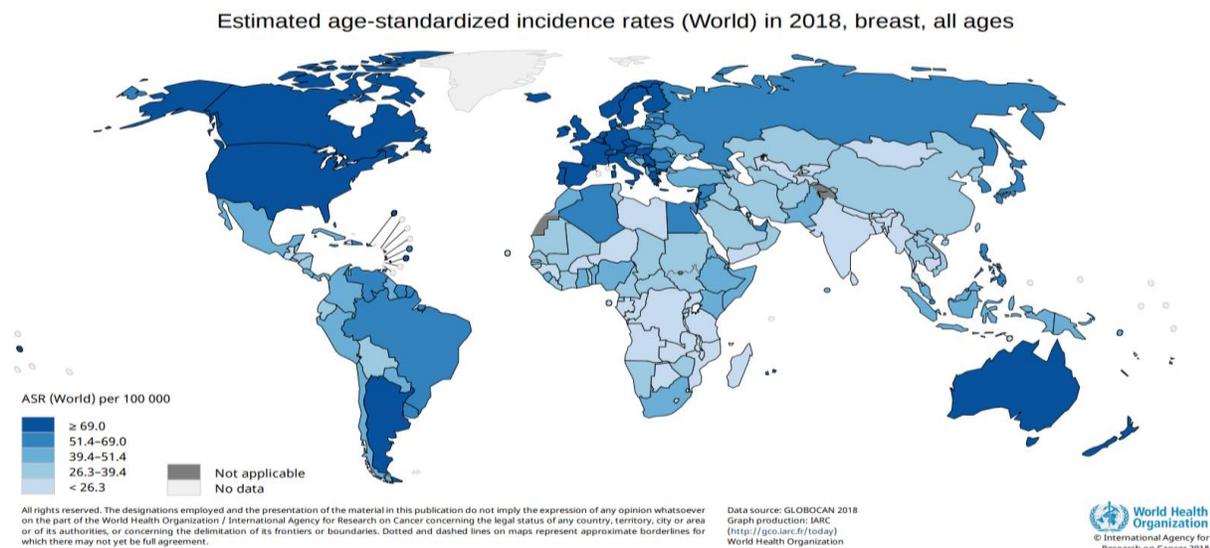
2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama es la segunda causa más común de cáncer en el mundo y por mucho el cáncer más frecuente en mujeres, tanto para las regiones más desarrolladas como para las menos desarrolladas. Se estiman 1.67 millones de casos nuevos al año, ligeramente mayor número de casos en países menos desarrollados, con tasas de incidencia que van desde 27 por 100.000 en África medial hasta 92 por 100.000 en Norte América. (4)

El comportamiento demográfico de la enfermedad varía en las diferentes regiones del planeta. En general es más evidente la incidencia en países con programas de detección temprana de amplia divulgación, pero en general la mayoría de los países tienen un creciente número de casos. (14)

Es la quinta causa de muerte de todos los cánceres y la causa más común de muerte por cáncer en regiones poco desarrolladas. Para el 2012 se consideró la segunda causa de muerte en las regiones más desarrolladas del mundo, luego del cáncer de pulmón. Los índices de mortalidad entre regiones son diferentes a los de incidencia, hay mayor probabilidad de sobrevivir en regiones desarrolladas con alta incidencia; 6 por 100.000, que contrasta con 20 por 100.000 en África occidental (1).



Mapa 1. Incidencia de cáncer de mama a nivel mundial.

International Agency For Research on Cancer. World Health Organization, Globocan cancer today, 2018. (15)

En un estudio de edad-periodo-cohorte realizado por los doctores Hernández, Herrán, para determinar las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá entre los años 1981 y 2000, se pudo establecer que el riesgo de muerte por cáncer de mama disminuyó 25% para Bogotá y aumento 40% en el resto del país; los autores

consideran que la disminución del riesgo puede estar asociada a cambios generacionales en factores protectores al inicio de la vida. El aumento del riesgo en el resto del país podría explicarse por el la urbanización y la disminución de las tasas de fecundidad. Sin embargo, consideran que estos factores no han sido suficientemente estudiados. Existe la necesidad de continuar con este tipo de estudios para observar permanentemente la tendencia de esta enfermedad. (10)

2.2 DEFINICIÓN

El cáncer de mama consiste en la división y proliferación acelerada e incontrolada de las células que conforman la estructura y funcionalidad de la glándula. Estas células pueden originarse de los conductos lactíferos (cánceres ductales) o de las células que conforman los lobulillos, encargadas de la producción láctea (cánceres lobulillares), que han aumentado incontrolablemente su capacidad para dividirse, estas no poseen capacidad funcional y su proliferación genera tumores que al crecer requieren a su vez de vasos sanguíneos que los nutran, generando angiogénesis asociada. Dichas células tienen la capacidad de migrar por vía sanguínea o linfática a otras partes del cuerpo, adherirse a diferentes tejidos y generar siembras nuevas, lo que se denomina metástasis. (16)

Las hormonas controlan el crecimiento del epitelio mamario y regulan la rapidez de la división de los blastos, es decir las células precursoras. El conocimiento actual de los mecanismos de diferenciación de la glándula concluye que los estrógenos y progestágenos juegan un papel importante en la carcinogénesis de la mama, lo que explicaría el que esta patología se presente con mayor frecuencia en mujer que en hombres. (17)

El estímulo hormonal en las células de los conductos mamarios favorece la proliferación de atípias y por ende aumenta el riesgo de neoplasia maligna. Un mayor tiempo de estímulo hormonal, conducirá a maximizar la actividad mitótica del epitelio mamario en la fase folicular del ciclo, en este momento, los estrógenos tienen su máximo efecto proliferativo, en tanto la progesterona actúa inhibiendo la proliferación. Cualquier causa de aumento en niveles de estrógenos, tendrá como consecuencia la pérdida de capacidad de la progesterona de frenar esta proliferación. El tejido que prolifera, en algún momento pierde su capacidad normal de apoptosis conduciendo a la formación de tejido neoplásico maligno. Los carcinomas de mama pueden presentarse a casi cualquier edad de la vida, con mayor frecuencia a mayor edad, son menos frecuentes los casos de mujeres menores de 40 años y muy raros en menores de 30, aunque ha habido un incremento a en la frecuencia a estas edades en los últimos años. (18)

Con el fin de caracterizar las lesiones se divide la mama en cuatro cuadrantes y la región retroareolar; siendo el cuadrante superior externo en el que se presentan el 55% de las lesiones, seguido por el cuadrante superior interno y la región retroareolar ambos con el 15%, en el cuadrante inferior externo se ubican el 10% y, por último, el cuadrante inferior interno con el 5% del total de las lesiones. La enfermedad se puede propagar si las células cancerosas alcanzan el torrente sanguíneo o los vasos del sistema linfáticos siguiendo su drenaje habitual, cuando la diseminación ocurre por vía linfática se ubica inicialmente en los ganglios axilares, ganglios supraclaviculares e infraclaviculares y ganglios linfáticos torácicos. (19)

2.2.1 Estadios del cáncer de mama:

Estadio 0: Las células cancerosas no presentan carácter invasivo y están localizadas únicamente en el interior de los conductos mamarios o de los lobulillos; *cáncer in situ*

Estadio 1: La lesión inicial se concreta en un nódulo, bulto o masa menor a 2 cm de diámetro, si que permaneciendo en el interior de la glándula.

Estadio 2: Pueda que el tumor no haya aumentado de tamaño, pero se extienda a ganglios (generalmente axilares) o, el nódulo ha crecido, sin sobrepasar los 5 cm, con una probabilidad del 50% de extensión ganglionar.

Estadio 3: El nódulo no ha alcanzado aun los 5 cm, pero ya se ha extendido a ganglios, o el tumor crece más allá de los 5 cm y se extiende a los tejidos cercanos a la glándula mamaria.

Estadio 4: Las células cancerosas se han extendido a otros tejidos y órganos del cuerpo, proliferando también en alguno de ellos (metástasis). (20)

2.2.2 Tipos de cáncer de mama.

Según el grado de invasión del tumor
<ul style="list-style-type: none"> • In situ. Se localiza al interior de la glándula • Infiltrante. Invade la grasa que rodea el conducto y/o lobulillo, las células pueden migrar por vasos sanguíneos o linfáticos de la mama.
Según el lugar donde se origina el tumor y las células que lo conforman
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ductal 40-75% de frecuencia • Lobulillar 5-15% de frecuencia • Tubular 1-4% de frecuencia • Mucinoso 5% de frecuencia • Medular 2-5% de frecuencia • Papilar 1% de frecuencia • Metaplásico ≤ 1% de frecuencia
Según las características biológicas y genéticas de las células; el estado de los receptores hormonales y presencia del receptor HER2.
<ul style="list-style-type: none"> • Base-epitelial. Se caracteriza por la ausencia del receptor de estrógenos (RE) y HER negativo. • HER2 positivo. Se caracteriza por una elevada expresión del receptor HER2 • Luminal A. Se caracteriza por elevada expresión de RE. • Luminal B y C. Expresión baja a moderada de genes específicos, incluyendo los grupos de RE.
Según el grado de diferenciación tumoral
<ul style="list-style-type: none"> • Grado I (bien diferenciado) Sobrevida del 86% a 5 años. • Grado II (moderadamente diferenciado) Sobrevida del 70% a 5 años. • Grado III (pobrementemente diferenciado) Sobrevida del 57% a 5 años.

Cuadro 1. Cáncer de mama; características anatomopatológicas (21)

Existe una incidencia creciente de esta enfermedad a nivel mundial, con aumento en la mortalidad para países de bajos ingresos. Los factores asociados se describen a continuación, pueden contribuir en parte a la explicación causal, sin embargo, faltan datos que relacionen los factores etiológicos con un mayor número de casos en los países en desarrollo. Existe una incidencia elevada en las regiones más desarrolladas del mundo, en las poblaciones urbanas y en mujeres caucásicas, zonas que cuentan con programas masivos de detección, lo cual impacta en la mortalidad ya que la detección temprana continúa siendo la estrategia de mayor impacto en la prevención, tratamiento y mejor pronóstico. La incidencia del cáncer de mama varía ampliamente dentro de las regiones y países, probablemente debido a las diferencias en la composición racial y étnica, los recursos en salud y los patrones de estilos de vida. (22)

2.3 FACTORES DE RIESGO

Desde el modelo higienista preventivo que conceptualiza la salud – enfermedad como un proceso continuo y multicausal, se inicia la aplicación de medidas preventivas partiendo del conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Más adelante el modelo epidemiológico tradicional que nació con la perspectiva del análisis poblacional de la enfermedad, considera que el agente causal se encuentra en las condiciones biológico-sociales y su modo de acción es multicausal. Este utiliza un modelo probabilístico de estimación de riesgo de enfermedad. Estimar la probabilidad de que un individuo sano pueda desarrollar en el futuro cáncer de seno requiere del desarrollo de modelos de predicción fiables y precisos, que puedan guiar políticas en salud y decisiones individuales. Los modelos desarrollados para el cáncer de seno contienen factores de riesgo no modificables como la edad, predisposición genética que explica menos del 10% de los casos (genes BRCA1 y BRCA2, síndrome Li-Fraumeni por mutación del p53), el prolongado influjo estrogénico (menarquia temprana y menopausia tardía). Otros modificables como la paridad, la edad del primer embarazo, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal, el uso de hormonas exógenas y la actividad física y la dieta, son entre otros de particular interés en la consideración de cómo disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad. (23) En una revisión sistemática de los modelos de predicción para esta patología, sugieren continuar con estudios para identificar nuevos factores de riesgo que posean un alto riesgo relativo asociado con el fin de mejorar la capacidad de predicción más allá de la obtenida con los factores utilizados en la actualidad. (24)

2.3.1 ESTILO DE VIDA

Este concepto tiene sus orígenes a finales del siglo XIX. Los primeros aportes al estudio de este fueron hechos por filósofos y sociólogos, entre ellos Karl Marx y Max Weber, quienes ofrecieron una visión sociológica del término

El estilo de vida se le ha adoptado para denominar el conjunto de comportamientos que desarrollan las personas de manera individual o en conjunto, con los cuales satisfacen necesidades y buscan un desarrollo personal, expresados en todos los ámbitos de comportamiento. (25)

Este se ve influenciado por tres tipos de factores. El primero es el carácter individual, lo conforman las características genéticas, la capacidad intelectual, las tendencias cognitivas, el comportamiento, la capacidad intelectual. En síntesis; los rasgos biológicos, psicológicos y sociales, que hacen particular a cada ser humano.

El segundo incluye factores sociales, económicos y culturales, como son el nivel educativo, las redes de apoyo social. Y el tercero lo conforma el microsistema en el que se desenvuelve el ser humano. Aspectos como el clima, la polución, la industrialización, el acceso a recursos de salud, el urbanismo entre otros, hacen parte de dicho entorno.

Para fines de esta investigación, se comentarán los principales componentes que servirán de marco teórico para las variables relacionadas con los estilos de vida que se utilizarán en el presente estudio. (26)

2.3.1.1 Componentes de Los Estilos de Vida.

Junto con el control de las enfermedades infecciosas y la mejoría en las condiciones de vida, se ha producido un aumento progresivo de las enfermedades crónicas no infecciosas como lo es la enfermedad neoplásica. Es así como las causas principales de los problemas de salud se han desplazado paulatinamente desde los procesos infecciosos a los factores ambientales y a los estilos de vida en los individuos. Cobra importancia el debate entre los estilos de vida y el impacto sobre la salud.

Muchos consideran que el impacto del estilo de vida propio de los países occidentales podría considerarse como factor de riesgo para la salud. El consumo de cigarrillo y alcohol, las dietas ricas en grasas y el sedentarismo, son algunos ejemplos de comportamientos nocivos o de riesgo.

Es así como existe un interés por la generación de estilos de vida saludable en el ámbito de la salud pública dado que las enfermedades crónicas, constituyen el problema central del sistema sanitario.

A partir de la 31 sesión del comité regional de la OMS, los programas de promoción de los estilos de vida saludables adoptan una forma de divulgación social. De manera conjunta surgen modelos que tratan de explicar los estilos de vida a partir de los factores psicosociales, algunos de los cuales tratan de explicar el comportamiento saludable.(12)

La mayoría de los autores definen los estilos de vida saludable como un conjunto de patrones conductuales benéficos para la salud, y aunque estos patrones terminan siendo el resultado de una decisión individual, existe controversia acerca del carácter voluntario o involuntario de dicha conducta.

Existe influencia de variables psicosociales en la adquisición y mantenimiento de estos estilos de vida.

Las cuatro variables clásicas que mencionan estilos de vida saludable son; consumo de alcohol, consumo de tabaco, hábitos alimenticios y actividad física.

La actividad laboral también hace parte importante de la vida, influye el ámbito psicosocial y temporal en el individuo, debe considerarse entre los factores relacionados.

Y, por último, dentro de lo que denominaremos desde ahora; factores relacionados al estilo de vida, se consideran las actividades de ocio y esparcimiento como una más de las variables fundamentales en el establecimiento de patrones y conductas particulares del individuo. (26)

2.3.1.1.1 Actividad Física

La actividad física regular es esencial para mantener la condición física y cardiovascular, la disminución y el control del peso. Un estilo de vida sedentario se asocia con mayor riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas como el cáncer de colon y seno.

Una revisión sistemática realizada para emitir las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) como estrategias para la disminución del riesgo cardiovascular, consideran que un estilo de vida físicamente activo puede disminuir el riesgo cardiovascular, así como optimizar la pérdida de peso y el mantenimiento de este si se realiza. La AHA recomienda una actividad física de 30 minutos continuos la mayoría de los días de la semana, pudiéndose obtener mayor beneficio si la actividad física excede esta recomendación mínima. (11)

Sin embargo, no es fácil que las personas lleguen a estos objetivos, pero debe continuarse el fomento de comportamientos que no solo faciliten el logro, sino que además se mantengan estas metas con el tiempo.

La investigación epidemiológica sigue confiando en una fuerte asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama.(27)

Los resultados de los análisis de 34 estudios publicados entre 1989 y 2001 indican que las mujeres inactivas de 15 a 44 años tenían un aumento del 25% en el riesgo de cáncer de mama (RR, 1,25; IC 95%, 1,20-1,30) y las mujeres inactivas de 45 a 69 años tuvieron un 34% de aumento en el riesgo de cáncer de mama (RR, 1,34; IC 95% 1,29-1,39). Para ambos grupos de edad, el aumento en el riesgo de las mujeres inactivas en relación con las que estaban insuficientemente activos fue del 13% (RR, 1,13; IC 95%: 1,04-1,22). (28)

Monninkhof et al. realizaron una revisión sistemática de 19 estudios de cohortes y 29 estudios de casos y controles publicados entre 1994 y principios de 2006, concluyendo que la evidencia de que la actividad física redujo el riesgo de cáncer de mama entre mujeres posmenopáusicas fue fuerte, con reducciones de riesgo de 20% a 80%. Esta reducción del 20% al 80% es bastante vaga ya que representa las reducciones de riesgo en varios estudios que han hecho comparaciones entre niveles muy diferentes de exposición a la actividad física. Sin embargo, se consideró que la evidencia para las mujeres premenopáusicas era más débil. La dificultad en la medición para este factor radica en la imposibilidad de tener un patrón de comparación estandarizado.

Considerando las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud y revisiones sistemáticas que evaluaron el riesgo de cáncer de mama asociado con la inactividad, se consideró, en general que la evidencia es convincente en concluir que la actividad física, siendo este componente un comportamiento modificable dentro de los relacionados con el estilo de vida, presenta un efecto dosis-respuesta en la mayoría de los estudios.

Con respecto a la duración de tiempo dedicado a cada episodio de actividad y la intensidad de la actividad, parece que se necesitan 30 a 60 minutos por día de actividad de intensidad moderada o vigorosa para disminuir el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia; la actividad hecha durante la juventud parece más importante que la actividad posterior. (12)

Aún sigue sin confirmarse si la actividad física tiene mayor influencia en los cánceres de mama con receptores de estrógenos o de progesterona negativos, o afecta a los receptores negativos y los positivos. Los estudios han establecido que los niveles bajos de hormonas sexuales probablemente explican un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres físicamente activas.

En general, la evidencia con respecto a la actividad física y el riesgo de cáncer de seno expone la importancia de que las mujeres jóvenes adopten un estilo de vida físicamente activo y que se mantenga a lo largo de la vida. (29)

2.3.1.1.2 Dieta

Es reconocido el papel importante de la dieta en la presencia de cáncer de seno, sin embargo, los estudios no cuentan aún con datos muy consistentes.

Numerosos estudios también muestran un impacto de dietas y nutrientes específicos como ácidos grasos, carbohidratos, vitaminas B, D, carotenoides, fitoestrógenos y fibra sobre el riesgo de cáncer de mama, y la evidencia apoya una base mecanicista para la influencia de nutrientes específicos. Sin embargo, estos estudios están plagados de resultados contradictorios.

La variación de los resultados podría explicarse por el entorno ambiental donde se desarrollan estudios, ya que la dieta es un factor esencial del estilo de vida, que depende en gran medida del entorno ambiental y cultural propio de cada población.

Existe en la literatura un número amplio de estudios en torno al papel de la dieta dentro de la aparición de la enfermedad, cada uno con diferentes caracterizaciones, pero siempre con un mismo objetivo; determinar cuál es la carga en la génesis del cáncer de seno que tiene la dieta.

Los factores de riesgo actualmente aceptados, que están directamente relacionados con la dieta, son un mayor peso corporal y el consumo de alcohol. El aumento de peso en la edad adulta se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere que el aumento de peso antes y alrededor de la menopausia puede ser determinante para el desarrollo del cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas. (30, 31)

Un estudio realizado en una población alemana tuvo como objetivo determinar la influencia de los factores dietéticos en el riesgo de cáncer de seno entre mujeres menores de 50 años. Se trató de un estudio de casos y controles que incluyó 706 casos y 1.381 controles. Se aplicó un cuestionario indagando acerca de factores de riesgo y un subgrupo de 355 casos y 838 controles completó un cuestionario de frecuencia de alimentos.

El riesgo de cáncer de seno estuvo inversamente asociado con el consumo de vegetales con un OR 0,64 (IC 95% 0,43-0,96), para el cuarto cuartil de la ingesta de vegetales en comparación con el primer cuartil. El riesgo de cáncer de mama aumentó con un mayor consumo de carne roja. Las mujeres con el nivel de consumo más alto tuvieron un 85% de riesgo en comparación con el cuartil más bajo (IC 95% 1,23-2,78). Cuando sólo se consideraron mujeres premenopáusicas, el efecto protector de la ingesta de vegetales y la asociación positiva con la ingesta de carne roja eran aún más fuertes, especialmente

el efecto positivo de la carne roja. Los resultados de este estudio concuerdan con las recomendaciones internacionales para una dieta preventiva del cáncer de mama que sugieren el efecto favorable de una dieta alta en verduras y baja en carne roja. (32)

Estudios de casos y controles realizados en la región latinoamericana, en mujeres uruguayas, donde se incluyeron 365 casos de mujeres diagnosticadas histológicamente con cáncer de seno y 397 controles sin la enfermedad que fueron sometidas a un cuestionario acerca de productos alimentarios propios de su región, dirigidos para determinar si la ingesta elevada de Fitoestrógenos (estrógenos libres no esteroides originados en las plantas) estaba asociada a una reducción del riesgo para presentar la enfermedad. Los resultados permitieron demostrar que los grupos de alimentos con elevado contenido de Fitoestrógenos (vegetales, cereales, frutas, leguminosas, tubérculos y fibra dietaria) se asociaron a reducciones significativas del riesgo. Un OR 0.53 (IC 95% 0.30-0.73) para verduras, OR 0.70 (IC 95% 0.45 – 1.09) para frutas, OR 0.47 (IC 95% 0.35 – 0.81) para leguminosas y OR 0.29 (IC 95% 0.19 - 0.46) para fibra. (33, 34)

Otro estudio desarrollado en los Estados Unidos reconoce y resalta la importancia de las exposiciones en edades tempranas y el riesgo de cáncer de mama. Al evaluar la dieta adolescente se evidenció que dietas ricas en fibras, vegetales, proteínas, grasa vegetal, y nueces se comportaban como factor protector para la enfermedad; OR: 0.66 (0.55-0.78 IC: (95%) para fibra, OR 0.80 (0.68-0.95 IC 95%) para proteína vegetal, OR: 0.74 (0.63-0.87 IC 95%) para grasa vegetal, OR 0.76 (0.61-0.95) para nueces. (35)

En un estudio de seguimiento con índice de 695.036 persona-año de 90.655 mujeres, 714 fueron diagnosticadas con carcinoma invasor de seno, se observó un OR de 1,79 (IC 95% 1,21- 2,64) para los individuos en el décimo decil respecto a los del primer decil. Las ingestas de grasas saturadas y grasas monoinsaturadas, principales componentes de la grasa animal se asociaron positivamente con el riesgo de cáncer de seno. La ingesta de grasas poliinsaturadas, grasas trans-insaturadas, ácidos grasos de cadena larga-3 y colesterol no estaban relacionadas con el riesgo de cáncer de seno. La carne roja y los productos lácteos altos en grasa (leche entera, crema, helado, mantequilla, queso crema y queso), principales contribuyentes de grasa animal fueron positivamente asociados con Riesgo de cáncer de seno. El consumo de grasa láctea per se no fue estadísticamente significativamente en asociación positiva con el cáncer de mama; OR 1,14 (IC 95% 0,90 - 1,45), para las mujeres en el quintil más alto en comparación con los menores. (36)

2.3.1.1.3 Trabajo Nocturno

En el 2007, un grupo de expertos de la IARC, basados en evidencia animal, clasificó al trabajo realizado por turnos nocturnos como una posible causa de cáncer de seno (grupo 2A). Desde entonces numerosos estudios se han dedicado a establecer dicha asociación en seres humanos. (37)

Una revisión sistemática de 13 estudios; casos y controles y de cohorte, analizó la asociación de este factor y la presencia de la enfermedad. En el análisis combinado de todos los estudios, consideró que el trabajo nocturno se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de seno (RR, 1,20, IC 95% 1,08-1,33).

Diferentes estudios de mayor calidad mostraron un hallazgo similar con un RR combinado de 1,40 (IC 95% 1,13-1,73). Tanto los estudios de casos y controles OR, 1,32 (IC 95% 1,17-1,50) como los estudios de cohorte (RR, 1,08, IC 95% 0,97-1,21) mostraron una asociación positiva entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de seno. (38)

Entre las posibles explicaciones de que el trabajo nocturno esté implicado en la génesis de este tipo de cáncer, está la interrupción del ritmo circadiano. (39)

En un gran estudio de casos y controles se examinó el papel del trabajo nocturno, en Francia entre 2005 y 2008. En este se consideró el historial ocupacional de la vida incluyendo los horarios de trabajo de cada período de trabajo nocturno, con una muestra de 1.232 casos de cáncer de mama y 1.317 de controles de la población. Trece por ciento de los casos y el 11% de los controles habían trabajado en turnos nocturnos (OR 1,27 [IC 95% 0,99-1,64]). Las proporciones de probabilidades fueron de 1,35 [IC 95% 1,01-1,80] en las mujeres que trabajaron en turnos nocturnos, 1,40 [IC 95% 1,01-1,92] en las mujeres que habían trabajado por la noche durante 4,5 o más años, y 1,43 [IC 95% 1,01-2,03] en las que trabajaban menos de tres noches por semana en promedio.

En las mujeres empleadas el OR del trabajo nocturno por más de 4 años antes de su primer embarazo a término, fue de 1,95 [IC 95% 1,13-3,35] Un período en el que las células de las glándulas mamarias no están completamente diferenciadas y posiblemente sean más susceptibles a los efectos de la interrupción circadiana. Este estudio apoya la hipótesis de que el trabajo nocturno desempeña un papel en el cáncer de mama, particularmente en las mujeres que comenzaron a trabajar por la noche antes del primer embarazo a término. (40)

Una cohorte de 49.402 enfermeras noruegas, de las cuales 699 eran casos vivos diagnosticados entre 1990-2007 y 895 correspondía a los controles, libres de cáncer en el momento del muestreo, fueron entrevistadas sobre antecedentes laborales y factores de riesgo potenciales. No se encontró aumento de riesgo después de una larga duración de trabajo por enfermeras que trabajan ≥ 3 turnos nocturnos por mes.

Sin embargo, se observaron riesgos pequeños y no significativamente más elevados (OR 1,1), ≥ 12 años en los horarios incluidos el trabajo nocturno (OR 1,3), $\geq 1,007$ turnos nocturnos durante la vida (OR 1,2), y un promedio de por vida de ≥ 4 turnos nocturnos por mes (OR 1,2). Se observaron aumentos significativamente mayores en las enfermeras que trabajaron ≥ 5 años con ≥ 6 turnos nocturnos consecutivos (OR 1,8, IC 95% 1,1-2,8). Los resultados sugieren que el riesgo puede estar relacionado con el tiempo de exposición al trabajo nocturno. (41)

Una revisión sistemática con el objetivo de resumir la evidencia de las asociaciones entre los diferentes aspectos del trabajo nocturno y el cáncer de seno femenino mediante un enfoque de metanálisis dosis-respuesta, analizó sistemáticamente todos los estudios de cohorte y de casos y controles publicados en inglés en MEDLINE, Embase, PSYCInfo, APC Journal Club y Global Health, desde enero de 1971 hasta mayo de 2013. Consideraron medidas de efecto (RR, OR; Hazard ratio, HR) de estudios individuales para generar resultados agrupados utilizando enfoques de metanálisis.

Se incluyeron diez estudios en el metanálisis. Se consideró un riesgo relativo ajustado agrupado para la asociación entre "alguna vez expuesto al trabajo nocturno" y el cáncer de seno de 1,19 [IC 95% 1,05-1,35]. Otros metaanálisis sobre la relación dosis-respuesta mostraron que cada aumento de 5 años de exposición al trabajo nocturno aumentaría el riesgo de cáncer de seno en mujeres en un 3% (RR combinado 1,03; IC 95%: 1,01-1,05).

Esta revisión también sugirió que un aumento en los turnos de 500 noches resultaría en un aumento del 13% (RR 1,13, IC 95% 1,07-1,21) en el riesgo de cáncer seno. Esta revisión sistemática actualizó la evidencia de que existe una relación dosis-respuesta positiva y que es probable que se presente para el cáncer de mama con el aumento de años de trabajo nocturno. Sigue siendo necesario la búsqueda de este tipo de asociaciones para determinar qué consejos deberíamos dar a los millones de mujeres de todo el mundo que trabajan de noche. (42)

2.3.1.1.4. Fumar

La asociación de cáncer con el hábito de fumar tabaco y su rol específico en la génesis del cáncer de mama ha sido tema de un gran número de investigaciones. Las diferentes sustancias usadas en la producción del tabaco han demostrado ser fuente potencial cancerígena. La evidencia más reciente sugiere la exposición como causa de cáncer de seno en fumadoras activas, particularmente en fumadoras pesadas y aquellas de inicio a edades tempranas.

Existe evidencia de que los cancerígenos presentes en el humo de tabaco pueden ser transportados a la mama a través del plasma por lipoproteínas y la albumina. El análisis de los resultados de los últimos estudios sobre este tema, indica que el vínculo de fumar y la presencia de cáncer de seno, puede depender de varios factores, como; la edad de inicio del tabaquismo, la duración y la cantidad de cigarrillos por día, el genotipo, el nivel de estrógenos. Lo que sugiere la edad temprana al fumar, es una mayor duración del tiempo de exposición al tabaquismo y un mayor número de cigarrillos, relacionados con un mayor riesgo. (43)

Estudios demuestran que tanto premenopáusicas como posmenopáusicas fumadoras activas experimentaron un mayor riesgo según la intensidad del hábito ≥ 10 cigarrillos / día en comparación con los no fumadores (OR 2,55, IC 95% 1,81-3,60) OR 1,78, IC 95% 1,33-2,37), respectivamente. Además, un pequeño estudio reciente (191 casos, 191 controles) llevado a cabo en Serbia reportó un aumento significativo del riesgo de cáncer de seno entre mujeres exfumadoras, por lo que se considera que cualquier nivel de exposición observada debe ser considerado.

Se demostró que el riesgo de cáncer de seno aumentó en las mujeres que dejaron de fumar antes de los 50 años (OR 3,29, IC 95% 1,07-5,24) y en aquellas que dejaron de fumar 5 años antes del diagnóstico de la enfermedad (OR 5,46, IC 95% 1,34-22,28) en comparación con las no fumadoras. (12)

Estudios han sugerido, que fumar y fumar de manera pasiva, podría aumentar el riesgo de cáncer de seno, pero varios de los resultados no han sido del todo concluyentes. En una revisión sistemática que se realizó en China se analizaron estudios de casos y controles y de cohorte donde se estudiaba la posible asociación de fumadoras activas y pasivas y el riesgo de cáncer de seno en cuatro bases de datos inglesas (Pubmed, Embase, ScienceDirect y Wiley) y tres bases de datos chinas (CNKI, WanFang y VIP). 51 artículos (3 estudios de cohortes y 48 estudios de casos y controles) que cubren 17 provincias de China, se incluyeron en la revisión sistemática. Entre las mujeres chinas, hubo una asociación significativa entre el tabaquismo pasivo y el riesgo de cáncer de seno (OR: 1,62; IC 95% 1,39-1,85) pero no hubo asociación significativa entre el

tabaquismo activo y el riesgo de cáncer de mama (OR: 1,04; IC 95% 0,89-1,20). El OR de exposición al humo de segunda mano emitido por el marido y los compañeros de trabajo fue de 1,27 (IC 95% 1,07-1,50) y 1,66 (IC 95% 1,07-2,59), respectivamente. Las mujeres expuestas al humo del marido (<20 y \geq 20 cigarrillos al día) y 1,07 y 1,87, respectivamente, para las personas expuestas al humo en el lugar de trabajo (< 300 y \geq 300 min de exposición al día). Estos resultados implican que el tabaquismo pasivo está asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama, y el riesgo parece aumentar a medida que aumenta el nivel de exposición pasiva al humo entre las mujeres chinas. (43)

2.3.1.1.5 Alcohol

Estudios de consumo de alcohol asociado al cáncer de mama sugieren consistentemente una asociación dosis respuesta. Sin embargo, la evidencia científica no muestra una relación tan simple, varios mecanismos metabólicos celulares estarían implícitos en su efecto.

En las mujeres consumidoras de alcohol se observa un elevado incremento de estrógenos endógenos, conocido factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama. Esta hipótesis soporta datos que deberían limitarse a tumores con receptores de estrógenos positivos. Sin embargo, los productos del metabolismo del alcohol, pueden ser tóxicos a nivel celular y por ende causar daño en el DNA, lo que podría derivar en el desarrollo de cáncer. (44)

Reichman et al. en 1993, Seitz y Stickel en 2007 y 2010 respectivamente, demostraron que la toxicidad del etanol se debe al acetaldehído originado durante la oxidación del alcohol, un compuesto capaz de inducir daño al ADN, y aberraciones cromosómicas. El etanol también se metaboliza y sus productos del metabolismo interfieren con el metabolismo de los estrógenos, lo que conduce a la generación de productos cancerígenos, además que el etanol estimula la proliferación celular e induce la expresión de los receptores hormonales. (12, 45)

Revisiones sistemáticas respaldan la evidencia que el alcohol está asociado positivamente con la presencia de cáncer de mama invasivo. Mujeres que consumen menos de 44 gramos de alcohol al día (aproximadamente menos de 2 botellas de cerveza, menos de 4 copas de vino o menos de 3 tragos de algún licor) presentan un factor de riesgo moderado pero consistente.

Se llegó a la conclusión de que las mujeres que informaron ingesta de alcohol habían aumentado el riesgo relativo de cáncer de seno en comparación con aquellas que reportaron no tomar alcohol (OR 1,32 IC 95% 1,19-1,45) para una ingesta de 0,35 -44 g al día de alcohol y OR 1,46 (IC 95% 1,33-1,61) para una ingesta \geq 45 g al día. Este estudio también indica que la ingesta de alcohol es un factor de riesgo importante para el cáncer de seno, aunque el consumo de alcohol fue bajo (media \sim 1.2 bebida por semana). El riesgo derivado del consumo de alcohol fue elevado en las mujeres posmenopáusicas que consumían \geq 2 bebidas por semana, (OR 2,07) asociación que no fue muy clara para las mujeres premenopáusicas. En contraste, Hirose et al. en 1995 encontraron un riesgo 2 veces mayor en las mujeres premenopáusicas y no una relación clara entre las postmenopáusicas. (44)

Los principales mecanismos que pueden ser responsables de una inducción de cáncer de seno debido a la ingesta de alcohol se discuten en una revisión por Dumitrescu y Shields (2005). Los autores concluyeron que el alcohol ejerce influencia en el receptor de estrógeno y en los metabolitos del folato, la regulación de genes, y la inducción de mutagénesis.

Hallazgos recientes están enfocados en genes influenciados por la tasa de metabolismo del alcohol. (8)

En revisión reciente de la literatura sobre este tema por Scoccianti et al., sostiene que las enfermedades relacionadas con el alcohol, incluyendo el cáncer de seno, son un importante problema de salud pública. Schutze et al., estimaron que el 5% de todos los casos de cáncer de seno en 8 países europeos están asociados con el consumo de bebidas alcohólicas.

Un análisis de las dimensiones del consumo de alcohol y los tipos de consumo de bebidas alcohólicas, mostraron un efecto positivo en el desarrollo de cáncer de seno, incluso con bajos niveles de ingesta.

Se observó una magnitud del riesgo de cáncer de seno, que dependía de la edad al inicio del consumo. Para una ingesta diaria de 10-20 g de etanol no se encontró relación estadísticamente significativa de riesgo para de cáncer de seno tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. (46)

En el estudio prospectivo reciente basado en 1.609 casos de cáncer de seno por Liu et al, 2013, también se encontró que la ingesta de alcohol entre el periodo de la menarquia y el primer embarazo había elevado el RR en un 11% por 10 g/día de ingesta. A su vez, las mujeres que comenzaron a beber alcohol después del primer embarazo aumentaron el riesgo en un 9% por cada 10 g/día de ingesta. (12)

3. HIPÓTESIS

Ho: La exposición a los factores relacionados con el estilo de vida: dieta, ejercicio, consumo de cigarrillo, alcohol, trabajo nocturno y el ocio; en las pacientes que padecen cáncer de mama es igual que en aquellas pacientes que no padecen la enfermedad.

Ha: La exposición a los factores relacionados con el estilo de vida: dieta, ejercicio, consumo de cigarrillo, alcohol, trabajo nocturno y el ocio; en las pacientes que padecen cáncer de mama difiere de aquellas pacientes que no lo padecen.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la asociación entre los factores relacionados con el estilo de vida y la presencia de cáncer de seno en mujeres premenopáusicas menores de 55 años tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.
2. Identificar los factores relacionados con el estilo de vida que asumen las mujeres premenopáusicas menores de 55 años, tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.
3. Identificar la forma de detección de la lesión mamaria en las pacientes premenopáusicas menores de 55 años, tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.
4. Identificar la presencia de antecedentes familiares de cáncer de seno y otros en las mujeres premenopáusicas menores de 55 años, tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.
5. Establecer la asociación entre los factores hormonales, reproductivos y antropométricos con la presencia de cáncer de seno en mujeres premenopáusicas menores de 55 años del Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.
6. Establecer la asociación entre los antecedentes personales familiares de cáncer de seno y otros con la presencia de cáncer de seno en mujeres premenopáusicas menores de 55 años del Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.
7. Explicar la asociación entre los factores relacionados con el estilo de vida y la presencia de cáncer de seno en mujeres premenopáusicas menores de 55 años en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Como ya se ha sustentado ampliamente, la caracterización epidemiológica actual del cáncer de seno merece una particular atención. La creciente casuística en mujeres premenopáusicas merece especial interés. Se requiere de un esfuerzo sostenido en la generación de hipótesis de asociación, con diversos factores considerados en la génesis de esta enfermedad.

Las características modificables de algunos de estos factores podrían ser consideradas como parte de las medidas probablemente eficaces en el control de la enfermedad.

Es el interés de esta investigación establecer las posibles asociaciones a factores que probablemente precedieron la presencia del cáncer de seno, por lo tanto, se considera realizar un estudio de tipo observacional analítico retrospectivo.

5.2 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA

Estudio de Casos y Controles.

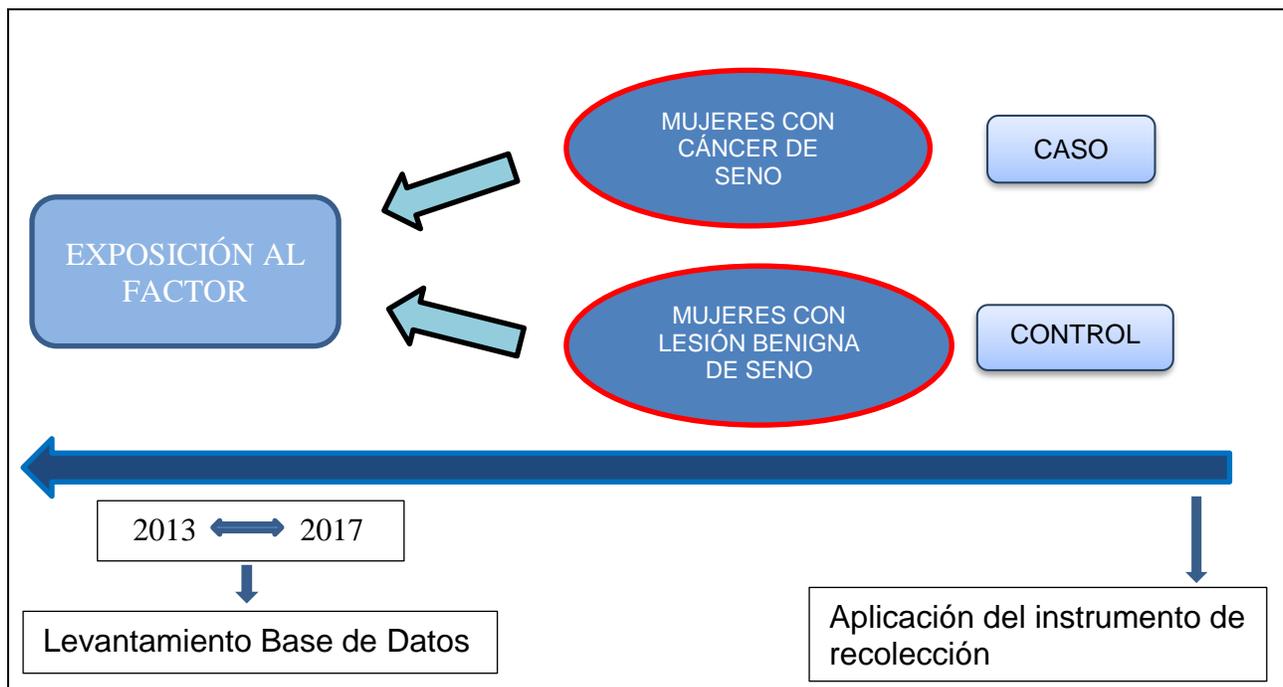


Diagrama 1; Tipo de estudio.

5.2.1 CASO

Se consideró caso; mujer menor de 55 años que no ha tenido su menopausia al momento de ser diagnosticada con estudios histopatológicos de lesión como cáncer de seno y que fue tratada en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá, entre el periodo de tiempo comprendido entre julio de 2013 y diciembre de 2017.

5.2.2 CONTROL

Se consideró control; mujer menor de 55 años que no ha tenido su menopausia al momento de ser diagnosticadas por estudios histopatológicos y/o seguimiento periódico mamográfico de lesión benigna de seno como: abscesos, hipertrofia mamaria, adenoma, fibromatosis, fibroadenoma, o enfermedad fibroquística de la mama, en ausencia de atipias celulares y tratada por en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en Bogotá, entre el periodo de tiempo comprendido entre julio de 2013 y diciembre de 2017.

5.3 POBLACIÓN

Se quiso estimar la asociación de la exposición a los factores relacionados con el estilo de vida y la presencia de cáncer de seno en un grupo de mujeres menores de 55 años premenopáusicas, en búsqueda de determinar si existía diferencia en la exposición a diferentes factores de riesgo asociados con similares estilos de vida para el desarrollo de cáncer de mama. Con el fin de preservar el primer principio de comparabilidad, se consideró una base secundaria de estudio, al escoger los grupos tanto de casos como los controles de una población de referencia que confluye en un escenario clínico, en este caso las pacientes con patología mamaria que hubiesen consultado a la institución en el periodo de tiempo considerado. Así no existen diferencias en la forma en la que se seleccionaron los casos y controles de la base secundaria. Se realizaron las llamadas telefónicas, con el fin de implementar el instrumento de recolección de los datos, obteniendo respuesta en 330 sujetos, que se consideraron la población a estudio.

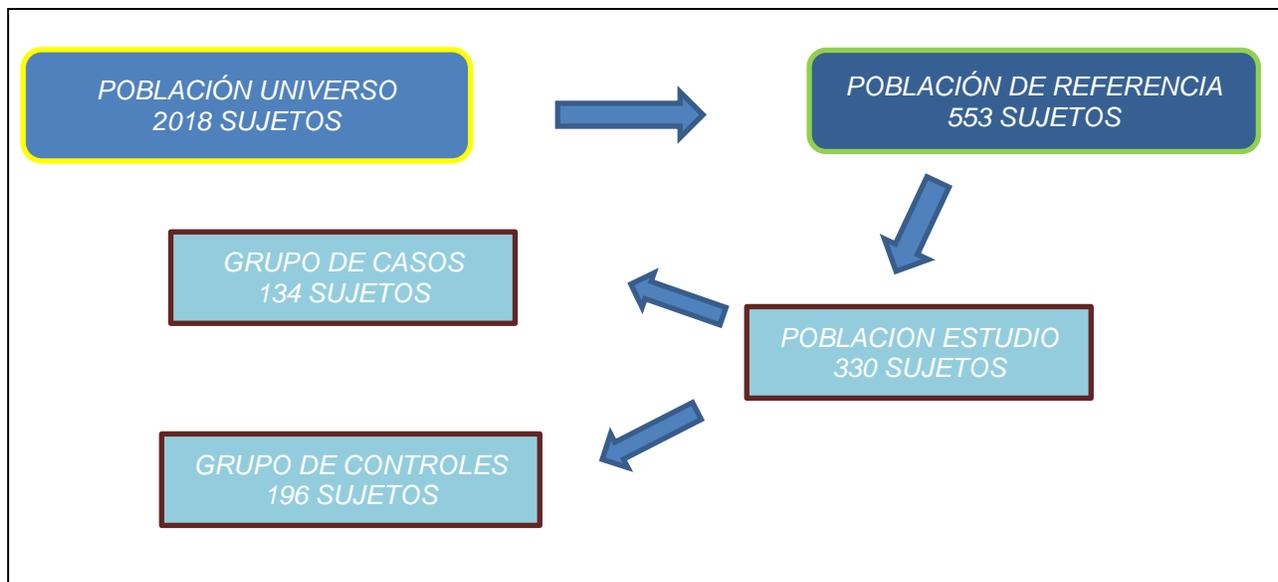


Diagrama 2; Selección de casos y controles. (Basado en; Fundamentos de Epidemiología, K. Colimon)

5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Se incluyeron pacientes que presentaban una lesión tumoral en alguna de las dos glándulas mamarias.
- Todas las pacientes incluidas eran menores de 55 años en el momento del diagnóstico histopatológico y/o seguimiento mamográfico periódico de la lesión.
- Ninguna paciente había llegado a la menopausia.
- Todas las pacientes fueron tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en el periodo de tiempo comprendido entre julio de 2013 y diciembre de 2017
- Todas las pacientes accedieron de manera voluntaria a responder el instrumento diseñado para la recolección de las variables a estudio al momento de ser contactada vía telefónica.

5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No se incluyeron pacientes sin tipificación clara de patología benigna o maligna de mama por histopatología y/o seguimiento mamográfico periódico.
- Mujeres con menopausia independientemente de la edad.
- Mujeres con antecedente o presencia de otra patología neoplásica maligna concomitante independientemente del origen.
- Aquellas pacientes con algún grado de discapacidad mental que no les permitiera asentir de manera voluntaria a responder el instrumento de recolección de los datos.

Observación:

- No fue criterio de exclusión el antecedente o la presencia concomitante de lesiones benignas del aparato reproductor femenino, pero no se registraron en las pacientes de la población a estudio.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Para el marco muestral se solicitó a la dependencia correspondiente del Hospital Universitario Mayor de Méderi, el listado de pacientes femeninas, menores de 55 años, tratadas en la institución en el periodo comprendido entre julio de 2013 y diciembre de 2017, relacionando los códigos CIE 10 de patologías mamarias.

Este listado inicial constaba de 2018 registros clínicos, los cuales fueron analizados por la investigadora principal del estudio, quien, con los criterios de inclusión y exclusión, generó la base de datos inicial de la población de referencia, conformada por 553 sujetos de los cuales se obtuvo información relevante de la historia clínica y datos personales de teléfono, para realizar la llamada telefónica que permitió la implementación del instrumento de recolección de los demás datos considerados para el estudio. Se obtuvo respuesta en 330 mujeres, quienes fueron los sujetos que accedieron a responder el cuestionario vía telefónica y que conformaron la muestra de estudio.

Inicialmente, para el cálculo el tamaño de muestra, se utilizó el programa EPIDAT versión 3.1, considerando la variable de referencia menos frecuente en la población, además por ser una de las variables más llamativa para el estudio; el trabajo nocturno. Esta variable se consideró como variable referencia al calcular el tamaño muestral, dado que desde el enfoque metodológico tiene una importancia estimada entre los objetivos. Basados en el estudio de estado del arte se consideró su OR para el cálculo del tamaño muestral, así como una frecuencia de exposición de los controles del 13%, dato que también se consideró desde la evidencia encontrada. (47)

Desde el inicio de la investigación se desconocía cual sería la población asequible para participar en el estudio, considerando que el grupo etario no facilitaba la consecución del número de sujetos ya que se incluyeron mujeres menores de 55 años, lo que cerraba aún más la posibilidad de una muestra significativa, todo esto aunado al hecho de que para acceder a los datos, estos debían ser recolectados por medio de una encuesta telefónica, lo que también sería una barrera para accesibilidad de la información. Ante la dificultad de completar el tamaño muestral, se consideraron valiosos cada uno de los datos recogidos, y a pesar de no haber logrado el tamaño de muestra propuesto en el protocolo, estos se analizaron en el total de la muestra lograda con la población femenina que conforma la casuística de la institución.

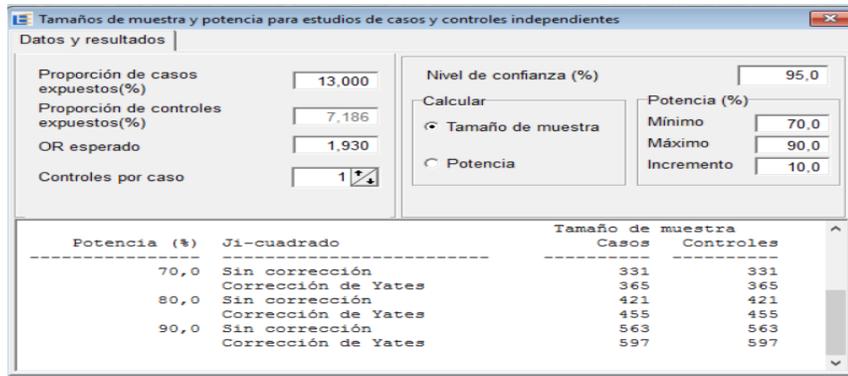


Figura 1. Tamaño de la muestra

Posteriormente se conformaron para fines del análisis estadístico, los grupos de casos y controles. Esta metodología de diseño muestral se consideró para controlar el sesgo de selección del control y con el objetivo de salvaguardar el principio de precisión comparable, dado que el cegamiento de las investigadoras frente al diagnóstico del sujeto nos permite garantizar que no existieron diferencias en la precisión de la información obtenida de casos y controles, lo que nos lleva a considerar un sesgo no diferencial.

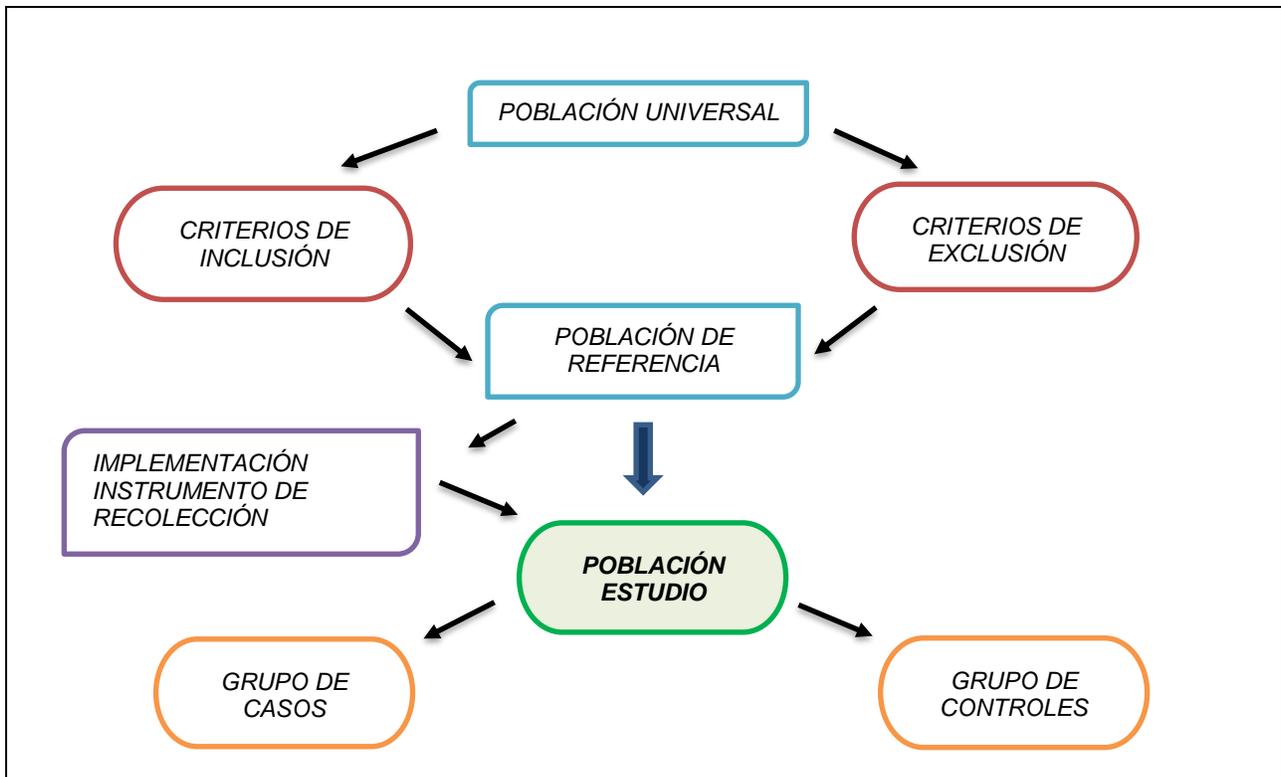


Diagrama 3; Diseño Muestra

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Entre las variables consideradas para el estudio se encuentran como primera medida, las variables sociodemográficas requeridas para la caracterización y descripción de la población en la que se realiza la investigación. Se consideran; edad, estado civil, estrato socioeconómico, nivel de escolaridad y ocupación.

Las variables a estudio que están dentro del grupo de los denominados como factores relacionados con el estilo de vida que son el objetivo de nuestra investigación. Estos son; actividad física, dieta, fumar cigarrillo, consumo de alcohol, trabajo nocturno y actividades de ocio.

Se considerarán covariables, aquellos factores clásicamente descritos como asociados a la presencia de la enfermedad, se realizó su medición y por supuesto el análisis de los datos como variables potencialmente confusoras. Estas variables corresponden a; antecedentes familiares, variables antropométricas, factores hormonales (edad de la menarquia, uso de anticonceptivos orales), factores reproductivos (paridad, edad del primer nacimiento, lactancia materna).

5.5.1 Diagrama de variables

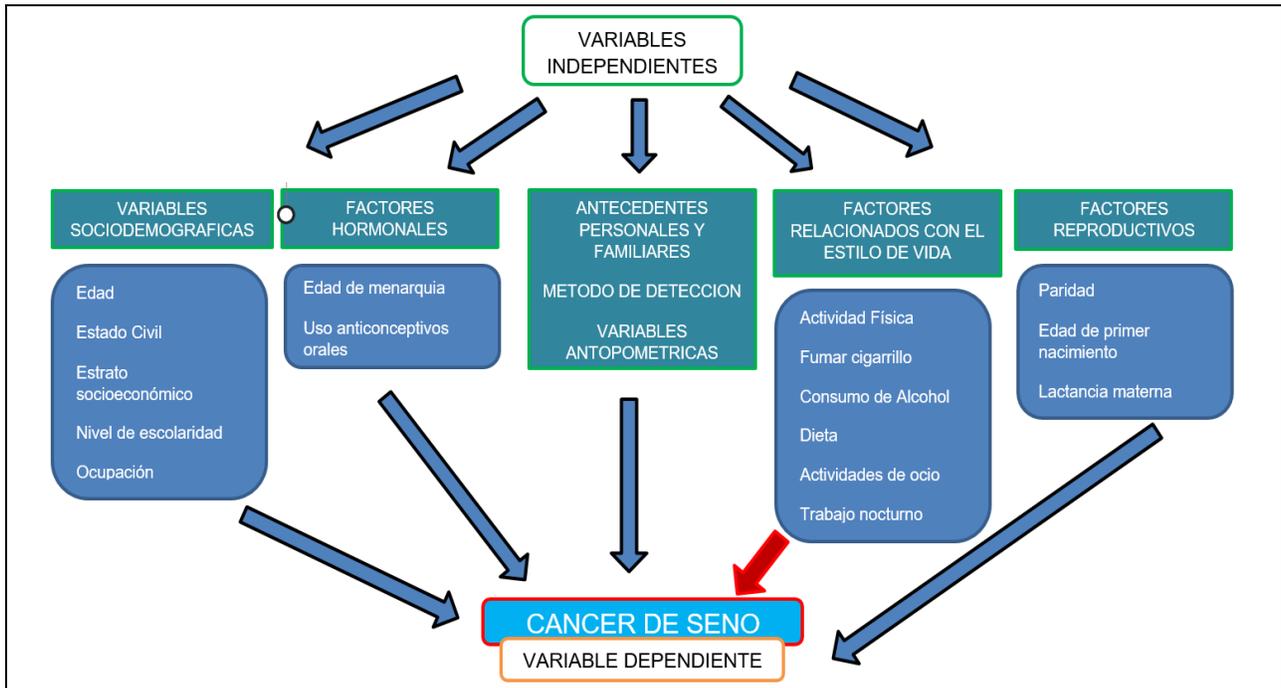


Diagrama 4. Diagrama de variables que representa la relación de las variables en el estudio

5.5.2 Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable No	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida	Relación
1	Cáncer de seno	Lesión de la arquitectura celular de la glándula mamaria con componente de división anormal y capacidad de invasión a otros tejidos	Cualitativa	Nominal	0 NO 1 Si	No aplica	Diagnóstico histopatológico de la lesión maligna	Dependiente
2	Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el diagnóstico de la lesión	Cuantitativa	Razón	No aplica	18 a 55 años	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico	Independiente
3	Estado Civil	Condición particular que caracteriza a cada individuo con respecto a sus vínculos personales y que son reconocidos jurídicamente	Cualitativa	Nominal	No aplica	No aplica	0. Soltera 1. Casada 2. Unión libre 3. Separada o divorciada 4. Viuda	Independiente
4	Estrato socioeconómico	Según el nivel social y económico determinado por la sociedad	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4, 5, 6	No aplica	1. bajo – bajo 2. bajo 3. medio – bajo 4. medio 5. medio – alto 6. alto	Independiente
5	Escolaridad	Nivel de formación académica	Cualitativa	Ordinal	1 sin educación 2 primaria 3 secundaria 4 técnica 5 universitaria	No aplica	1 sin educación 2 primaria 3 secundaria 4 técnica 5 universitaria	Independiente
6	Ocupación	Rol ocupacional social	Cualitativa	Nominal	1 hogar 2 cesante 3 empleada 4 estudiante 5 independiente	No aplica	1 hogar 2 cesante 3 empleada 4 estudiante 5 independiente	Independiente
7	Antecedentes familiares de cáncer de seno	Cáncer de seno padecido por familiar en primer grado de consanguinidad	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	No aplica	Independiente
8	Antecedentes personales	Enfermedades padecidas por los sujetos a estudio	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	Código CIE 10	Independiente
9	Edad de la menarquia	Edad de primera menstruación	Cuantitativa	Razón	No aplica	No aplica	Años cumplidos al momento de la primera menstruación	Independiente
10	Medicamentos hormonales	Uso de medicamentos hormonales	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	Uso de medicamentos hormonales por más de seis meses	Independiente
11	Paridad	Número de hijos nacidos	Cuantitativa	Razón	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6...	No aplica	No aplica	Independiente
12	Edad del primer nacimiento	Edad en años cumplidos al momento del nacimiento del primer hijo	Cuantitativa	Razón	No aplica	No aplica	Número de años cumplidos al momento del primer nacimiento	Independiente
13	Lactancia Materna	Función fisiológica de la glándula mamaria, producción láctea ideal para aportar a los menores de seis meses nutrientes necesarios para el desarrollo y crecimientos saludables	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	Lactancia positiva en alguno de los hijos	Independiente
14	Tiempo de Lactancia	Tiempo en meses en el que cumplió con la actividad de lactar de manera permanente a cualquiera de sus hijos	Cualitativa	Nominal	0 menor de seis meses 1 mayor a seis meses	No aplica	Meses en los que realizó la labor de lactar a cualquiera de sus hijos	Independiente
15	Peso	Fuerza con la que la tierra atrae los cuerpos, la misma ejercida por ese cuerpo sobre un determinado punto	Cuantitativa	Razón	No aplica	No aplica	Cantidad medida en Kilogramos	Independiente
16	Talla	Medida del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal	Cuantitativa	Razón	No aplica	No aplica	Cantidad medida en centímetros	Independiente
17	Método de detección de la lesión	Mecanismo de detección de la lesión en la glándula mamaria	Cualitativa	Nominal	1 autoexamen 2 examen medico 3 otros	No aplica	Método por el cual de lleo a la detección de la lesión	Independiente
18	Actividad física	Toda actividad que tenga como consecuencia el gasto de energía a partir de	Cualitativa	Ordinal	0 ninguna 1 leve 2 moderada	No aplica	Frecuencia semanal, 30 minutos al día	Independiente

5.5.2 Tabla 1. Operacionalización de variables

		fenómenos de movimiento corporal			3 intensiva			
19	Exposición a tabaco	El consumo dado por el número de cigarrillos consumidos al día, se evalúa el nivel de consumo con la cantidad diaria en un periodo mayor a seis meses en algún momento de la vida	Cualitativa	Ordinal	0 No 1 leve 2 moderado 3 severo	1 menos de 5 cigarrillos día 2 6 a 15 cigarrillos día 3 mas de 16 cigarrillos día	Tiempo mayor a seis meses, número de cigarrillos al día	Independiente
20	Consumo de alcohol	El alcohol es un depresor del sistema nervioso central, se obtiene por la fermentación de frutos, vegetales o granos, o por destilación. El consumo puede ser ocasional o frecuente	Cualitativa	Ordinal	0 No consumo 1 al menos una vez al mes 2 una a tres veces por mes 3 una a cuatro veces a la semana 4 cinco a seis días a la semana 5 diario	0 No consumo 1 al menos una vez al mes 2 una a tres veces por mes 3 una a cuatro veces a la semana 4 cinco a seis días a la semana 5 diario	Durante el año previo al diagnóstico, frecuencia de consumo de al menos una bebida alcohólica	Independiente
21	Trabajo nocturno	Trabajo que implica al trabajador la realización de sus actividades entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana, con una continuidad mínima de seis meses	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	Numero de jornadas nocturnas a la semana por un periodo mayor a seis meses	Independiente
22	Dieta	La palabra dieta proviene del griego dayta 'régimen de vida' por lo que se acepta como régimen alimenticio que consiste en el conjunto y cantidades de los alimentos o mezclas de estos que se consumen habitualmente	Cualitativa	Nominal	0 No consumo 1 al menos una vez (al día o semana según el grupo alimenticio que se esté indagando) 2 entre dos y tres veces 3 más de tres veces	0 No consumo 1 al menos una vez (al día o semana según el grupo alimenticio que se esté indagando) 2 entre dos y tres veces 3 más de tres veces	Frecuencia de consumo diario o semanal (según el grupo alimenticio que se esté indagando) durante el año previo al diagnóstico	Independiente
23	Actividades de ocio o aficiones	Actividades relativas al disfrute del tiempo libre	Cualitativa	Nominal	0 No 1 Si	No aplica	No aplica	Independiente

Tabla 1. Operacionalización de variables.

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

La fuente de información utilizada para el presente estudio es de tipo secundario. La población universo está conformada por todas las pacientes mujeres, menores de 55 años, tratadas en el Hospital Universitario Mayor de Méderi entre julio 2013 y diciembre de 2017, con diagnósticos relacionados a patologías de la mama, consideradas por los códigos CIE10. Se analizó la historia clínica institucional, en el software que contiene la base de datos de las historias clínicas, inicialmente con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Si el sujeto cumplía con las condiciones de ingreso al estudio se extraía la información de; el diagnóstico y su fecha, edad de la paciente al momento del diagnóstico, antecedentes personales patológicos (enfermedades metabólicas), antecedentes familiares de cáncer (seno, colon y ovario por su asociación genética entre sí), peso y talla (en las que se encontró registro), tamaño, cuadrante, estadificación, y lateralidad de la lesión, así como los datos de número telefónico personal y de familiar para la realización de la entrevista y posterior aplicación del instrumento diseñado para la recolección de las demás variables consideradas dentro del estudio.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Teniendo como fundamento la revisión de la literatura existente en cuanto a estudios que permiten el acercamiento al conocimiento de las asociaciones de diversos factores con el cáncer de seno, se consideró dentro de la metodología propuesta la realización de un cuestionario con preguntas enfocadas de manera específica y para cada variable relacionada dentro del contexto del estilo de vida. (Anexo 1)

El estudio realizado en Los Ángeles, EUA, para establecer las asociaciones entre la dieta y el cáncer de seno bilateral en mujeres premenopáusicas, a quienes se les realizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria y de factores de riesgo que solicitaba información demográfica, antropométrica, reproductiva y exógena, en el que tuvieron que completar respuestas a los cuestionarios faltantes o ambiguos con llamadas telefónicas a los sujetos para fijar los valores faltantes, abarcó una importante población a estudio. (48)

Se consideró entonces que la realización de la entrevista telefónica podría ser una metodología acorde con los objetivos propuestos en esta investigación. Al ajustarse a los recursos disponibles, brindó la posibilidad de acceder al dato con una calidad de recolección suficiente para sustentar la validación de los resultados.

La dieta tiene un valor importante dentro de los factores relacionados al estilo de vida en la génesis del cáncer de seno. Esta asociación está directamente ligada a la dieta propia de cada región. (49) Por tal razón para el estudio se consideró la Encuesta Nacional de

la Situación Nutricional en Colombia 2010 (ENSIN) del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), estudio realizado en 50.670 hogares, en 258 municipios de zonas rurales y urbanas, con representatividad nacional, regional y departamental, como guía de diseño del instrumento de medición que se aplicó a los sujetos que asintieron participar en el estudio.

Uno de los objetivos de este estudio era describir las prácticas de alimentación de interés en nutrición y salud pública. La estimación de estas prácticas se realizó mediante la implementación de un cuestionario estructurado, basado en consumo, o no, de alimentos y su frecuencia. (50)

Para la medición de la exposición al cigarrillo, se tuvo en cuenta que la asociación del consumo de cigarrillo es considerada en la mayoría de las neoplasias en la adultez. Se estableció como punto de corte inferior en la medición del consumo, un periodo mayor a seis meses en cualquier momento de la vida. La estratificación de la medición se realizó con el número de cigarrillos día por el número de años de consumo.

La medición de la variable actividad física se realizó, según las recomendaciones emitidas por la OMS en su informe WHO (51), donde consideran la actividad física dentro de los parámetros de 30 minutos de actividad física continua, la mayoría de los días de la semana, como un factor asociado a estilos de vida saludable. Se indagó la actividad física desde este contexto, teniendo como estratificación de la variable, el número de días de actividad física de las características descritas, que el sujeto realizó durante la semana, en el año previo a su diagnóstico.

El alcohol ha demostrado un comportamiento diferente entre las mujeres pre y postmenopáusicas. En los estudios realizados para medir la exposición al alcohol han utilizado la medida de trago (para licores) botellas (para cerveza) y copas (para vino) por el número de días a la semana. Se considero indagar esta variable bajo estos parámetros. En los estudios que miden la exposición a trabajo en turnos nocturnos asociados a la presentación de la enfermedad, concluyeron que el riesgo es proporcional al tiempo laborado. (52) Como línea de base para medir exposición se consideraron, teniendo en cuenta los resultados de revisiones sistemáticas en los que se ha visto un aumento del riesgo con una exposición mayor a 4 turnos nocturnos al mes por un periodo mayor a 4 años. Se registró el tiempo laborado en meses y años.

Ante la imposibilidad de la obtención de algunas variables por medio del registro clínico de la institución, se hizo necesaria la ampliación del número de preguntas en el cuestionario telefónico. Datos correspondientes a las variables sociodemográficas, factores hormonales y reproductivos, forma diagnóstica e índice de masa corporal (peso y talla) requirieron ser indagados en el instrumento de recolección de la información, basados en la información que brindó cada sujeto.

Teniendo en cuenta todos estos lineamientos se consideró la utilización del instrumento de recolección. (Anexo 2).

5.6.3 Proceso de obtención de la información.

Al momento de contar con la base de datos correspondiente a la población de referencia, generada por la investigadora principal del estudio, se procedió a la realización de la prueba piloto implementada. Se realizaron ajustes mínimos requeridos para la adecuada implementación. Dada la respuesta favorable de las pacientes a la prueba piloto, fueron incluidas en la población a estudio.

Se diseñó un formato de llamada telefónica en el cual se indicaba la protocolización de la presentación y explicación del estudio. Este se aplicaba previamente a la implementación del cuestionario, al final de se encontraba la pregunta de si quería participar, lo que se consideró por parte del comité de ética como asentimiento para continuar con el cuestionario (Anexo 1). Si se obtenía respuesta negativa no habría forma de realizar el cuestionario. Cabe aclarar que contamos con el documento físico de las entrevistas de cada sujeto, con el fin de corroborar la información y salvaguardar la veracidad de las entrevistas. Por efecto de logística no se dejó registro verbal de los asentimientos.

Con el fin de mantener el principio de precisión comparable, consideramos la realización de las entrevistas telefónicas por parte de un tercero, en este caso; tres mujeres auxiliares de enfermería que laboran en la institución, quienes recibieron previamente información acerca de los primeros auxilios psicológicos; dado el tema susceptible de cáncer en el grupo de casos, además de capacitación en la forma de implementación del instrumento de medición, con énfasis en la importancia de la recolección adecuada y el principio ético de no manipulación del dato en aras de una juiciosa investigación. Se resolvieron dudas acerca de las preguntas más frecuentes en las pacientes a las que se realizó la prueba piloto. Se les entregó un listado de pacientes con datos de; número de identificación institucional, nombre de la paciente, números telefónicos (personal y familiar) obviando datos de; diagnóstico y demás datos de las participantes. Las entrevistadoras en ningún momento tuvieron conocimiento del diagnóstico de los sujetos y se dieron claros lineamientos de inicio de la llamada con la implementación del formato de llamada y en el momento del asentimiento de parte del sujeto, la realización del cuestionario. Las pacientes que tuvieron algún requerimiento especial y/o duda, fueron registradas en una lista para seguimiento del caso por parte de la investigadora principal. Se realizaron llamadas telefónicas durante un periodo de 3 meses. Estas tres personas recibieron retribución económica por la realización de cada entrevista. Todas estas consideraciones fueron expuestas ante la presentación del protocolo al comité de ética, contado con su aval.

Paralelamente se diseñó la base de datos de la población a estudio con el total de datos recolectados y se realizó seguimiento telefónico, por parte de la investigadora principal, a 30 sujetos de la muestra final con el fin de determinar la calidad de realización de la entrevista telefónica, el resultado fue adecuado. (Anexo 3).

Los datos no encontrados fueron consignados en la base como datos ausentes.

5.7 PRUEBA PILOTO

Después de contar, no solo con la base de datos de la población de referencia, sino además con la aprobación del comité de ética se procedió a la realización de la prueba piloto.

De manera aleatoria y por medio del software, se obtuvo una muestra de 30 sujetos que hacen parte de la base de datos de la población de referencia. Debido a la dificultad en lograr la comunicación telefónica, se amplió a 40 sujetos la muestra para la prueba piloto, logrando contactar 28 de estas pacientes seleccionadas al azar.

Se aplicó el cuestionario telefónicamente sin tener en cuenta el diagnóstico.

Posterior a la finalización de la prueba piloto, se consideraron los ajustes en el instrumento de recolección que básicamente fueron cambios en la redacción de las preguntas y claridad en algunos términos no comprendidos con facilidad. Se tomó nota atenta de las preguntas, dudas o inquietudes observadas en este grupo, con el fin de considerarlas posteriormente con las entrevistadoras.

Dada la respuesta favorable de las pacientes a la prueba piloto, fueron incluidas en la población a estudio final para el análisis.

Considerando que una de las dificultades mayores en la realización de la prueba piloto, fue la de lograr el contacto telefónico con el sujeto, ya sea por ausencia en la respuesta, o por número telefónico errado, o no funcionamiento de esa línea telefónica, etc. se consideró necesario llamar a la totalidad de las pacientes que conformaron la población de referencia (553 sujetos) con el fin de lograr un tamaño de muestra apropiado, dado que la aleatorización considerada en el diseño muestral inicial, no garantizaba un tamaño de muestra que permitiera una potencia considerable en la robustez de los datos.

5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Con el fin de preservar los principios de comparabilidad y de esta manera limitar los problemas de validez en el diseño analítico de este estudio, se consideró como primera medida una base de datos secundaria, tomada de la población de mujeres que consultó al Hospital Universitario de Méderi, tanto casos como controles se obtuvieron de un grupo homogéneo de pacientes tratadas en la institución por patología mamaria y pertenecientes al régimen contributivo de salud. Esto con el fin de limitar el problema de comparabilidad y el sesgo de selección, se garantiza la similitud de los grupos entre sí.

- En el estudio se incluyeron variables que en la literatura reportan asociación con el desenlace. Para mantener la validez y evitar confusión; estas variables fueron controladas en el análisis estadístico pareando por las variables de confusión y edad, y en el análisis del modelo multivariado.
- La estandarización en la medición de las variables que van; desde la forma como se extrajeron los datos de los registros clínicos, el doble chequeo de la base de datos inicial, la realización de las entrevistas telefónicas por terceros capacitados, cegados ante el diagnóstico y la digitación de los datos también con doble

chequeo, se realizaron con el fin de garantizar el principio de exactitud comparable.

- Tanto casos como controles presentan patología de mama que implica presencia de masa y/o crecimiento mamario. Ambos grupos estuvieron expuestos a alteraciones anatómicas de la mama, lo que disminuye el sesgo de memoria al momento de la implementación del instrumento de recolección de datos, controlando este tipo de sesgo de información, así como se garantiza el sesgo compensatorio. (3)
- Para controlar los sesgos de clasificación se consideró el reporte histopatológico de la lesión y/o el seguimiento periódico mamográfico de esta, con el fin de controlar los errores alfa y beta.
- Las lesiones con patología que evidencia presencia de atipias celulares se consideraron como cambios celulares aberrantes, por lo que se consideraron en el grupo de casos.
- Se generan criterios uniformes de definición, determinación y medición de las variables desde el diseño del estudio, para obtener conclusiones no parcializadas.
- Con los recursos disponibles y en aras de optimizar el principio de eficiencia, se siguió la metodología más viable en la obtención de los datos. Parte, se obtuvieron de los registros clínicos y posteriormente, directamente de las pacientes con la implementación del instrumento de recolección, en un periodo de tiempo considerablemente adecuado teniendo en cuenta la limitación de personal y recursos para la etapa de trabajo de campo.
- La metodología muestral se consideró con el fin de evitar los sesgos de selección y dar pie al principio de comparabilidad de este estudio desarrollado a partir de una población base secundaria. Partiendo de una población de casos prevalentes, las medidas utilizadas en el control de sesgos garantizan, en principio, el sesgo no diferencial. Así como el enmascaramiento de los entrevistadores, la estandarización en el proceso de recolección de datos y el monitoreo de la actividad de recolección.
- Se realizó la prueba piloto con el fin de determinar errores o dificultades, en términos de; comprensión de la pregunta, facilidad en la respuesta, tiempo de diligenciamiento, optimizando el diseño del instrumento de recolección y la adecuada implementación de este.

6. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para la descripción de las variables independientes, fueron consideradas la naturaleza de la variable. De esta manera las variables cuantitativas se analizaron inicialmente con pruebas de normalidad, utilizando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilks a un nivel de significancia del 5% ($p \leq 0.05$) En el caso de las variables cuantitativas continuas y discretas, en las que se observó una distribución no normal, se utilizó la mediana como medida de tendencia central y los rangos Inter cuartiles como medidas de dispersión. Las variables categóricas se describieron en tablas de frecuencia absoluta y relativas expresadas en porcentajes.

Para determinar la correlación de variables, fue utilizada la prueba de correlación de Pearson con un nivel de significancia de 5% ($p \leq 0.05$)

El análisis bivariado determino la probabilidad de presencia de las variables cualitativas dicotómicas y la presencia de cáncer de seno (exposición, desenlace) Se utilizaron tablas de 2x2 y por medio de estimaciones de máxima verosimilitud y la prueba para valoración asintótica ji-cuadrado de McNemar, se obtuvo un odds ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95%.

Para las variables cuantitativas no normales se utilizó; U de Mann Whitney, a un nivel de significancia de 0.10% ($p \leq 0.10\%$) para establecer probabilidad de asociación con la variable desenlace.

Fueron tenidos en cuenta los factores asociados significativamente en el análisis bivariado, ($p \leq 0.05$), con estos factores se construyó el modelo de regresión múltiple, jerárquicamente organizado, controlado por las probables variables de confusión. El nivel de significancia utilizado en el análisis bivariado y multivariado fue del 5% ($p \leq 0.05$)

La técnica y el procesamiento del análisis de los datos se realizaron partiendo de los objetivos considerados para esta investigación.

Para cada objetivo se considera un grupo de variables, para este, un tipo de análisis acorde con la naturaleza del dato obtenido y sus características propias.

El siguiente, se considera el esquema base en el procesamiento y posterior análisis de los datos.

Se toma la edad la edad como variable de confusión y se analiza como variable de razón, mayor nivel jerárquico, para tener un mejor control de confusión dado que al categorizar se corre el riesgo de confusión residual. El análisis estadístico se realiza de acuerdo con la metodología propuesta y aplicada en la obtención del grupo de casos y de controles. El ajuste de la confusión se realizó en la etapa de análisis estadístico, ya que no fue posible realizarlo en el diseño muestral considerado previamente. El ajuste del modelo por edad permite determinar el comportamiento de las demás variables que mostraron asociación con el desenlace en el análisis multivariado. Se incluyo en el análisis, la totalidad de las pacientes en las que se logró la implementación del instrumento de recolección.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se consultó la resolución 8430 de 1993, emitida por el Ministerio de Salud, en su artículo 11, que clasifica la reglamentación para la investigación en sujetos. Cito aparte textual:

“ Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. ”

Considerando que en el estudio solo se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y que la intervención que se realizó no modificó de manera intencionada variables biológicas, fisiológicas, psicológicas ni sociales, y considerando que lo propuesto, estuvo basado en revisión de historias clínicas y la implementación de un cuestionario vía telefónica, y cuyas preguntas no trataron ni indagaron acerca de aspectos sensitivos de la conducta de los sujetos, se catalogó inicialmente como investigación sin riesgo.¹ Sin embargo, dado que el tema de estudio era una enfermedad con las connotaciones del cáncer, se consideró para fines éticos como de riesgo mínimo. Ante esta salvedad se realizó inducción a las enfermeras entrevistadoras, acerca de los primeros auxilios psicológicos y como se deberá reaccionar ante la labilidad emocional de las entrevistadas con un protocolo simple de respuesta y direccionamiento a la investigadora principal. No obstante, ningún sujeto requirió apoyo psicológico adicional. Se dio un trato ético y responsable a los datos observados en la historia clínica institucional. Únicamente la directora principal del proyecto realizó la revisión de los registros institucionales y el levantamiento de la base de datos de la población de referencia.

Se considero el asentimiento verbal, dado que el contacto se realizó vía telefónica, como aprobación del sujeto en la participación del estudio y se continuó con la realización de la entrevista. En el caso de que el sujeto no asintiera, era imposible continuar con el cuestionario. Cabe aclarar que contamos con el documento físico de las entrevistas de cada sujeto con el fin de corroborar la información y salvaguardar la veracidad de las entrevistas, así como el seguimiento de los lineamientos éticos al momento de la realización. Todos estos aspectos contaron con el aval del comité de ética. Se resolvieron los requerimientos de las pacientes que expresaron necesidades adicionales con respecto a controles en proceso de autorización y requerimiento de valoración por otros especialistas en las pacientes en las que se logró nuevamente contacto vía telefónica.

Artículo 11 de la Resolución No 008430 del 04-10-1993 Ministerio de Salud.

8. RESULTADOS

8.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.

La población a estudio abarco 330 mujeres menores de 55 años, premenopáusicas con patología mamaria, de las cuales 196 no presentaban el desenlace a estudio, a quienes se les selecciono como grupo control, y 134 con alteraciones celulares malignas que corresponderían al grupo de casos. En este segundo grupo, el de casos, incluye 108 pacientes diagnosticadas histopatológicamente con cáncer de seno, mientras que las restantes 26 presentaban atipias celulares en el reporte histopatológico por lo que se consideraron parte del grupo de casos.

La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 54 años, mediana de 45.5 años, (Riq 13). El 67.9% (n=224) de las pacientes se encontraban empleadas en el momento del diagnóstico, tenían estudio de secundaria en su mayoría; 37.9% (n=125), el 34.5% (n=114) se encontraban solteras y el estrato socioeconómico II fue el más frecuente con un 47.6% (n=157), seguido por III 37.9% (n=125). La totalidad de la población pertenecía al régimen contributivo.

El diagnóstico inicial de la lesión ocurrió por autoexamen de mama en el de 74.5% de las pacientes. Las imágenes diagnósticas diagnosticaron el 14.8%, entre las cuales la mamografía es la imagen diagnóstica más frecuente con 8.8%, seguida por la ecografía mamaria con 6.1%.

Tabla 2. Distribución de la población, según la forma de detección de la lesión.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Autoexamen de seno	250	75.7
Examen médico	35	10.5
Imagen diagnostica	45	13.8
Ecografía mamaria	18	5.9
Mamografía	24	7.9
Espécimen quirúrgico	4	1.3



Grafica 1; Frecuencia método de detección de la lesión.

El 36.4% de las pacientes estudiadas se diagnosticó en el año 2016 seguidas por al 23.0% diagnosticadas en el 2015. El año 2013 se diagnosticaron tan solo el 9.1% de la población.

En el grupo de casos el diagnóstico más frecuente fue Carcinoma mamario en el 21,1% de la población y entre estos el Carcinoma de tipo Ductal con 11,5%. En el grupo de controles el diagnóstico más común fue la condición fibroquística de mama con 24.8% y de esta el fibroadenoma 11.5% fue el más frecuente. Otras patologías prevalentes en el grupo de controles son el absceso mamario 9.4% y la hipertrofia mamaria 7.9%.

El 77.9% de la población, no presentaba antecedentes patológicos previos. Las patologías previas más comunes fueron Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.

El Índice de masa corporal tuvo una mediana 24.03 con valor mínimo de 16.52 y máximo de 40.4 Por debajo del percentil 75 estuvieron los IMC menores de 27.10.

Tabla 3. Distribución y medidas de tendencia central de la población general para IMC.

Prueba de normalidad	Kólmogorov – Smirnov	p=0.58
Prueba de correlación	Índice de correlación de Pearson	0.760 (p=0.000)
Media	24.03	
Moda ^a	20.70	
SD	3.94	
Mínimo	16.52	
Máximo	40.40	
Percentil 25	21.53	
50	24.03	
75	27.10	
IMC ^b	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Bajo peso	13	4.01
Peso normal	176	54.32
Sobre peso	92	28.39
Obesidad	43	13.27

^aSe reporta el menor de los valores ^bValores faltantes corresponden a datos perdidos

Para las variables reproductivas y hormonales, la edad de menarquia se calculó una mediana de 13 años con SD de 1.67, edad mínima de menarquia a los 9 años y máxima de 19 años. Las edades de primera menstruación que estuvieron por debajo del percentil 75 fueron menores de 14 años. La variable edad de primera menstruación se comportó con una distribución no normal (prueba de Kólmogorov-Smirnov, p=0.000).

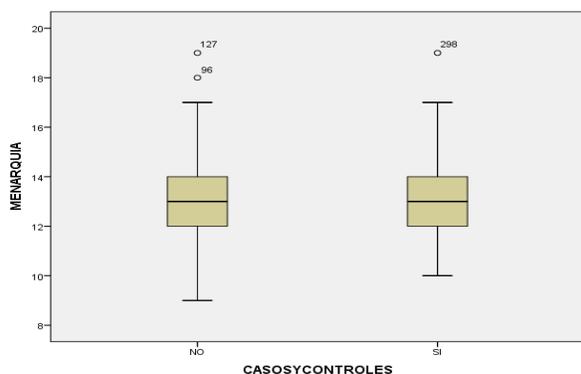


Figura 3. Boxplot variable menarquia.

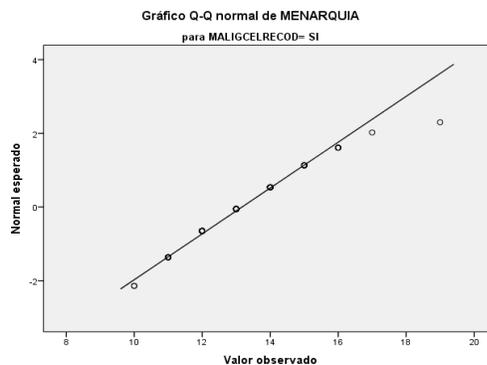


Figura 4. Variable menarquia, no normal.

Edad de primer parto con mediana de 22 años, SD de 5.21, edad mínima a los 14 años y máxima a los 36 años. Solo por encima de percentil 75 se encontraron primigestantes mayores de 26 años. La variable edad de primer parto se comportó como variable de distribución no normal (prueba de Kólmogorov-Smirnov, $p=0.000$).

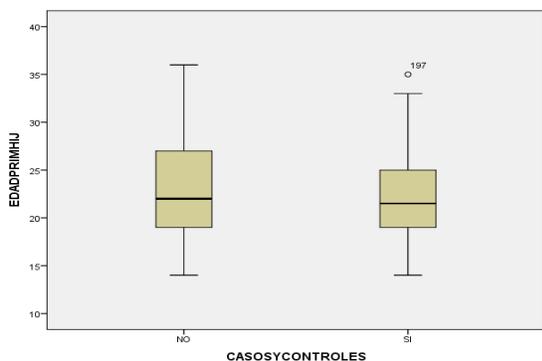


Figura 5. Boxplot variable edad primer hijo.

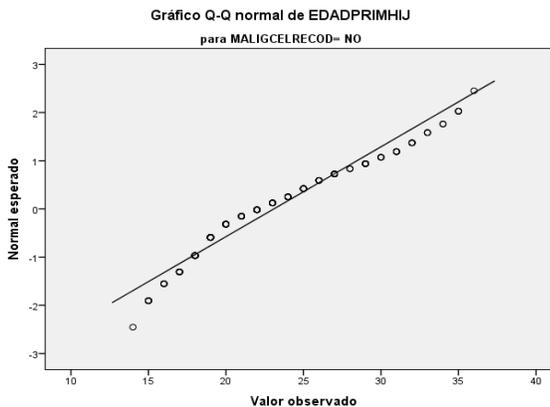


Figura 6. Variable edad primer hijo, no normal.

Tabla 4. Distribución de la población general según antecedentes familiares de cáncer

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Antecedentes familiares de cáncer		
No	137	41.4
Si	193	58.6
Tipo de cáncer ^a		
Ovario	4	1.2
Próstata	16	4.8
Pulmón	17	5.1
Colon	19	5.8
Gástrico	59	17.9
Seno	76	23.0
Otros	73	22.1

^aFueron incluidos familiares de primer y segundo grado de consanguinidad. Se descarto patología neoplásica cervicouterina.

8.2 FACTORES SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.

En el grupo de casos la mediana de edad fue de 47 años, (Rq 9), mientras que en el grupo de control fue de 44 años, (Rq 20).

La mayoría de las pacientes tanto en el grupo de casos como en el de controles eran empleadas al momento de ser diagnosticadas (70.9% y 65.8%) respectivamente. Se puede establecer que las pacientes con cáncer de seno eran laboralmente activas ($p=0.030$).

Para ambos grupos el nivel educativo predominante fue el de secundaria (32.7% y 45.5%) para casos y controles. El nivel educativo mostro asociación estadísticamente significativa con el desenlace ($p=0.048$)

En el grupo de casos se encontró mayor frecuencia de pacientes casadas (39.6%) mientras que el grupo en el grupo de controles la mayoría eran solteras (37.8%) Tener o no pareja, no mostro relación con el desenlace ($p=0.314$)

El estrato II fue el más frecuente en ambos grupos (46.3% y 48.5%) para casos y controles respectivamente. No existe relación entre el estrato socioeconómico y la presencia de cáncer de seno ($p=0.698$).

Tabla 5. Características Sociodemográficas de la Población.

	<u>Caso</u>		<u>Control</u>	
	<u>Frecuencia</u>	<u>%</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>%</u>
Ocupación				
Hogar	28	20.9%	34	17.3%
Empleada	95	70.9%	129	65.8%
Estudiante	1	0.7%	16	8.2%
Independiente	10	7.5%	15	7.7%
Cesante	0	0.0%	2	1.0%
Nivel Educativo				
Sin Educación	0	0.0%	2	1.0%
Primaria	19	14.2%	32	16.3%
Secundaria	61	45.5%	64	32.7%
Técnica	30	22.4%	40	20.4%
Universitaria	24	17.9%	58	29.6%
Estrato Socioeconómico^a				
Uno	14	10.4%	12	6.1%
Dos	62	46.3%	95	48.5%
Tres	49	36.6%	76	38.8%
Cuatro	7	5.2%	9	4.6%
Cinco	1	0.7%	2	1.0%
Estado Civil^a				
Soltera	40	29.9%	74	37.8%
Casada	53	39.6%	50	25.5%

Tabla 5. Características Sociodemográficas de la Población.

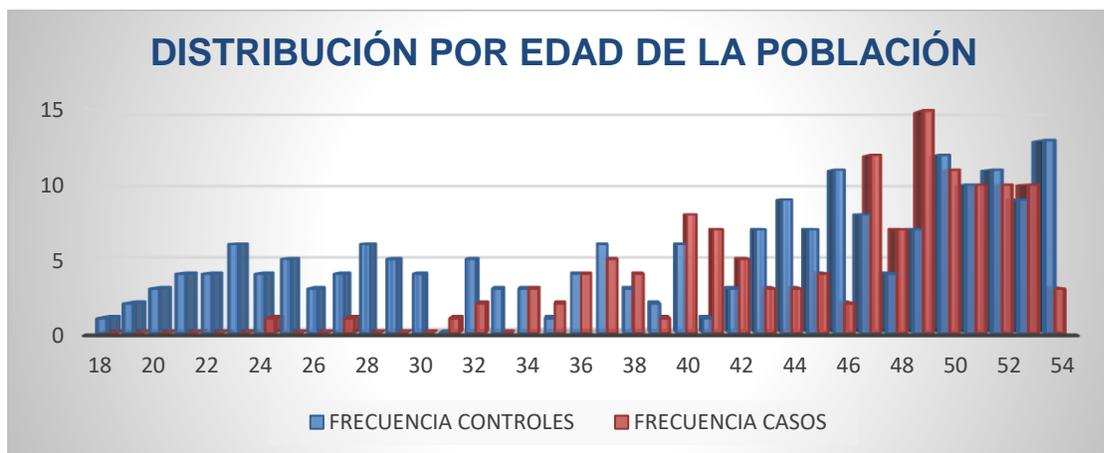
Estado Civil	Caso		Control	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Unión Libre	31	23.1%	62	31.6%
Separada	6	4.5%	7	3.6%
Viuda	4	3.0%	3	1.5%

^aDatos faltantes corresponden a datos perdidos.

Tabla 6. Análisis de variables sociodemográficas con respecto al desenlace.

Variable	Chi-cuadrado de Pearson	
	Valor	Significancia (p)
Actividad Laboral	8.219	0.084
Nivel Educativo	12.667	0.013 ^a
Estado Civil	8.513	0.074
Estrato socioeconómico	2.883	0.718

^aCriterio de inclusión de variables al modelo logístico, valores ($p \leq 0.05$)



Grafica 2; Distribución según edad de la población.

8.3 FACTORES HORMONALES, REPRODUCTIVOS Y ANTROPOMETRICOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.

La edad de la menarquia no mostro diferencia en el grupo de casos y de controles; mediana de 13, (Rq 2) en ambos grupos. Para la edad del primer parto la mediana para el grupo de casos fue de 21, (Rq 6) y de 22 años para controles (Rq 8) No se encontró asociación de ninguna de estas dos variables con el desenlace.

Tabla 7. Factores hormonales y reproductivos asociados a cáncer de seno en la premenopausia.

Variables		Casos	Controles	OR	IC 95%	Sig.
Hormonales	+	60 (44.8%)	91 (46.1%)	0.946	0.608,1.471	0.805
	-	74 (55.2%)	105 (53.8%)			
Lactancia Materna	+	107 (79.9%)	137 (69.7%)	1.719	1.021,2.895	0.040
	-	27 (20.1%)	59 (30.3%)			
Tiempo de lactancia ^a	+	93 (87.7%)	112 (82.4%)	1.533	0.740,3.177	0.248
	-	13 (12.3%)	24 (17.6%)			
Paridad	+	112 (83.6%)	146 (74.5%)	0.574	0.328,1.003	0.050
	-	22 (16.4%)	50 (25.5%)			

^aDatos faltantes correspondientes a mujeres sin exposición a lactancia materna.

El consumo de anticonceptivos o medicamentos hormonales no mostro asociación con el desenlace. Sin embargo, otras variables reproductivas como la lactancia materna y la paridad muestran relación con la presencia de la variable dependiente (OR 1.79 IC: 1.021,2.895 p=0.040 y OR 0.574 IC: 0.328,1.003 p=0.050) respectivamente. El tiempo de lactancia no evidenció asociación estadísticamente significativa.

El IMC con mediana de 24.15 (Rq 5.54) en el grupo de los casos y de 24.03 (Rq5.29) para los controles. IMC no evidencio relación estadísticamente significativa con el desenlace (p=0.161)

8.4 FACTORES DIETARIOS ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.

Como se muestra en la tabla 3, no hubo diferencias significativas entre el grupo de casos y el de controles, con respecto a el consumo de los grupos alimentarios; lácteos, carbohidratos, vegetales, frutas, fritos, bebidas azucaradas, carnes rojas, embutidos y comidas rápidas.

Los grupos dietarios que mostraron diferencias entre casos y controles fueron; integrales, granos y pescado, en las que se observó alguna relación con la variable dependiente (OR 0.650 IC: 0.415,1.019 p=0.060, OR 2.424 IC: 0.947,6.208 p=0.058, OR 1.758 IC: 0.962,3.210 p=0.064) respectivamente.

Tabla 8. Factores dietarios asociados a cáncer de seno en la premenopausia

Variables		Casos	Controles	OR	IC 95%	Sig.																																																																																																										
Lácteos	+	124 (92.5%)	180 (91.8%)	0.054	0.484,2.509	0.817																																																																																																										
	-	10 (7.5%)	16 (8.2%)				Carbohidratos	+	129 (96.3%)	192 (98.0%)	0.538	0.142,2.040	0.354	-	5 (3.7%)	4 (2.0%)	Vegetales	+	126 (94.0%)	177 (90.3%)	1.691	0.718,3.984	0.226	-	8 (6.0%)	19 (9.7%)	Frutas	+	126 (94.0%)	186 (94.9%)	0.847	0.325,2.204	0.733	-	8 (6.0%)	10 (5.1%)	Fritos	+	98 (73.1%)	149 (76.0%)	0.859	0.519,1.421	0.553	-	36 (26.9%)	47 (24.0%)	Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)	Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210
Carbohidratos	+	129 (96.3%)	192 (98.0%)	0.538	0.142,2.040	0.354																																																																																																										
	-	5 (3.7%)	4 (2.0%)				Vegetales	+	126 (94.0%)	177 (90.3%)	1.691	0.718,3.984	0.226	-	8 (6.0%)	19 (9.7%)	Frutas	+	126 (94.0%)	186 (94.9%)	0.847	0.325,2.204	0.733	-	8 (6.0%)	10 (5.1%)	Fritos	+	98 (73.1%)	149 (76.0%)	0.859	0.519,1.421	0.553	-	36 (26.9%)	47 (24.0%)	Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)	Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)						
Vegetales	+	126 (94.0%)	177 (90.3%)	1.691	0.718,3.984	0.226																																																																																																										
	-	8 (6.0%)	19 (9.7%)				Frutas	+	126 (94.0%)	186 (94.9%)	0.847	0.325,2.204	0.733	-	8 (6.0%)	10 (5.1%)	Fritos	+	98 (73.1%)	149 (76.0%)	0.859	0.519,1.421	0.553	-	36 (26.9%)	47 (24.0%)	Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)	Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																
Frutas	+	126 (94.0%)	186 (94.9%)	0.847	0.325,2.204	0.733																																																																																																										
	-	8 (6.0%)	10 (5.1%)				Fritos	+	98 (73.1%)	149 (76.0%)	0.859	0.519,1.421	0.553	-	36 (26.9%)	47 (24.0%)	Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)	Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																										
Fritos	+	98 (73.1%)	149 (76.0%)	0.859	0.519,1.421	0.553																																																																																																										
	-	36 (26.9%)	47 (24.0%)				Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)	Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																				
Bebidas azucaradas	+	76 (56.7%)	111 (56.6%)	1.003	0.644,1.563	0.988																																																																																																										
	-	58 (43.3%)	85 (43.4%)				Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)	Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																														
Integrales	+	73 (54.5%)	127 (64.8%)	0.650	0.415,1.019	0.060 ^a																																																																																																										
	-	61 (45.5%)	69 (35.2%)				Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a	-	6 (4.5%)	20 (10.2)	Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																								
Granos	+	128 (95.5%)	176 (89.8%)	2.424	0.947,6.208	0.058 ^a																																																																																																										
	-	6 (4.5%)	20 (10.2)				Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)	Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																																		
Carnes rojas	+	127 (94.8%)	188 (95.9%)	0.772	0.273,2.182	0.625																																																																																																										
	-	7 (5.2%)	8 (4.1%)				Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)	Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																																												
Embutidos	+	70 (52.2%)	110 (56.1%)	0.855	0.550,1.329	0.487																																																																																																										
	-	64 (47.8%)	86 (43.9%)				Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)	Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																																																						
Comidas rápidas	+	62 (46.3%)	88 (44.9%)	1.057	0.680,1.643	0.806																																																																																																										
	-	72 (53.7%)	108 (55.1%)				Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																																																																
Pescado	+	116 (86.6%)	154 (78.6%)	1.758	0.962,3.210	0.064 ^a																																																																																																										
	-	18 (13.4%)	42 (21.4%)																																																																																																													

^aCriterio de inclusión de variables al modelo logístico, valores ($p \leq 0.10$)

8.5 FACTORES HABITUALES ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.

Las variables habituales consideradas entre los estilos de vida; actividad física, consumo de bebidas alcohólicas, consumo de cigarrillo, trabajo nocturno y actividades de ocio, no mostraron asociación en el análisis inicial con la presencia de cáncer de seno en la premenopausia.

Tabla 9. Factores habituales asociados a cáncer de seno en la premenopausia

Variable		Casos	Controles	Chi-cuadrado	IC 95%	Sig.
Actividad Física	+	52 (38.8%)	76 (38.8%)	1.001	0.638,1.572	0.996
	-	82 (61.2%)	120 (61.2%)			
Bebidas alcohólicas	+	35 (26.1%)	62 (31.6%)	0.764	0.469,1.246	0.280
	-	99 (73.9%)	134 (68.4%)			
Cigarrillo	+	28 (20.9%)	35 (17.9%)	1.215	0.698,2.115	0.490
	-	106 (79.1%)	161 (82.1%)			
Trabajo nocturno	+	32 (23.9%)	42 (21.5%)	1.171	0.692,1.981	0.557
	-	102 (76.1%)	154 (78.4%)			
Actividades de ocio	+	55 (41.0%)	73 (37.2%)	1.173	0.748,1.839	0.487
	-	79 (59.0%)	123 (62.8%)			

8.6 FACTORES INDIVIDUALES ASOCIADOS A CÁNCER DE SENO EN LA PREMENOPAUSIA.

El 79.1% de los casos y el 77.0% de los controles no refirieron antecedentes familiares de cáncer. En el grupo analizado no se encontró asociación entre tener antecedentes de cáncer familiar y la presencia de cáncer de seno. (OR 0.886 IC:0.520,1.511 p=0.657)
La edad, se mostró como variable estadísticamente significativa (p=0.000) en relación con la presencia de cáncer de seno en la premenopausia.

8.7 ANALISIS MULTIVARIADO

Se consideraron las variables asociadas significativamente ($p \leq 0.05$) y cerca de evidenciar asociación ($p \leq 0.10$) para ser incluidas de manera jerárquica, con mayor asociación para precisión de las estimaciones.

Las variables que en conjunto explicaron la presencia de cáncer de seno en la premenopausia fueron, entre los factores dietarios; el consumo de pescado, integrales y granos enteros, como factor socioeconómico el nivel educativo, entre las variables reproductivas la lactancia y la paridad y como factor individual; la edad. (tabla 10)

Tabla 10. Modelo de regresión logística condicional para cáncer de seno en la premenopausia, estimaciones ajustadas; análisis bivariante con estimaciones crudas y ajustadas por edad.

Variablen	OR IC 95%	OR ajus IC 95%	Significancia ajus
Consumo Pescado	1.758 (0.962,3.210)	2.560 (1.200,5.460)	0.015
Consumo de Integrales	0.650 (0.415,1.019)	0.579 (0.339,0.991)	0.046
Consumo de Granos	2.424 (0.947,6.208)	3.415 (0.921,12.670)	0.066
Nivel educativo ^a			0.015
Bajo		0.429 (0.164,1.119)	0.084
Alto	0.675 (0.433,1.053)	1.201 (0.932,3.898)	0.649
Edad			0.000
Edad ajustada ^b		5.284 (2.149,12.994)	0.000
Lactancia	1.719 (1.021,2.895)	1.419 (0.393,5.117)	0.593
Paridad	0.574 (0.328,1.003)	1.366 (0.329,5.673)	0.667

^aJerarquización por nivel educativo superior. ^bNivel de medición, escala de razón.

Se registraron durante la realización de llamadas telefónicas diez pacientes fallecidas, de las cuales siete fallecieron en la institución a causa de complicaciones secundarias al cáncer de mama, todas con enfermedad metastásica. Las tres restantes fallecieron en otras instituciones, sin lograr establecer las causas del deceso.

9. DISCUSIÓN

El cambio observado en la historia natural de la enfermedad en lo que concierne a la patología neoplásica maligna de la mama ha hecho evidente el aumento en su incidencia a nivel global. En Colombia la incidencia para 2018 se encuentra en 44.1 por 100.000 habitantes (RAE) siendo el segundo cáncer con mayor número de casos nuevos para este año. Este hecho contrasta con las tasas en descenso de otras patologías como el cáncer de cérvix, cuya incidencia para el mismo periodo se encuentra en 12.7 por 100.000 habitantes (RAE) (53)

La detección de la enfermedad en amplios grupos de edad como el aumento en el número de pacientes premenopáusicas que padecen dicha patología ha ido de manera paralela a los cambios en el estilo de vida que asume la mujer en las últimas décadas. (54)

Con el fin de establecer las posibles asociaciones entre el estilo de vida y la enfermedad, se consideró el estudio de casos y controles. Este tipo de diseño brinda ventajas sobre otros, su metodología facilita el estudio de la población considerada en esta investigación, así como su mayor eficiencia explicada en términos de recursos económicos y menor tiempo en el desarrollo. El diseño consideró los parámetros de validez; control de sesgos y variables de confusión, así como los principios de comparabilidad, de población base, control de variables de confusión y exactitud comparable. (55) Estos parámetros de validez se cumplieron basados en una población secundaria, conformada por pacientes tratadas en una institución hospitalaria. Tanto casos como controles fueron extraídos de los registros clínicos institucionales en el rango de tiempo considerado, incluyendo el total de la población de referencia en la siguiente fase del estudio. El control de variables de confusión fue considerado en el análisis post hoc, incluyendo las variables que en conjunto explican la presencia de cáncer de mama por medio del análisis multivariante.

El principio de exactitud comparable se garantizó con la realización de cuestionario de la misma forma en casos como en controles, mediante entrevista telefónica con el sujeto por entrevistador cegado para el diagnóstico. Con el fin de evitar sesgos de clasificación, se realizó la revisión de registros clínicos considerando los criterios de selección para diagnóstico, tanto para casos como para controles. Se incluyó para el análisis, el total de la muestra obtenida luego de la complementación de los datos por medio del cuestionario telefónico. La digitalización de la información fue doblemente revisada, asumiendo datos faltantes y registrándose como tal. Se realizó seguimiento al 10% de las llamadas, corroborando la adecuada obtención de los datos. En la construcción del modelo multivariante se consideraron las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado, para la dieta; el consumo de alimentos integrales, leguminosas (granos) y pescado, para los factores hormonales y reproductivos; lactancia y paridad, para los factores sociodemográficos; el nivel educativo, todos estos ajustados para la edad.

Es así como tenemos que la multicausalidad es aceptada como explicación en muchas de las patologías cancerosas, el cáncer de mama no es la excepción. Se han identificado factores de riesgo hormonales, reproductivos y hereditarios.

Avances en genética han demostrado que existe una base hereditaria para un subgrupo de formas de cáncer. La asociación hereditaria representa aproximadamente el 10% de los cánceres de mama. (56)

Han sido identificados como genes asociados a cáncer hereditario de mama; BRCA1, BCRA2, Tp53, CHk2 y ATM quienes inicialmente tienen la función de mantener la integridad genómica y reparan el ADN. Sin embargo, las mutaciones de los genes BRCA son el criterio considerado como indicador de pruebas genéticas. El riesgo para desarrollar cáncer de mama es influenciado tanto, por la heterogeneidad de los alelos, los genes modificadores, los factores hormonales y reproductivos, así, como los factores ambientales. (57)

El estudio genético para BRCA1 y BRCA2 no se realiza de manera rutinaria en los países latinoamericanos. Sin embargo, en otros países como Estados Unidos, Canadá, Polonia, Israel y muchos otros países de Europa Occidental, estos estudios hacen parte de la evaluación de pacientes que potencialmente pudieran padecer cáncer de mama de origen hereditario. (58)

A pesar de que nuestra investigación no abarca el estudio genético en los sujetos, es pertinente considerar la posible coexistencia de alteraciones genéticas de base como explicación de la patología en la población estudiada.

La gran mayoría de estudios acerca de la asociación de factores reproductivos, refuerzan la lactancia materna y la multiparidad como factores protectores para la enfermedad. Así como la nuliparidad y el periodo prolongado de exposición estrogénica (menarquia temprana, menopausia tardía, edad tardía en el primer embarazo, medicamentos hormonales), como factores de riesgo para la misma.

Sin embargo, estudios que agrupan a los sujetos considerando la menopausia como un factor que diferencia las mujeres en cuanto a el estado del receptor hormonal, concluyen que la multiparidad puede disminuir el riesgo de cáncer de mama diagnosticado luego de los 40 años, pero por otro lado puede aumentar el riesgo antes de esa edad. Así como el papel protector de la lactancia materna no ha sido del todo conclusivo en estudios realizados en diferentes países. (59)

Otros estudios concluyen que, aunque por décadas se han conocido factores reproductivos en asociación con riesgo de cáncer de mama, no es claro hasta qué punto estas asociaciones difieren por niveles estrogénicos y el estado del receptor de progesterona. Lo que obliga a considerar el estado de premenopausia como subgrupo de estudio específico para estos factores relacionados con la enfermedad en general. (60)

En el análisis estadístico bivariado del presente estudio, se establece una relación inversa entre la lactancia materna y el desenlace. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado ajustado por edad, se observa pérdida de la asociación de estas variables reproductivas con la presencia del cáncer de mama en la premenopausia.

La obesidad, ha demostrado una importante asociación con el riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia. Sin embargo, este factor antropométrico, no presenta asociación en la literatura, en la etapa de la premenopausia y en algunos estudios hasta muestra una relación inversa. (61) En el presente estudio está ausente la asociación de este factor con el desenlace. Es importante considerar que la obesidad puede tener injerencia en el pronóstico, la recidiva y recaída de esta patología. (62)

Los bajos niveles educativos se relacionaron en mayor medida con el riesgo de padecer la enfermedad, con respecto al nivel educativo universitario, que se asoció de manera inversa con el riesgo de cáncer. Estudios en Los Estados Unidos de América han reportado asociaciones de riesgo en sujetos con menos de 12 años de educación, que se asoció, además a una mayor tasa de mortalidad, casi duplicando las de aquellos pacientes con mayor nivel educativo. (63) Estudios suecos acerca de la influencia del nivel educativo, en el riesgo de cáncer de mama y su supervivencia, observó que mujeres con menor nivel educativo presentaban patología avanzada en el momento del diagnóstico, mientras que las pacientes con niveles educativos superiores presentaban incidencia de cáncer en etapas más tempranas y por ende un mejor pronóstico. (64)

El hecho de ser parte de las patologías que ameritan tamizaje para su detección podría considerarse en la relación entre el nivel educativo y el riesgo de presentación de cáncer de mama. (65)

Debemos considerar las características de la población al analizar los resultados. Es importante tener en cuenta que la población a estudio estaba conformada por pacientes con patología benigna de mama que correspondieron a controles y pacientes con cáncer de mama considerados casos. El método diagnóstico de mayor frecuencia fue el autoexamen de mama, lo que podría relacionarse con un mayor número de casos con bajo nivel educativo, con respecto a controles con un nivel educativo mayor, y una probable detección como caso en etapas avanzadas, dado que se requiere de cierto conocimiento de las características de tamizaje para esta enfermedad y su prevención.

Los factores relacionados previamente solo pueden explicar aproximadamente el 40% de todos los casos de cáncer de mama. El 90% de este tipo de lesiones están relacionados con la exposición ambiental, así lo evidencia el hecho de que las tasas de incidencia difieran entre los países occidentales y orientales. Los factores relacionados con los estilos de vida pueden influir en el riesgo para esta enfermedad. (66)

Si bien las asociaciones de factores de riesgo como lo son; la historia familiar y los factores reproductivos con el cáncer de mama ha estado bien establecidas, en los últimos 15 años el objetivo ha sido la comprensión de los eventos tempranos y habituales de la vida como probables determinantes en el riesgo de la enfermedad. Es así como la modificación de los factores de riesgo nutricionales y del estilo de vida, como otras medidas de prevención específicas, podrían tener un impacto importante en la incidencia de este cáncer. (67, 68)

No existe claridad, acerca de si la actividad física realizada de manera regular en las mujeres premenopáusicas genera un impacto real en la disminución del riesgo de cáncer de mama, en este grupo etario. Considerando que la actividad física puede modificar los patrones del ciclo menstrual y alterar la producción de hormonas ováricas, podría reducir el riesgo de presentación en los casos de lesiones hormono dependientes. Sin embargo, esta relación no se ha establecido claramente en este grupo de pacientes. El presente estudio no evidenció asociación entre el cáncer de mama y la ausencia o presencia de una actividad física regular. Sin embargo, teniendo en cuenta la clara relación entre obesidad y cáncer de mama en la postmenopausia, la implementación de programas

regulares de ejercicio físico como componente crítico de un estilo de vida saludable deberán ser implementados, aun desde edades tempranas. (68, 69)

Entre los estudios realizados para determinar las asociaciones entre el consumo de cigarrillo y la presencia de cáncer de mama, existe divergencia entre los resultados in vitro, donde claramente existe una asociación entre los compuestos del humo de tabaco, como los hidrocarburos policíclicos, las aminas aromáticas y las N-nitrosaminas que pueden inducir tumores mamarios en los animales estudiados. Así como los hallazgos de alteraciones específicas del ADN con mutaciones del gen p53 en el tejido mamario de los fumadores que también respalda la posibilidad biológica de una asociación positiva. Hallazgos que contrastan con los estudios epidemiológicos realizados en las últimas décadas cuyos resultados han demostrado de manera variable asociaciones positivas, inversas o nulas. Para esto se ha prestado atención cada vez mayor a las medidas de exposición al humo de tabaco, a los aspectos del fumador y a los factores potencialmente diferentes, que podrían modificar la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama. (70)

Algunos otros estudios como el realizado en la Cohorte de Profesores de California entre los años 1995 y 2005, en los que se realizó el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, se estimaron los índices de riesgo (HR) asociados a variables de tabaquismo activo y pasivo, entre los fumadores activos el riesgo para cáncer de mama aumento estadísticamente de manera significativa en comparación con los que no referían la exposición. No existió relación entre mujeres con antecedentes de cáncer de mama familiar con la exposición al cigarrillo. (71)

Sin embargo, al considerar que el consumo de alcohol y tabaco están estrechamente relacionados y los resultados publicados en asociación con cáncer de mama, no siempre han permitido una de confusión adecuada entre las exposiciones, se han realizado revisiones amplias de la literatura incluyendo estudios que analizaron un número importante de mujeres (58.515) con diagnóstico de cáncer invasivo y (95.067) controles de un total de 53 estudios. Considerando que en comparación con las mujeres que informaron no haber bebido alcohol, se observó un riesgo relativamente mayor para padecimiento de la enfermedad con respecto a mujeres que negaron consumo. La ingesta asoció mayor riesgo con mayores cantidades de consumo, aunque en la relación entre el tabaquismo y el cáncer de mama no se logró la de confusión por el efecto del alcohol, que continúa sin evidenciar asociación. Así se concluye en este estudio que el efecto del alcohol sobre el cáncer de mama deberá interpretarse en el contexto de sus efectos benéficos asociados al consumo moderado sobre las enfermedades cardiovasculares y sus efectos nocivos sobre otro tipo de cáncer y enfermedades crónicas como la cirrosis. (71)

En el presente estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables; el hábito de fumar cigarrillo y el consumo de alcohol, con la presencia de cáncer de mama en mujeres premenopausicas.

Revisiones Sistemáticas realizadas con el objetivo de determinar la asociación entre el trabajo realizado en horas nocturnas con respecto a la patología maligna de mama, encontrando asociación entre las ocupaciones que implican el trabajo nocturno; como

sustituto de la exposición a la luz en la noche y la posterior supresión de la melatonina, que a su vez se relaciona con riesgo de cáncer de mama, por lo que han ameritado este tipo de estudio epidemiológico. Con base en trece estudios que incluyeron trabajadores de cabina en aerolíneas y otros seis de trabajadores nocturnos, concluyeron que existe riesgo de cáncer de mama en este tipo de población. (71)

Así como la medición del tiempo a la exposición, es importante considerar la medición de los niveles de melatonina, con el fin de establecer una relación paralela entre estas variables. (72)

Se requiere de una cohorte que corresponda con las características de exposición para este grupo poblacional, y un grupo de controles lo suficientemente coherente como para garantizar la validez de los hallazgos. Un estudio de casos y controles basado en los casos podría garantizar un mejor resultado de los datos. El presente estudio no logró establecer conclusiones con respecto a esta variable.

DIETA

Las tasas de cáncer de mama varían ampliamente en las poblaciones. Se ha observado mayor incidencia de esta patología en poblaciones de migrantes hacia países desarrollados. La tendencia hacia un número mayor de nuevos casos en países no solo del primer mundo ha llevado a plantear como hipótesis que los factores dietarios podrían explicar la gran variación en la incidencia del cáncer de mama a nivel mundial. (73, 74). No se encontró relación entre el consumo de lácteos, carbohidratos, fritos, bebidas azucaradas, carnes rojas ni embutidos con el cáncer de mama en la población estudiada.

FRUTAS Y VEGETALES:

En cuanto a la asociación entre la presencia de cáncer de mama con respecto a los diferentes grupos de alimentos, la literatura arroja evidencia en la que el grupo de alimentos conocidos como flavonoides, derivados de alimentos vegetales y frutas (isocianatos, antocianinas, flavonas, carotenoides y ciertos indoles) que poseen actividad para inhibir la fase I de la activación enzimática del citocromo p450 y con la capacidad de inducir la desintoxicación de enzimas fase II, pueden prevenir el inicio de los cambios celulares neutralizando electrófilos endógenos y exógenos del tejido mamario. Las verduras y frutas contienen importante cantidad de fibra, lo que puede disminuir el riesgo de cáncer de mama al inhibir la reabsorción de estrógenos en el intestino, además su alto consumo se asocia con una disminución del riesgo de obesidad; factor de riesgo conocido para cáncer de mama en la posmenopausia. (75)

Un metaanálisis que incluyó seis cohortes longitudinales y seis estudios de casos y controles mostró que la ingesta de flavonas y flavonoles se asocian con una disminución del riesgo de cáncer de mama. Este metaanálisis incluyó un estudio del centro de México que informó efecto protector para cáncer de mama de este tipo de alimentos en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, dos estudios de cohorte más recientes, uno sobre mujeres entre los 35 a 70 años en 10 países de Europa (n=334.850) y otro sobre mujeres mayores de 55 años en los países bajos (n=3209) no encontraron asociación. No

obstante, el segundo estudio encontró mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres mayores de 70 años con bajo consumo de frutas y verduras. (76)

Es importante considerar algunas otras variables asociadas al consumo en sí de este tipo de alimentos. El empaque y almacenamiento pueden tener consecuencias secundarias, afectando el beneficio que profesa la ingesta de estos. Es así como en un estudio realizado en varios estados en el norte de México, donde se analizaron 454 mujeres con y sin cáncer de mama, determinando la presencia de ftalatos en muestras de orina, con el fin de analizar la interacción de estos compuestos químicos, disruptores endocrinos, utilizados principalmente como plastificantes para el almacenamiento de una gran cantidad de productos de este tipo. Se encontró una asociación positiva, estadísticamente significativa con la presencia de la enfermedad y cantidades aisladas de estos compuestos químicos en la orina de las pacientes. Otros estudios también asocian el uso de pesticidas en el manejo de la producción alimenticia con el cáncer de mama. Considerando esta evidencia es importante tener en cuenta no solo la cadena de producción alimenticia, sino además el empaque, almacenamiento y distribución como factores que pueden interferir en la conservación de las propiedades de este tipo de alimentos. (77, 78)

A pesar de que, en nuestro estudio los resultados no arrojaron una asociación entre el consumo de vegetales y la presencia o no de cáncer de mama, a la luz de la evidencia sigue siendo imperativo, fomentar el consumo de frutas y vegetales, dado que sus propiedades benéficas se han evidenciado en patologías crónicas de alto costo socioeconómico como lo es el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Además, son una fuente irremplazable de nutrientes esenciales.

LEGUMINOSAS:

Las leguminosas, son un grupo de alimentos que se consume como grano, entre estos se encuentran; soja, frijol, lenteja, garbanzo, arveja, maní. Poseen fitoestrógenos, compuestos que se comportan como estrógenos débiles de origen vegetal. De este grupo de alimentos la soja ha sido el más estudiado. (33)

La evidencia epidemiológica y migratoria sugiere que el consumo de isoflavonas (fitoestrógenos) provenientes de la soja en la dieta puede reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, el papel de las isoflavonas como factor protector es poco claro. Existe una línea de evidencia que sugiere que las leguminosas; más específicamente la soja y sus isoflavonas han demostrado un efecto protector del cáncer, con evidencia de propiedades anti proliferativas in vivo. También se ha sugerido que las isoflavonas que se encuentran en los productos de soja se comportan como estrógenos débiles y como tales, ronda la posibilidad de la influencia de las isoflavonas en los tipos de cáncer con receptores hormonales positivos. Algunos estudios han demostrado su papel como inhibidor de la angiogénesis, clave en el crecimiento y la invasión tisular, efecto atribuido a la enzima genisteína. Tal parece que los estudios en humanos y animales refuerzan la evidencia de propiedades anticancerígenas de la soja o sus isoflavonas lo que ha planteado su uso como agente terapéutico anticancerígeno asociado a agentes quimioterapéuticos. (79-81)

Los resultados del metaanálisis de Mark Messina y cols, en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Loma linda, California. Indican que la proteína de soja reduce directamente los niveles circulantes de colesterol LDL en aproximadamente el 4% y estudios epidemiológicos prospectivos de EUA y China, muestran que el consumo de soja después del diagnóstico de cáncer de mama se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad. (82)

La diferencia radica en que, en estudios animales en los que se manipula el nivel estrogénico, se encuentra que en el entorno de alto nivel de estrógenos la incidencia de cáncer de mama es significativamente menor en el grupo experimental que en el control. Mientras que, en el ambiente bajo de estrógenos, la incidencia de cáncer de mama es significativamente mayor en el grupo experimental que en el control. Lo que hace pensar que las isoflavonas de soja en la dieta promueven el cáncer de mama a bajos niveles de estrógenos, pero inhiben el cáncer de mama a altos niveles de estos, proceso que solo ocurriría al inicio de la enfermedad. Esto podría llevar a pensar que la ingesta de isoflavonas pueda no ser beneficiosa en todas las mujeres.

Los resultados de los diferentes estudios varían según el área geográfica donde se realicen. es así como la cohorte de Takayama realizada entre 1992 a 2008 que recolectó información de 15.607 pacientes de las cuales 172 desarrollaron la enfermedad, apoya la idea de que la ingesta de isoflavonas podría tener un efecto protector en mujeres postmenopáusicas y ninguno en la etapa de la premenopausia. (83)

La conclusión extraída de los metaanálisis sobre la asociación entre la ingesta de isoflavonas y el riesgo de cáncer de mama para las mujeres pre y posmenopáusicas no son totalmente consistentes. La gran mayoría de estudios no consideraron dentro de sus diseños de estudio la agrupación de los resultados sobre la base de distinguir entre mujeres pre y postmenopáusicas. Es así como en los estudios de poblaciones asiáticas, se puede ver un efecto protector en ambos grupos de mujeres (OR=0.9; IC 95%: 0,48-0,69 para mujeres premenopáusicas; OR=0.59; IC 95%: 0,44-0,74 para mujeres posmenopáusicas) Mientras que para los estudios de mujeres en países occidentales se observó un efecto protector marginalmente significativo para cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas (OR=0.92; IC 95%: 0.83-1.00) pero en el análisis estratificado no se encontró asociación estadísticamente significativa. (84, 85)

La actividad estrogénica de las isoflavonas está bien documentada, numerosos estudios han confirmado que la estructura molecular de las isoflavonas es similar a la del receptor E2 por lo tanto es capaz de vincularse a este receptor y modular sus efectos. Se unen a los receptores de estrógeno induciendo diferentes cambios en la conformación de este, provocando una variedad de efectos mediada por estos receptores. Sin embargo, la afinidad de las isoflavonas es menor que E2. Un estudio en mujeres japonesas encontró una correlación negativa significativa entre el consumo de isoflavona de soja y riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que las isoflavonas de soja tienen un mayor efecto protector en la premenopausia y un efecto débil o nulo en mujeres posmenopáusicas.

Aun no es concluyente el papel de los flavonoides como factor modulador en la proliferación y angiogénesis tumoral.

Sigue existiendo divergencias en el papel que juegan las isoflavonas en el cáncer de mama en la premenopausia. (86)

Mientras que el metaanálisis realizado por Dong y cols y analizado por Zhang y cols, estableció que sí existe una diferencia en la asociación entre el consumo de soja, siendo claramente protector en poblaciones asiáticas (RR=0.76, 95% IC, 0.65-0.86) no obstante en poblaciones occidentales no se observa el mismo efecto (RR=0.97, 95% IC, 0.87,1.06) Las diferencias entre las regiones geográficas reflejan posiblemente la variación en la cantidad del consumo de alimentos ricos en isoflavonas, el tiempo de exposición a estas y/o la susceptibilidad genética como posibles explicaciones para la heterogeneidad observada. (87)

En el estudio de cohorte multiétnica en los EUA de 2011, en los cuales se incluyeron 84.450 mujeres (896 in situ y 3873 casos invasivos) población estadounidense de origen japonés, blancos, latinos, afroamericanos y hawaianos nativos con una amplia gama de ingesta de niveles de soja, no se observó asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de isoflavonas en la dieta y el riesgo general de cáncer de mama. Sin embargo, los análisis estratificados sugirieron diferencias étnicas raciales en las estimaciones de riesgo, lo que indicaría que una mayor ingesta de isoflavonas podría ser factor protector en mujeres latinas, afroamericanas y japonesas. (88)

En el análisis estadístico de nuestro estudio se observó una asociación inicial entre el consumo del grupo de alimentos correspondiente a las isoflavonas (frijol, garbanzo, lenteja, soja) con el desenlace. Sin embargo, en el modelo del análisis multivariado, se pierde la significancia estadística, lo que concluye como muchos de los estudios referenciados, que la asociación de las isoflavonas y el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia no es aún conclusiva y amerita estudios más amplios desde el contexto propio de cada región, considerando los diferentes tipos de isoflavona más consumidos por este grupo de mujeres. Tal parece que el estado de menopausia puede tener un efecto modificador en estas asociaciones, lo que obliga a generar análisis de subgrupos teniendo en cuenta el estado estrogénico femenino al momento del diagnóstico. Se hace necesaria investigación en el entorno cultural de cada región, considerando el estado del receptor estrogénico femenino y con las características que implica el estudio de la dieta, dado que para el nuestro el consumo de isoflavonas proviene de fuentes alternas a la soja.

GRANOS INTEGRALES:

La denominación de granos enteros o integrales, se adjudica específicamente a cereales, que corresponden a las semillas de granos como el trigo, el maíz, el centeno, la avena, el arroz o la cebada que conservan las tres partes que los componen; el salvado, el endospermo y el germen. Poseen fitoestrógenos, fitoquímicos y antioxidantes. Son ricos en fibra, vitaminas del complejo B, vitamina E, minerales tocoles, fitonutrientes y anti nutrientes. Entre los compuestos antioxidantes se encuentran ácidos fenólicos, tocoferol, tocotrienoles, selenio, zinc, fibra soluble y ácido fólico. El consumo de este tipo de alimentos se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y cáncer. Los beneficios asociados con su consumo se deben a la existencia de los fitoquímicos únicos de los granos enteros. Investigaciones recientes han demostrado que el contenido fitoquímico total y la actividad antioxidante de los granos integrales se ha subestimado.

Además, contienen fitoquímicos únicos que se complementan con los de las frutas y verduras cuando se consumen juntos. (89)

La dieta es esencial para mantener las defensas antioxidantes ya que es la vía de ingreso de los compuestos antioxidantes al organismo. Los granos enteros poseen una amplia gama de antioxidantes por lo que su ingesta puede contribuir a elevar la capacidad antioxidante corporal y a prevenir las enfermedades en las cuales el estrés oxidativo está presente. Muchos de los productos fabricados con granos enteros presentan mayor capacidad antioxidante en relación con la mayoría de los vegetales y frutas comunes. Adicionalmente la actividad antioxidante de los granos aumenta durante su cocción y tostado.

Los granos enteros también suministran vitamina E, un antioxidante intracelular que protege a los ácidos grasos polinsaturados de las membranas de la peroxidación lipídica. También permiten mantener al selenio en su estado reducido, forma en la que remueve el peróxido de hidrogeno evitando el daño oxidativo en los tejidos, e inhibe la formación de nitrosaminas a pH bajo previniendo la formación de carcinógenos a partir de precursores, el selenio previene la neoplasia de células expuestas a carcinógenos. (90)

El efecto protector de los granos enteros no parece estar mediado por la acción de un nutriente en particular sino, por la acción combinada y sinérgica de los diferentes compuestos que contienen. Estos granos presentan una gran actividad antioxidante, lo que probablemente sea uno de los mecanismos primordiales a través de los cuales previenen el estrés oxidativo celular y por ende enfermedades.

El tipo de grano consumido varía de una zona geográfica a otra. El trigo es el cereal más comúnmente consumido en países de clima templado, el arroz es el más importante en los países del lejano oriente y el maíz para África, Centro y Sur América. Algunos otros son utilizados para la industria cervecera y la de producción de alimentos para animales (cebada) En los Estados Unidos, la avena es un grano que se consume generalmente entero. (91)

La cohorte de Framingham siguió, de manera prospectiva, un grupo de participantes para evaluar las asociaciones entre granos enteros y refinados y sus fuentes de alimento en relación con el riesgo de cáncer relacionado con la adiposidad. Los participantes fueron adultos pertenecientes a la cohorte Framingham Offspring (N=3,184; ≥ 18 años) entre 1991 y 2013, identificando 565 cánceres confirmados por patología concluyendo que un mayor consumo de granos integrales al día y fuentes de alimentos integrales por porciones al día, se asociaron con un 39% y un 47% menos de riesgo de cáncer de mama (OR=0.61; IC del 95%: 0.38-0.98 y HR: 0.53; IC del 95%: 0.33-0.86 respectivamente) Si bien en este estudio los granos enteros y refinados no se asociaron con el riesgo de cáncer asociado con la adiposidad, los granos enteros pueden proteger contra el cáncer de mama, aunque son necesarios estudios en otros grupos étnicos. (92)

Existen crecientes evidencias que apoyan el beneficio regular de granos enteros con un menor riesgo de diferentes tipos de cáncer. En una revisión de estudios de casos y controles en hospitales de Italia, se encontraron un patrón de protección de los granos enteros contra los diferentes tipos de cáncer, entre estos el cáncer de mama (93). Estudios en EUA, reportaron también una reducción del riesgo de todos los cánceres estudiados en las participantes del estudio de Salud de Mujeres en Iowa. Es interesante observar que no se puede atribuir la disminución del riesgo de la enfermedad a la acción de un nutriente en especial ya que los efectos de las sustancias contenidas en los granos

enteros se solapan, sugiriendo que el efecto de la mezcla de nutrientes es más efectivo que la protección que brindaría un nutriente en forma aislada. (94)

En el Nurses Health Study II, se avaló la ingesta de alimentos que contenían granos enteros y refinados, durante la adolescencia, la adultez temprana y los años premenopáusicos en relación con la presencia posterior de cáncer de mama. Las ingestas se informaron en un cuestionario realizado cada 4 años, durante el seguimiento hasta 2013. Entre 90.516 mujeres premenopáusicas de 27 a 44 años, se identificaron 3.235 casos de cáncer de mama invasivo. Se calcularon riesgos relativos, encontrando asociación con un riesgo menor de cáncer de mama premenopáusico (RR=0.82, IC del 95%: 0.70-0.97 p=0.03) pero no para cáncer de mama en posmenopáusicas. (95)

En la gran cohorte de mujeres afroamericanas (Black Health Study) estudio prospectivo en el que participaron 50.778 sujetos con seguimiento cada 2 años desde 1995 hasta 2007. Se identificaron 1.904 casos incidentes de cáncer de mama. A través de análisis factorial, identificaron dos patrones dietéticos; el "occidental" (granos refinados, carne procesada y dulces) y el "prudente" (granos integrales, vegetales, frutas y pescado) encontrando que la dieta prudente se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama en general el análisis estratificado por índice de masa corporal (RR=0.64; IC del 95%: 0.43,0.93. p=0.01) Al igual que en mujeres premenopáusicas (RR=0.70; IC del 95%: 0.52,0.96 p=0.01) A demás de una asociación inversa significativa para el patrón dietético prudente y cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos (RR=0.52; IC del 95%: 0.28,0.94. p=≤0.01) (96)

El modelo multivariado del análisis estadístico de nuestro estudio confirma claramente la importancia de este grupo nutricional como factor protector del cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas (OR=0.579; IC del 95%: 0.339,0.991. p=0.046).

PESCADO:

Actualmente el consumo de pescado es ampliamente reconocido por sus beneficios y por ser una importante fuente de nutrientes esenciales. Numerosas organizaciones de salud recomiendan su consumo habitual, tradicionalmente se han considerado benéficas las propiedades del consumo de pescado y mariscos. Además de contener proteínas, vitaminas esenciales como la D y minerales, los peces y mariscos poseen lípidos como la principal fuente de energía para su crecimiento. Los ácidos grasos poliinsaturados ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) se requieren para proveer energía y producir fosfolípidos y lípidos fundamentales para la formación de sus membranas celulares. Los ácidos grasos n-3 que se encuentran especialmente en el pescado graso como el salmón, las sardinas y el arenque, han sido considerados como factores que mejoran el riesgo cardiovascular.

Los seres humanos ingieren ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) principalmente a través de la ingesta de pescado. Además, en mujeres embarazadas y lactantes, la ingesta de pescado es importante porque proporciona DHA benéfico para el desarrollo neuronal del bebé. Los seres humanos ingieren ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) principalmente a través de la ingesta de pescado. (97)

Los aceites de pescado han demostrado un efecto protector contra los carcinógenos mamarios. Estudios basados en la incidencia y mortalidad del cáncer de mama, respecto a las estimaciones del consumo de pescado y mariscos, han demostrado una relación inversa entre el porcentaje de calorías provenientes de este tipo de alimentos y las tasas de cáncer de mama. (98). Resultados de datos experimentales en animales sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 contenidos de los peces pueden proteger contra este tipo de cáncer, efecto que podría estar en relación con el tiempo de consumo. (99) Investigaciones de marcadores en cáncer de mama y colorrectal, también muestran los ácidos grasos omega-3 como factor asociado a la reducción en el riesgo de presentar estos tipos de cáncer, lo que sugiere que una dieta en la que se reemplace el consumo de carnes rojas por el de pescado podría reducir más eficazmente el riesgo de estas. Se concluye así que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3 en los países industrializados puede contribuir disminuyendo el riesgo de presentación. (100)

Existe un interés actual en el consumo de pescado y ácidos grasos n-3 marinos y el riesgo de cáncer de mama. Como ya se ha comentado, estudios in vitro y en animales han sugerido un efecto inhibitorio de estos ácidos grasos sobre el crecimiento y la proliferación de células mamarias. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos son inconsistentes.

La Investigación Europea Prospectiva en Cáncer y Nutrición (EPIC) evaluó el consumo de pescado en 310.671 mujeres con edades comprendidas entre 25 y 70 años, seguimiento por 6.4 años, calculando la relación de riesgo para el cáncer de mama por la ingesta de pescado entero, magro y graso, estratificando por centro de estudio y ajustando para factores de riesgo de mama establecidos. Durante el seguimiento se observaron 4.776 casos de cáncer de mama invasivo. Los resultados no mostraron asociaciones significativas entre la ingesta total de peces y el riesgo de cáncer de mama (HR 1.01, IC del 95% 1.02,1.26. $p=0.28$) por 10 g/día. Al evaluar por separado los pescados grasos se encontró una asociación significativa positiva solo en el quintil alto (HR 1.13, IC del 95% 1.01,1.26) sin diferencia en el análisis estratificado por estado de menopausia. (101)

En metaanálisis realizado a 21 estudios de cohorte prospectivos sobre la ingesta de pescado y los ácidos grasos marinos poliinsaturados n-3 (AGP) y el riesgo de cáncer de mama en 2012 concluyeron que los AGP marinos se asocian con una reducción del 14% de cáncer de mama (0.86 IC del 95%: 0.71,1.03) El análisis dosis-respuesta indicó que el riesgo se redujo en un 5% por 0.1 g/día (0.95 IC del 95%: 0.90,1.00) Sin embargo, no se observó asociación significativa para el consumo de ácido alfa linolénico presente en peces. Este estudio sugiere mayor investigación de estudios prospectivos de cohortes ante las implicaciones para la salud pública con respecto a la prevención de esta patología a través de intervenciones dietéticas. (102)

Grace Y. Kiyabu y cols, examinaron la asociación entre la ingesta de pescado, n-3 PUFA (incluyendo el EPA y el DHA) y otros compuestos como el ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido alfa-linoleico (ALA) y ácidos grasos poliinsaturados n-6 y cáncer de mama con subanálisis del estado del receptor de estrógeno y progesterona (ER y PR) en 38.234 mujeres japonesas durante 14.1 años de seguimiento en los que se diagnosticaron 556 casos de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama no se asoció con la ingesta total de pescado cuando se analizó a través de modelos de regresión multivariantes y riesgos proporcionales de Cox. La ingesta de n-6 total se asoció positivamente con el desarrollo

de tumores ER + y PR +. La ingesta de EPA se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama para los tumores ER + PR+. (103)

En una revisión sistemática realizada por el Instituto de Nutrición Humana y Orígenes de Desarrollo de la Salud y las Enfermedades, en Reino Unido, en el que se analizaron 106 estudios, que indagaban acerca de la asociación de consumo de pescado y cáncer de próstata, mama y colorrectal. Entre las 273 estimaciones de asociación informada, 53 indicaron una disminución del riesgo, mientras que 12 indicaron mayor riesgo asociado con la ingesta de pescado. Sin embargo, hay varios factores que pueden enmascarar estas asociaciones. El tipo de pescado consumido, el método de cocción y entre las mujeres el estado de la menopausia pueden ser factores que se relacionan con si el pescado es protector o no. (104)

Otros estudios como el de Dieta, Cáncer y Salud de los Estados Unidos, investigo en mujeres posmenopáusicas la relación de este tipo de consumo y el efecto de este con respecto a la expresión del receptor de estrógenos de tumores de cáncer de mama. De un total de 23.693 mujeres posmenopáusicas, 424 fueron diagnosticadas con cáncer de mama. La razón de tasas de incidencia (RTI) por cada 25 g adicionales de ingesta diaria media de pescado fueron 1.13 (IC del 95% 1.03,1.23) El análisis de los pescados grasos IRR de 1.11 (IC del 95% 0.91,1.34) y para pescado magro fue 1.13 (IC del 95% 0.99,1.29) Al estratificar la ingesta en tres tipos de métodos de preparación la RTI para pescado frito fue 1.09 (IC del 95% 0.95,1.25) para el pescado hervido 1.09 (IC del 95% 0.85,1.42) y para el pescado procesado 1.12 (IC del 95% 0.93,1.34) La RTI por cada 25 g adicionales de ingesta diaria media fue de 1.14 (IC del 95% 1.03,1.26) para los casos con receptor de estrógenos (ER) positivos y 1.00 (IC del 95% 0.81,1.24) para cáncer de mama con ER negativo. (105)

Se sabe que los peces de agua dulce proporcionan una fuente saludable de alta cantidad de proteínas, vitaminas esenciales, minerales y ácidos grasos poliinsaturados.

Para investigar la asociación entre la ingesta de peces de agua dulce y el riesgo de cáncer en mujeres premenopáusicas chinas, se realizó un estudio de casos y controles con 669 casos y 682 controles poblacionales en la provincia china de Jiangsu, encontrando que la ingesta total de peces de agua dulce se relacionó con una disminución de la OR ajustada para el cáncer de mama, pero sin considerar la dosis-dependencia. Sin embargo, para algunos tipos de peces, la OR ajustada para la categoría de consumo más alta (≥ 1.000 g/mes) (OR 6.09; IC del 95%: 3.04, 12.2. $p \leq 0.001$) muestra una relación positiva con respecto al desenlace, mientras que las ingestas moderadas (≥ 500 g/ mes) (OR 0.54; IC del 95%: 0.33, 0.92. $p \leq 0.002$) muestran un efecto protector. Lo que indica que el consumo de grandes cantidades de peces de agua dulce puede estar sujeto a un alto riesgo de cáncer de mama en la premenopausia, pero no si se trata de un consumo moderado. Kim y cols, también investigaron la asociación entre pescado graso y su ingesta de ácidos grasos y la incidencia de cáncer de mama en mujeres coreanas, encontrando que una alta ingesta se asocia con una baja incidencia de cáncer de mama en la etapa de la posmenopausia.

Sin embargo, estudios han demostrado que los peces de agua dulce pueden tener un alto nivel de productos químicos nocivos, tales como el metilmercurio, residuos organoclorados y otros contaminantes. (106)

El incremento de la industrialización y urbanización provoca la contaminación del aire, el suelo y el agua, lo que amenaza la producción de alimentos y su calidad, constituyendo

un riesgo para la Salud humana. Los metales pesados, entre ellos el metilmercurio, han recobrado gran interés debido a su efecto carcinógeno y mutágeno. Los metales presentes en el medio acuático se fijan a los sedimentos, los cuales actúan como integradores y concentradores de metales, los cuales son transportados a través de las membranas biológicas de las diferentes especies acuáticas, magnificándose por las cadenas tróficas. Pequeñas cantidades de ciertos metales como el hierro, cromo, cobalto, magnesio, níquel y zinc son micronutrientes esenciales para el desarrollo del hombre, los animales y las plantas. Sin embargo, cuando exceden ciertas cantidades se consideran tóxicos con el consecuente perjuicio para la vida.

El Mercurio es un elemento que está distribuido de forma natural en la tierra, no obstante, esta distribución es alterada significativamente por el hombre, dado que este elemento es usado en varios procesos industriales, agrícolas y liberación de combustibles fósiles. Dicha situación hace que el riesgo de polución ambiental en zonas urbanas o áreas vecinas sea muy alto. El uso de mercurio en la industria del oro también es una fuente que causa contaminación en algunas áreas del mundo. (107)

El metilmercurio (MeHg) es uno de los compuestos derivados del mercurio más tóxicos presentes en el medio ambiente. El 99% de las especies de mercurio en el plasma sanguíneo son capaces de unirse a los grupos tioles de las proteínas, pudiéndose transportar desde la sangre a diversos órganos. La especiación orgánica del mercurio es considerada de mayor toxicidad que en su forma elemental; y el metilmercurio, debido a su carácter lipofílico, a su capacidad de acumulación en los tejidos de los peces y a su capacidad de biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica, es la forma más común de exposición a través del consumo de alimentos contaminados, principalmente productos pesqueros. Este compuesto es altamente toxico por su acumulación a nivel de tejido nervioso. (108, 109)

Factores en el ciclo acuático del mercurio, transforman el mercurio elemental e inorgánico, en metilmercurio debido a la acción de ciertas bacterias reductoras de sulfato, que se bioacumulan en los organismos acuáticos y pasan a la cadena alimentaria. En los peces ocurre el fenómeno de bioacumulación, que no es más que el almacenamiento de un toxico, cuando el predador se alimenta de peces más pequeños, previamente contaminados. El contenido de metilmercurio de peces grandes y longevos como el atún entre otros, es mayor. Este compuesto se une a proteínas, por lo tanto, no se elimina al limpiar o cocinar el pescado. Aparte de los factores ambientales, los factores genéticos pueden influir en la toxicidad del mercurio y explicar parte de la vulnerabilidad individual. (110)

Se ha estudiado la influencia de metales, como el cadmio, arsénico, cromo y mercurio y su papel en la citotoxicidad y viabilidad de las células de cáncer de mama triple negativo para receptores. Las células se expusieron a concentraciones variables de estos metales, el mercurio indujo una citotoxicidad celular del 35%, mientras que la citometría de flujo reveló una detección de la etapa G1 del ciclo celular. (111)

Compuestos denominados metaloestrógenos, corresponden a pequeños metales iónicos que activan el receptor de estrógeno (ER).

Estudios en células de cáncer de mama in vitro, han demostrado que cuando estos metaloestrógenos se unen al receptor, hay un aumento en la transcripción y la expresión de los genes regulados por los estrógenos, lo que induce la proliferación de las células en el cáncer de mama dependiente de estos. El metilmercurio (MeHg) es un

metaloestrógeno. A concentraciones bajas el MeHg puede promover el crecimiento celular y proteger las células contra las señales pro apoptósicas. (112). Se puede establecer que la actividad que este tipo de compuesto le provee al receptor de estrógeno influye en la respuesta hormonal alterando el sistema endocrino generando una mayor proliferación celular. (113)

Teniendo en cuenta el estudio de Trujillo y cols, un estudio colaborativo colombiano-venezolano en el año 2015 en el que evaluaron las concentraciones de mercurio en peces de interés comercial en ecosistemas acuáticos de la Orinoquia, encontrando concentraciones elevadas de Hg en varias especies. Se consideró el seguimiento hasta el año 2014 que posteriormente asoció a la contaminación de las aguas a causa de la minería aurífera, así como se ha demostrado en la región minera antioqueña en la cuenca del río Magdalena. Debido a sus desplazamientos reproductivos, los peces migran cientos de kilómetros y se han alimentado de peces en sitios distantes al de su captura, esto podría explicar por qué un pez predador presenta niveles altos de mercurio, cuando su captura se hace en un lugar sin evidencia de contaminación ambiental por este metal. (114)

Las concentraciones de metilmercurio en algunas especies pueden alcanzar niveles de 106 veces más que la concentración de base del mercurio en el agua en la que viven los peces. Un estudio basado en la Encuesta Geológica de Estados Unidos (USGS) tomó muestras de peces depredadores en los arroyos de 291 localidades a lo largo de todo el país. Los investigadores encontraron presencia de mercurio en cada uno de los peces de la muestra y el 27% de la muestra excedía el criterio de la EPA para la salud humana (0.3 microgramos MeHg) por gramo de peso húmedo.

Muchos gobiernos difunden recomendaciones, directrices o límites legales para la cantidad máxima de mercurio y/o metilmercurio que debe permitirse en los pescados que se venden en el mercado. Sin embargo, no todas las directrices establecidas son de cumplimiento obligatorio y muchas ONG señalan que son demasiado permisivas para proteger adecuadamente la salud pública. (115)

En el año 2009 se realizó un estudio en la población colombiana de Ayapel en el departamento de Córdoba, en el que se analizaron las concentraciones de mercurio en el cabello de los habitantes de este municipio y la frecuencia de consumo de pescado, además de las concentraciones de mercurio en peces capturados en la ciénaga.

Los resultados muestran concentraciones de mercurio superiores a las permitidas internacionalmente por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) asociadas a una mayor frecuencia de consumo semanal de pescado. Además se midió la concentración de mercurio en peces recolectados en la ciénaga, la cual reportó elevada, lo que podrían estar asociado a la extracción del oro en las zonas mineras del sur de Bolívar, norte de Antioquia y en la parte alta de la cuenca del río San Jorge. La minería del níquel, localizada en el municipio de Montelíbano, que libera mercurio al ambiente por la remoción de la corteza terrestre y la quema de combustibles fósiles aledaño a la ciénaga de Ayapel podrían estar en asociación con estos resultados. (116)

Los pesticidas han pasado a hacer de la cadena alimenticia, los químicos de pesticidas ingresan a el agua subterránea o arroyos, las siembras son tratadas con productos que posteriormente consumirán los animales herbívoros, luego los carnívoros, hasta llegar a los omnívoros entre estos, el hombre. En la cadena alimenticia acuática, los químicos de

los pesticidas entran por aguas residuales y agrícolas, son absorbidos por algas y plancton, luego por peces pequeños, los más grandes y finalmente los humanos. El cáncer de mama se ha asociado a la exposición a pesticidas organoclorados, modulando la actividad hormonal dado que se comportan como disruptores endocrinos. (117)

Ante la evidencia encontrada se sugiere que no se eliminen completamente de la dieta el pescado y los mariscos, pues a pesar del riesgo de contener mercurio, contienen proteína de alta calidad y otros nutrientes esenciales, baja cantidad de grasas saturadas y contienen ácidos grasos omega-3 importantes en la nutrición. Lo ideal sería lograr consumir pescados bajos en mercurio. Existe una gran variabilidad en los niveles de mercurio dependiendo de la especie, el lugar donde se pescó, el tamaño, la época del año y otras consideraciones que pueden ser confusas y difíciles de seguir. Podría considerarse limitar el consumo de pescado a pocas veces a la semana y aun así mantener una dieta nutritiva. No obstante, hay muchas personas para las cuales la restricción del consumo de pescado puede no ser una opción realista. En algunos lugares de nuestro país las personas capturan sus propios peces y mariscos y dependen de estos alimentos como su principal fuente de proteína. En el mundo en desarrollo es aún más grande el número de personas para las que el pescado es una fuente fundamental de nutrientes, así como parte fundamental de su cultura. Además, su bajo contenido en azúcares y alto contenido de proteína, llevaría a un aumento de enfermedades como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardíacas si se emitieran indicaciones de restricción del consumo. En este contexto, los beneficios del consumo de pescado para la salud pueden, al hacer un balance, ser mayores que los riesgos asociados a la exposición de mercurio.

En definitiva, se requiere de la adopción e implementación efectiva de un convenio amplio de control del mercurio a nivel internacional con el fin de limitar la exposición a MeHg y sus consecuencias.

Entre los resultados evidenciados en nuestro estudio, el pescado se comportó claramente como factor de riesgo relacionado con la presencia de cáncer de seno (OR= 2.560 IC :1.200,5.460 p=0.015). Poniendo en contexto la población estudiada y considerando que su procedencia corresponde en gran medida a mujeres que viven en el centro del país, en su gran mayoría pacientes que proceden y residen en la ciudad de Bogotá, es necesario considerar que una gran parte de la comercialización de estos productos proviene de cuerpos de agua dulce continentales. (118)

Hay que tener en cuenta que las características de este tipo de alimento deben ser analizadas de manera universal; desde su procedencia, la cadena de manejo, la consecución del consumidor y por último la cocción, cantidad y frecuencia de consumo para lograr un análisis coherente con los resultados. Sin embargo, es evidente que, ante la luz de los cambios medioambientales, debe seguirse considerando la investigación de este tipo de variables desde una perspectiva nutricional más real.

Es importante aclarar el papel de la dieta en la patogénesis de esta enfermedad. Al ser identificado como factor de riesgo modificable, se podrán encaminar los esfuerzos en la prevención. Estudios epigenéticos coinciden en que varios compuestos activos de alimentos, medicamentos, químicos y tóxicos podrían aumentar o disminuir el riesgo de cáncer de mama. (119)

Recientemente, se ha demostrado que los cambios epigenéticos en los patrones de metilación del ADN, la inadecuada regulación de los estados de cromatina de los genes promotores de tumores y los ARN no codificantes, surgen como los principales factores que gobiernan la progresión tumoral. Se han encontrado enzimas involucradas en la metilación del ADN y en la modificación de histonas que dan como resultado patrones anormales de metilación y/o acetilación a nivel de receptores estrogénicos, aumentando simultáneamente la expresión genética de protooncogenes y genes promotores del crecimiento. Diversos factores ambientales como la nutrición, el comportamiento, el estrés y las toxinas remodelan nuestro epigenoma permanentemente de manera beneficiosa o perjudicial. (120)

En general los efectos e interacciones de los nutrientes y/o compuestos bioactivos selectivamente inducen la muerte e inhiben el crecimiento u proliferación de las células cancerígenas, pero bajo ciertas condiciones, estos efectos e interacciones pueden promover la carcinogénesis. Dichos mecanismos celulares no son homogéneos y dependen de las características morfológicas, bioquímicas y del entorno celular, así como de la susceptibilidad individual. (121) Sin embargo, estas marcas genéticas son reversibles en comparación con los defectos genéticos. Se han estudiado algunos polifenoles nutricionales quimiopreventivos, evaluando su capacidad para revertir las marcas epigenéticas adversas en las células cancerígenas con el fin de atenuar la génesis tumoral y la progresión por sensibilidad asociada a fármacos (quimio-prevención del cáncer).

La evidencia emergente sugiere que el consumo de agentes dietéticos puede alterar los estados epigenéticos normales, así como revertir la activación o el silenciamiento de genes anormales. Surge la posibilidad de generar "dietas epigenéticas" que pudieran incorporarse a un régimen dietético regular y usarse como terapia quimiopreventiva junto con otras terapias de prevención del cáncer. (49)

10. LIMITACIONES

El tamaño muestral propuesto en el protocolo requería de un número mayor de sujetos, con el fin de considerar la extrapolación de la inferencia sobre los resultados para las variables en general, y específicamente para la variable de trabajo nocturno, considerada como parte del cálculo de tamaño muestral. Teniendo en cuenta las limitaciones en la consecución de una mayor número de sujetos, se amplió el periodo de tiempo para obtener la población de referencia, y se incluyeron las pacientes con patología mamaria tratadas en la institución, sin que necesariamente fueran pacientes tratadas por el grupo de seno, salvaguardando los criterios de exclusión y exclusión.

El lograr establecer contacto telefónico con las pacientes también constituyó una limitante en la obtención del tamaño muestral, pues de las 550 pacientes que conformaban la población de referencia solo se obtuvo información de 330 pacientes. Sin lograr la obtención del tamaño muestral propuesto.

La validez y calidad de la información se verificó en el 10% de la población con una nueva llamada telefónica para corroborar la forma de obtención de la información. Sin embargo, el sesgo de memoria se considera como la limitante más importante en la recolección del dato.

El objetivo inicial del estudio abarcó la mayor cantidad de variables para su análisis, lo que obligó a optimizar la complejidad de la forma y estructura de cada pregunta, así como la facilidad en su entendimiento, teniendo en cuenta que se realizó una entrevista vía telefónica para la obtención de los datos, lo que de cierta forma limitó la perfecta caracterización de algunas variables. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo se limita la obtención de información reciente o actual que permitiría mejor caracterización de variables como la dieta.

La cantidad y calidad de los datos registrados en las historias clínicas sistematizadas de la institución no son óptimos y en gran medida carentes o inexistentes, lo que constituyó una limitación importante que obligó a ampliar el número de preguntas consideradas en instrumento de medición con el fin de suplir la información faltante.

11. CONCLUSIONES

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial. Es la enfermedad maligna neoplásica de mayor incidencia y prevalencia en mujeres de todo el mundo. Colombia no es la excepción, la incidencia para 2018 se encuentra en 44.1 por 100.000 habitantes, siendo el segundo cáncer con mayor número de casos nuevos para ese año. (122)

La principal forma diagnóstica sigue siendo la evidencia de la lesión por medio de la palpación de la mama. El 75.7% de la población estudiada detectó su enfermedad por medio de la palpación.

Las explicaciones a su etiología se encuentran inmersas en la multicausalidad. Se han comprobado claras asociaciones con factores genéticos, hormonales y reproductivos, así como antropométricos y los asociados a los estilos de vida. Algunas de estas asociaciones difieren según el área geográfica y es comprensible, dado que las diferencias culturales inciden en cada uno de estos factores.

Es importante considerar el estado del receptor hormonal en el análisis de las asociaciones, ya que existe una diferencia en el comportamiento de los factores relacionados con este tipo de cáncer y el estado de pre o post menopausia.

Nuestro estudio no logró reunir el tamaño muestral considerado desde la propuesta del protocolo, lo que no permite que los resultados puedan ser inferidos a la población general, sin embargo, se pudo observar que no difieren de manera importante con respecto a evidencia científica encontrada.

Las mujeres con un mayor nivel educativo tienen menos riesgo de padecer la enfermedad, posiblemente de deba a una mejor adherencia a los programas de tamizaje y a una consulta precoz luego de detectar la lesión.

La evidencia demuestra que los hábitos dietarios hacen parte del estilo de vida que asume cada individuo, están mediados por su entorno y pueden influenciar el receptor hormonal o general cambios epigenéticos que modifiquen la respuesta antitumoral celular. El consumo de granos enteros o integrales ejercen un efecto protector, mientras que el consumo de pescado puede estar asociado con un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Ante la evidencia que demuestra que los nutrientes y/o compuestos bioactivos pueden, de forma directa e indirecta, individual o sinérgica, modificar la estructura de la cromatina, fragmentar el ADN, suprimir o promover la expresión de los genes modulando la transcripción y transducción, bloquear o activar vías de señalización intra y extracelular involucradas en la proliferación, diferenciación y muerte celular, y contrarrestar los efectos de algunas moléculas en el entorno intra y extracelular, sigue siendo importante impulsar campos de investigación nutrigenómica en el país.

Desde nuestro entorno investigativo es imperativo el diseño de estudios de seguimiento a la población consultante. La detección de casos incidentes puede darnos la posibilidad de estudiar de manera más exacta todas las variables consideradas como asociadas al desarrollo de la enfermedad. La dieta es una variable que amerita estudios más específicos con mediciones que garanticen una mayor exactitud ya que por sus características requiere de una categorización específica para una adecuada medición, lo que no es posible obtener en estudios retrospectivos.

Promover los estilos de vida saludable sigue siendo una estrategia efectiva dentro de las políticas de salud pública, no solo por su papel ampliamente conocido en la prevención y

pronóstico de la enfermedad cardiovascular, sino además como parte de la prevención de patologías neoplásicas malignas como lo es el cáncer de seno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINSALUD. Observatorio Nacional de Cáncer, Guía Metodológica 2018 [Cancer en Colombia]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones*: Ediciones Díaz de Santos; 2003.
4. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: world Health Organization; 2016 [Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx].
5. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
6. Mariño MAG. CANCER DE MAMA EN COLOMBIA. *Revista Medicina*. 2014;36(4):344-52.
7. Hernández G, Herrán S, Cantor LF. Análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Colombia y Bogotá, 1981-2000. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(1):32-9.
8. Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the Region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8(4):513-24.
9. Braaten T, Weiderpass E, Kumle M, Adami H-O, Lund E. Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *International Journal of Cancer*. 2004;110(4):579-83.
10. salud Md. Cáncer de mama, una enfermedad en ascenso en Colombia www.minsalud.gov.co 2014 [
11. Brenner DR, Brockton NT, Kotsopoulos J, Cotterchio M, Boucher BA, Courneya KS, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes Control*. 2016;27(4):459-72.
12. Kruk J. Lifestyle components and primary breast cancer prevention. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(24):10543-55.
13. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651-72.
14. Molinie F, Vanier A, Woronoff AS, Guizard AV, Delafosse P, Velten M, et al. Trends in breast cancer incidence and mortality in France 1990-2008. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):167-75.
15. World Health Organization IAFRoC. Globocan cancer today 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>].
16. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud pública de México*. 2008;50:119-25.
17. Figueroa MdSR, Arreygue LS, Hernández PCO, Sánchez MÁM, Mendiola VLR. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2008;76(11).

18. Vargas A, Pliego M, Malagón B, Bustillos R. Historia natural del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74(2):115-20.
19. Cabrero A, Picón G, Gisela K, Valencia R, Barroso S. Cáncer de mama metastásico: estudio clínico-patológico de 300 casos. *Patología.* 2010;48(1).
20. Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista Española de Patología.* 2014;47(1):22-32.
21. Fernández MAB, Fernández JB, Rodríguez CN. Cáncer de Mama: Características Anatomopatológicas. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2013;70(607):395-9.
22. Porter PL. Cáncer de mama en el mundo. *Salud Pública de México.* 2009;51:s141-s6.
23. Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV, del Socorro Saucedo-Tamayo M. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutrición Hospitalaria.* 2015;32(n01):291-8.
24. Meads C, Ahmed I, Riley R. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012;132(2):365-77.
25. Blaxter M. *Health and lifestyles*: Routledge; 2003.
26. Arqués G, Herrera RR, Pinto CT. Operativización de los estilos de vida mediante la distribución del tiempo en personas mayores de 50 años. Granada: Universidad de Granada. 2005.
27. Oliva Anaya CA, Cantero Ronquillo HA, García Sierra JC. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama. *Revista Cubana de Cirugía.* 2015;54(3):0-.
28. Zhou Y, Zhao H, Peng C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2015;25(9):687-97.
29. Bernstein L. Exercise and breast cancer prevention. *Current oncology reports.* 2009;11(6):490-6.
30. Chajès V, Romieu I. Nutrition and breast cancer. *Maturitas.* 2014;77(1):7-11.
31. Albuquerque RCR, Baltar VT, Marchioni DML. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutrition Reviews.* 2014;72(1):1-17.
32. Hermann S, Linseisen J, Chang-Claude J. Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany. *Nutrition and cancer.* 2002;44(1):23-34.
33. Ronco Ramos AL, De Stefani Cazet OE. Fitoestrógenos y riesgo de cáncer mamario: un estudio caso-control. *Rev méd Urug.* 1999;15(2):94-102.
34. Mattisson I, Wirfält E, Johansson U, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer – a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. *British Journal of Cancer.* 2004;90(1):122-7.
35. 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 research and treatment.* 2014;145(2):461-70.
36. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal Fat Intake and Risk of Breast Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2003;95(14):1079-85.
37. Neumark D, Bradley CJ, Henry M, Dahman B. WORK CONTINUATION WHILE TREATED FOR BREAST CANCER: THE ROLE OF WORKPLACE ACCOMMODATIONS. *Industrial & Labor Relations Review.* 2015;68(4):916-54.

38. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer epidemiology*. 2013;37(3):197-206.
39. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17(1):108-11.
40. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;132(4):924-31.
41. Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjærheim K. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *American journal of epidemiology*. 2011;173(11):1272-9.
42. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(11):2724-32.
43. Chen C, Huang Y-B, Liu X-O, Gao Y, Dai H-J, Song F-J, et al. Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Chinese Journal of Cancer*. 2014;33(6):306-16.
44. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama*. 2011;53(5):440-7.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. 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. *British journal of cancer*. 2002;87(11):1234.
46. Goodwin PJ, Ambrosone CB, Hong CC. Modifiable Lifestyle Factors and Breast Cancer Outcomes: Current Controversies and Research Recommendations. *Adv Exp Med Biol*. 2015;862:177-92.
47. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:148-50.
48. Witte J, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson W, Paganini-Hill A, Haile R. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: A case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1997;42(3):243-51.
49. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-18.
50. de Lleras CDIF. ENCUESTA NACIONAL DE LA SITUACIÓN NUTRICIONAL EN COLOMBIA 2010.
51. Salud OMdl. Informe sobre la salud en el mundo 2010 2010 [Available from: <https://www.who.int/whr/2010/es/>].
52. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2005;41(13):2023-32.
53. derived from Globocan N. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018.[Internet; cited 2018 May]. 2018.
54. Pardo-Torres MP, Núñez-Gómez NA. Estilo de vida y salud en la mujer adulta joven. *Aquichan*. 2008;8(2):266-84.
55. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 2008.

56. Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basis of human cancer: McGraw-Hill New York; 2002.
57. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud pública de México. 2011;53:420-9.
58. Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, Orlandi FJ, Schwartzmann G, et al. Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey. Cancer. 2008;113(S8):2359-65.
59. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiologic reviews. 1993;15(1):36.
60. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Breast Cancer Research. 2006;8(4):R43.
61. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. The Breast. 2004;13(2):85-92.
62. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(8):665-78.
63. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T, et al. Cancer mortality in the United States by education level and race. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(18):1384-94.
64. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. International Journal of Cancer. 2008;122(1):165-9.
65. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, De Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. British journal of cancer. 2009;101(5):865.
66. Hiler SM, Mina LA. Lifestyle and Breast Cancer. Breast Cancer Prevention and Treatment: Springer; 2016. p. 13-9.
67. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. Breast Cancer Research. 2004;6(5):213.
68. Jasińska G, Thune I. Lifestyle, hormones, and risk of breast cancer. Bmj. 2001;322(7286):586-7.
69. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. International Journal of Cancer. 2003;106(1):96-102.
70. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2002;11(10):953-71.
71. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(1):29-37.
72. Hansen J. Risk of breast cancer after night-and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. Cancer Causes & Control. 2006;17(4):531-7.
73. Linos E, Holmes MD, Willett WC. Diet and breast cancer. Current oncology reports. 2007;9(1):31-41.
74. Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2016;20(1):13-9.

75. Hoang TK-D, Huynh TK-C, Do TH-T, Nguyen T-D. Mannich aminomethylation of flavonoids and anti-proliferative activity against breast cancer cell. *Chemical Papers*. 2018;72(6):1399-406.
76. Greenwalda P, Clifford CK, Milner JA. *Dieta y prevención del cáncer*. Madrid: Eur J Cáncer. 2001;1:365-82.
77. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000;9(1):55-63.
78. Serrano MFO, Serrano NO. *Disrupción hormonal: Exposición humana: Toxicología alimentaria*: Ediciones Díaz de Santos; 2012.
79. Douglas CC, Johnson SA, Arjmandi BH. Soy and its isoflavones: the truth behind the science in breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(8):1178-87.
80. Varinska L, Gal P, Mojzisova G, Mirossay L, Mojzis J. Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):11728-49.
81. Hejazi E, Tavakoli M, Jeddi-Tehrani M, Kimiagar M, Hejazi J, Houshyari M, et al. Investigating the Antiangiogenic, Anti-drug Resistance and Apoptotic Effects of Soy Isoflavone Extract Alone or in Combination with Docetaxel on Murine 4T1 Breast Tumor Model. *Nutr Cancer*. 2017;69(7):1036-42.
82. Messina M, Messina V, Jenkins DJ. Can breast cancer patients use soyfoods to help reduce risk of CHD? *Br J Nutr*. 2012;108(5):810-9.
83. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Kawachi T, Hori A, et al. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study. *Int J Cancer*. 2013;133(4):952-60.
84. Messina M, Wu AH. Perspectives on the soy-breast cancer relation. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1673s-9s.
85. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One*. 2014;9(2):e89288.
86. Zhong X, Zhang C. [Soy food intake and breast cancer risk: a meta-analysis]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2012;41(4):670-6.
87. Zhang C, Li JP, Zhou P. Soy consumption and breast cancer risk: four recent meta-analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):573-6.
88. Morimoto Y, Maskarinec G, Park SY, Ettienne R, Matsuno RK, Long C, et al. Dietary isoflavone intake is not statistically significantly associated with breast cancer risk in the Multiethnic Cohort. *Br J Nutr*. 2014;112(6):976-83.
89. Liu RH. Whole grain phytochemicals and health. *Journal of Cereal Science*. 2007;46(3):207-19.
90. Ruíz NA. Efectos beneficiosos de una dieta rica en granos enteros. *Revista chilena de nutrición*. 2005;32(3):191-9.
91. Smith AT, Kuznesof S, Richardson DP, Seal CJ. Behavioural, attitudinal and dietary responses to the consumption of wholegrain foods. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(2):455-67.
92. Makarem N, Bandera EV, Lin Y, McKeown NM, Hayes RB, Parekh N. Associations of Whole and Refined Grain Intakes with Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort (1991-2013). *Nutr Cancer*. 2018;70(5):776-86.
93. Robles-Agudo F, Sanz-Segovia F, López-Arrieta JM, de la Ascensión MB. Alimentación y cáncer. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. 2005;40(3):184-94.

94. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutrition research reviews*. 2004;17(1):99-110.
95. Farvid MS, Cho E, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC. Lifetime grain consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):335-45.
96. Agurs-Collins T, Rosenberg L, Makambi K, Palmer JR, Adams-Campbell L. Dietary patterns and breast cancer risk in women participating in the Black Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):621-8.
97. Torpy JM, Lynm C, Glass RM. Eating fish: health benefits and risks. *Jama*. 2006;296(15):1926-.
98. Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Tritchler D. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. 1989.
99. Caygill CP, Hill MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1995;4(4):329-32.
100. De Deckere EAM. Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 1999;8(3):213-21.
101. Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F, et al. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;119(1):175-82.
102. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *Bmj*. 2013;346:f3706.
103. Kiyabu GY, Inoue M, Saito E, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, et al. Fish, n - 3 polyunsaturated fatty acids and n - 6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015;137(12):2915-26.
104. Sala-Vila A, Calder PC. Update on the relationship of fish intake with prostate, breast, and colorectal cancers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(9):855-71.
105. Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Moller S, et al. Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr*. 2003;133(11):3664-9.
106. Gao CM, Ding JH, Li SP, Liu YT, Tang JH, Tajima K. Intake of freshwater fish and associated fatty acids and risk of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7879-84.
107. Galiano AdIAC, Herrera-Pérez E, Fernández-Acosta R. HORTALIZAS Y PESCADOS.¿ ALIMENTOS SEGUROS?/VEGETABLES AND FISHES. SAFETY FOODS? *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias*. 2015;1(2).
108. Cuello S. Bioacumulación, toxicidad e interacción de metilmercurio y especies de selenio. 2016.
109. Perez DEL, Mesa GAP. Trascendencia del metilmercurio en el ambiente, la alimentación y la salud humana. *Producción+ Limpia*. 2012;6(2).
110. González-Estecha M, Bodas-Pinedo A, Guillén-Pérez JJ, Rubio-Herrera MÁ, Ordóñez-Iriarte JM, Trasobares-Iglesias EM, et al. Exposición al metilmercurio en la población general; toxicocinética; diferencias según el sexo, factores nutricionales y genéticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2014;30(5):969-88.
111. Mehari TF, Rorie CJ, Godfrey SS, Minor RC, Fakayode SO. Influence of Arsenic (III), Cadmium (II), Chromium (VI), Mercury (II), and Lead (II) Ions on Human Triple Negative Breast Cancer (HCC1806) Cell Cytotoxicity and Cell Viability. *Journal of Chemical Health Risks*. 2017;7(1).

112. Gaudet HM, Christensen E, Conn B, Morrow S, Cressey L, Benoit J. Methylmercury promotes breast cancer cell proliferation. *Toxicology reports*. 2018;5:579-84.
113. Mohammadi M, Bakhtiari AR, Khodabandeh S. Concentration of Cd, Pb, Hg, and Se in Different Parts of Human Breast Cancer Tissues. *Journal of Toxicology*. 2014;1--5.
114. Ortega M. Niveles de plomo y mercurio en muestras de carne de pescado importado y local. *Pediatría*. 2014;47(3):51-4.
115. Weinberg J, Persistentes O. Introducción a la Contaminación por Mercurio para las ONG. Network: International Pops Elimination. 2007.
116. Gracia L, Marrugo JL, Alvis EM. Contaminación por mercurio en humanos y peces en el municipio de Ayapel, Córdoba, Colombia, 2009. *Facultad Nacional de Salud Pública*. 2010;28(2).
117. Hurd MMA. Pesticides and the food chain.
118. Perucho Gómez E. El Mercado de Pescado En La Ciudad de Bogotá. 2010.
119. Vo AT, Millis RM. Epigenetics and breast cancers. *Obstetrics and gynecology international*. 2012;2012.
120. Paluszczak J, Krajka-Kuźniak V, Baer-Dubowska W. The effect of dietary polyphenols on the epigenetic regulation of gene expression in MCF7 breast cancer cells. *Toxicology letters*. 2010;192(2):119-25.
121. Vargas Hernández JE, Camacho Gómez MP, Ramírez de Peña D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev Fac Med (Bogotá)*. 2013;61(3):293-300.
122. Instituto Nacional de Salud MdS. Cáncer de mama y cuello uterino. Colombia 2018 2018 [Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/C%C3%81NCER%20DE%20MAMA%20Y%20CUELLO%20UTERINO%20SEMESTRE%20I%202018.pdf>].

ANEXOS

Anexo 1. Formato de llamada

Formato de llamada:

- Entrevistador:

Buenos días (tardes), hablo con la Señora; "Nombre del sujeto".

¿Cómo se encuentra? "Nombre del sujeto", Habla con; "Se identifica el entrevistador (Enfermera HUM, Médico HUM) ".

La estamos llamando del grupo de seno del HUM. Queremos saber ¿cómo se ha encontrado?

Breve conversación cordial con el sujeto.

El otro motivo de nuestra llamada es para preguntarle si nos podría responder unas preguntas para un estudio de investigación que estamos realizando, el grupo de seno del HUM.

Tenemos conocimiento de que usted fue tratada por el grupo de seno de la institución, No tenemos idea de su diagnóstico, ni tampoco lo requerimos.

Las preguntas son acerca de datos generales y de algunos hábitos personales.

La duración aproximada es más o menos de 15 minutos.

La información obtenida será totalmente confidencial, no se identificará particularmente a ninguna participante del estudio, y los resultados obtenidos se socializarán en una cartilla que se le enviara por correo a su domicilio para que usted también los conozca.

Esta participación es totalmente voluntaria, el hecho de que conteste o no, no cambiará en nada su atención médica y no tendrá ninguna implicación en el tratamiento. El responder el cuestionario, no implica ningún riesgo.

En cualquier momento puede suspender las respuestas o puede optar por no responder la pregunta.

La información que usted nos pueda brindar es muy valiosa porque nos dará luces para ampliar el conocimiento y entendimiento de la enfermedad mamaria.

¿Desea responder el cuestionario y colaborarnos con su participación en este estudio de los factores relacionados con el estilo de vida asociados a cáncer de seno en la premenopausia?

- Respuesta del sujeto.

Anexo 2. Instrumento de recolección de la información.

Fecha de llamada ___/___/___ Código ID del sujeto _____ Código ID entrevistador _____

Por favor diligencie por completo las preguntas del siguiente cuestionario, utilizando únicamente la información suministrada por el sujeto entrevistado.

Recuerde que la mayoría de las preguntas se harán teniendo como tiempo de exposición, el año previo al diagnóstico de la lesión mamaria. Permita al sujeto la ubicación temporal del recuerdo.

Marque con X o complete los espacios si se trata de pregunta abierta.

Aplique el protocolo de inicio de llamada de manera previa a la aplicación del instrumento.

1. ¿Cuántos años cumplidos tiene? _____
2. ¿Estado civil antes del diagnóstico?
Soltera Casada Unión Libre Separada o divorciada
Viuda No sabe No responde
3. ¿Cuál es su estrato socioeconómico? (Dato obtenido de recibo de servicios públicos)
1 2 3 4 5 6 No sabe No responde
4. ¿Cuál es el nivel educativo más alto que ha alcanzado?
Sin educación Primaria Secundaria Técnica Universitaria
No sabe No responde
5. ¿En el año previo al diagnóstico, cuál era su actividad laboral principal?
Cesante o desempleado Hogar Empleada Estudiante
Independiente Pensionada No sabe No responde
6. ¿A qué edad tuvo su primera regla?

7. ¿Antes del diagnóstico, en algún momento de la vida, usó anticonceptivos orales o medicamentos hormonales por más de seis meses?
No Si No Sabe No responde
8. ¿Cuántos hijos ha tenido? (Si la respuesta en "0" No pase a la pregunta No 12)

9. ¿Qué edad tenía cuando tuvo su primer hijo?

10. ¿Alguna vez ha lactado?
No Si No sabe No responde
11. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿por un periodo mayor a seis meses?
No Si No sabe No responde
12. ¿Cómo se dio cuenta que tenía una patología en la mama?
Autoexamen de mama Examen médico Imagen Diagnóstica
¿Cuál?; _____

Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos.

Recuerde que las preguntas están basadas en el consumo por grupo de alimentos que tuvo el sujeto en el año previo al diagnóstico. Permita al sujeto la ubicación temporal del recuerdo.

13. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted lácteos como; leche, queso, kumis, yogurt, ¿etc.?
- No Si No sabe No responde No aplica
14. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria los consumía?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica
15. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted carbohidratos como; arroz, papa, yuca, arracacha, pasta, pan, arepa, ¿etc.?
- No Si No sabe No responde No aplica
16. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria los consumía?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica
17. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted verduras y vegetales como; Ahuyama, acelga, zanahoria, espinaca, habichuela, brócoli, coliflor, lechuga, repollo, tomate, ¿etc.?
- No Si No sabe No responde No aplica
18. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria los consumía?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica
19. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted frutas ya sea en jugo o porciones enteras?
- No Si No sabe No responde No aplica
20. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria las consumía?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica
21. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía alimentos fritos como; papas fritas, carne frita, plátano frito, pescado frito, ¿etc.?
- No Si No sabe No responde No aplica
22. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria consumía este tipo de alimentos?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica
23. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía bebidas gaseosas o azucaradas; ya sea en polvo, caja o botella?
- No Si No sabe No responde No aplica
24. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria consumía este tipo de bebidas?
- Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día
- No sabe No responde No aplica

25. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted alimentos integrales como; arroz integral, pan integral, galletas integrales, cereal integral (granola), avena, maíz, cebada, ¿etc....? No Si No sabe No responde No aplica
26. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia diaria los consumía? Una vez al día Dos veces al día Tres o más veces al día No sabe No responde No aplica
27. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted alimentos como; frijol, arveja, garbanzo, lenteja, soya, ¿etc....? No Si No sabe No responde No aplica
28. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia a la semana los consumía? Menos de dos veces por semana De tres a cuatro veces por semana Más de cinco veces por semana No sabe No responde No aplica
29. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted carnes rojas como; res, ternera, pollo, cerdo, ¿etc.? No Si No sabe No responde No aplica
30. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia a la semana los consumía? Menos de dos veces por semana De tres a cuatro veces por semana Más de cinco veces por semana No sabe No responde No aplica
31. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted embutidos como; salchichas, salchichón, jamón, mortadela, morcilla, ¿etc.? No Si No sabe No responde No aplica
32. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia a la semana los consumía? Menos de dos veces por semana De tres a cuatro veces por semana Más de cinco veces por semana No sabe No responde No aplica
33. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted comidas rápidas como; hamburguesas, perros calientes, pizza, tacos, empanadas, ¿etc.? No Si No sabe No responde No aplica
34. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia a la semana los consumía? Menos de dos veces por semana De tres a cuatro veces por semana Más de cinco veces por semana No sabe No responde
35. En el año previo al diagnóstico, ¿consumía usted pescado (aplican también productos de mar)? No Si No sabe No responde No aplica
36. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia al mes los consumía? Menos de una vez al mes Por lo menos una vez al mes Más de dos veces al mes No sabe No responde No aplica

La siguiente sección del cuestionario indaga acerca de actividad física, consumo de alcohol, consumo de cigarrillo, trabajo nocturno y actividades de ocio o recreación.

37. En el año previo al diagnóstico, ¿realizó algún tipo de ejercicio físico continuo por al menos treinta minutos continuos, de manera regular?
No Si No sabe No responde No aplica
38. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia a la semana realizo usted ejercicio físico por al menos treinta minutos de manera continua?
Menos de dos veces por semana De tres a cuatro veces por semana
Más de cinco veces por semana No sabe No responde
No aplica
39. En el año previo al diagnóstico, ¿Consumió algún tipo de bebida alcohólica como; cerveza, aguardiente, vino, ron, wiski, vodka, ginebra o cualquier bebida que contenga alcohol?
No Si No sabe No responde No aplica
40. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿con que frecuencia consumió usted este tipo de bebidas?
Menos de tres veces al mes Entre una y tres veces a la semana
Más de cuatro veces a la semana No sabe No responde
No aplica
41. En algún momento de la vida, antes del diagnóstico; ¿fumó cigarrillo por un periodo mayor a seis meses, de manera continua?
No Si No sabe No responde No aplica
42. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿en promedio cuantos cigarrillos fumaba al día?
Menos de cinco cigarrillos al día Entre 6-15 cigarrillos al día
Más de 16 cigarrillos al día No sabe No responde
No aplica
43. ¿por cuantos años fumó? _____
44. En algún momento de la vida, antes del diagnóstico; ¿trabajo en turnos nocturnos (entendidos entre las 10:00 pm y las 6:00 am) por un periodo mayor a seis meses?
No Si No sabe No responde No aplica
45. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda; ¿Cuantos turnos nocturnos realizaba a la semana?
_____ Turnos a la semana.
46. ¿Por cuánto tiempo trabajo en turnos nocturnos?
_____ Meses _____ Años
47. Antes del diagnóstico, ¿practicaba algún tipo actividad de ocio o tenía alguna afición que realizara en su tiempo libre, como; manualidades, literatura, música, participación en grupos sociales, deportes, ¿etc.?
No Si No sabe No responde No aplica
48. Si la respuesta anterior fue afirmativa, responda brevemente ¿Cuál?

Anexo 3. Formato de seguimiento a registro de llamada.

Saludo: Buenos días hablo con; "nombre de la paciente"

Se presenta la persona que realiza el seguimiento de la llamada.

Esta llamada tiene como motivo constatar que usted haya sido contactada por alguna de nuestras enfermeras con el fin de realizar un cuestionario acerca de sus datos y algunos de sus hábitos.

1. ¿Fue usted contactada por una enfermera del Hospital Universitario Mayor de Méderi?

Respuesta SI NO NR

2. Entre las preguntas que se realizaron están; ¿actividad laboral, nivel educativo, estado civil, estrato socioeconómico?

Respuesta SI NO NR

3. Se le pregunto acerca de su ¿edad de primera regla, uso de medicamentos hormonales, número de hijos, edad del primer hijo y lactancia?

Respuesta SI NO NR

4. ¿Se le pregunto cómo se percató de la lesión del seno, su peso y talla en el momento del diagnóstico y sobre antecedentes familiares de cáncer en su familia?

Respuesta SI NO NR

5. ¿Se le realizaron preguntas acerca de sus hábitos alimentarios antes del momento del diagnóstico; como la frecuencia de consumo de lácteos, carbohidratos, verduras, frutas, fritos, bebidas azucaradas, integrales, granos, carnes, embutidos, comidas rápidas y pescado?

Respuesta SI NO NR

6. ¿Se le pregunto acerca de la actividad física y frecuencia en la que realiza ejercicio antes del diagnóstico?

Respuesta SI NO NR

7. ¿Se le pregunto acerca de la frecuencia de consumo de alcohol antes del diagnóstico?

Respuesta SI NO NR

8. ¿Ser le pregunto acerca del consumo de cigarrillo, antes del diagnóstico?

Respuesta SI NO NR

9. ¿Se le pregunto acerca de si realizaba trabajo en turnos nocturnos, antes del diagnóstico?

Respuesta SI NO NR

10. ¿Se le pregunto si realizaba alguna actividad de ocio, antes del diagnóstico?

Respuesta SI NO NR

11. ¿Tuvo algún problema con la actitud de la entrevistadora, la realización de las preguntas o su respuesta?

Respuesta SI NO NR Cual:

Les agradecemos nuevamente la colaboración ya que esta información nos es muy útil para aumentar el conocimiento de las posibles causas de esta enfermedad que cada vez es más común. Se desarrollará un material audiovisual que se divulgará a las participantes del estudio quienes accedieron a contestar el cuestionario, el cual será enviado por correo electrónico o aplicación telefónica obtenida en la entrevista ya realizada.