

Factores de riesgo para el cáncer de mama

Risk Factors for Breast Cancer

Astrid Milena Bedoya^{1*}
Alejandra López Arcila¹
Jaiberth Antonio Cardona-Arias¹

¹Universidad de Antioquia. Escuela de Microbiología. Medellín, Colombia.

*Correo electrónico: jaiberthcardona@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el más común entre las mujeres, sus factores de riesgo no han sido sistematizados desde un enfoque amplio de las revisiones publicadas.

Objetivo: Sistematizar los factores de riesgo del cáncer de mama a partir de publicaciones de estudios de casos y controles en el período 2008-2018.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura con base en la aplicación de un protocolo exhaustivo y reproducible, siguiendo las fases de identificación, tamización, elección e inclusión de la guía PRISMA. Se realizó síntesis cualitativa con proporciones e intervalos de confianza del 95 %.

Resultados: Se analizaron 298 estudios, en 2 927 342 mujeres, la mayoría de México (2 000 835). Los países con mayor frecuencia de publicación fueron EE.UU. (20,9 %) y China (10,8 %). El grupo de factores de riesgo más estudiado fue la dieta (26,6 %), los factores reproductivos (14,8 %) y el estilo de vida (9,1 %). Los menos estudiados son los biológicos, solo uno abordó este tipo de factor reportando una fuerte asociación de la seroconversión IgG en citomegalovirus con el desarrollo de cáncer de mama. Los tres factores que registraron mayor fuerza de asociación fueron la obesidad, los factores psicosociales y el citomegalovirus.

Conclusiones: Se halló una amplia diversidad de factores de riesgo, algunos estudios con diseños rigurosos para establecer asociaciones etiológicas sólidas y otros con un desarrollo investigativo incipiente o problemas metodológicos que impiden consolidar hipótesis causales y por tanto la posibilidad de intervenir en los principales desencadenantes de la aparición de la enfermedad.

Palabras clave: cáncer de mama; factores de riesgo; estudios de casos y controles; meta análisis.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is most common among women; its risk factors have not been outlined from a broad approach of published reviews.

Objective: To outline the risk factors of breast cancer from publications of case-control studies from 2008 to 2018.

Methods : A systematic review of the literature based on the application of comprehensive and reproducible protocol, following identification, screening, selection and inclusion phases of PRISMA guide. Qualitative synthesis was performed with proportions and 95 % confidence intervals.

Results : 298 studies were analyzed in 2,927,342 women, mostly from Mexico (2 000 835). The countries with highest frequency of publication were USA. (20.9 %) and China (10.8 %). The most studied groups of risk factors were diet (26.6 %), reproductive factors (14.8 %) and lifestyle (9.1 %). The least studied are the biological ones. Only one approached this type of factor, reporting a strong association of IgG seroconversion in cytomegalovirus with the appearance of breast cancer. The three factors that registered the greatest strength of association were obesity, psychosocial factors and cytomegalovirus.

Conclusions : We found a wide diversity of risk factors, some rigorous-design studies to establish solid etiological associations and others with initial research development or methodological problems that prevent consolidating causal hypotheses and therefore the possibility of intervening in the main triggers for the appearance of the disease.

Keywords: breast cancer; risk factors; case-control studies; meta analysis.

Recibido:

13/06/2018

Aceptado: 05/09/2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, representa el 25 % de los cánceres de este grupo. Según GLOBOCAN (siglas en inglés de *Global Initiative for Cancer Registry*) en 2012 se estimó que 1 671 149 mujeres tenían la enfermedad siendo los países de mayor incidencia Argentina, Uruguay, EE.UU. y Canadá en América; Francia, España, Inglaterra, Italia, Alemania e Irlanda en Europa y Australia. El mismo año 521 907 mujeres murieron a causa de esta enfermedad, los países de mortalidad más alta fueron Argentina, Uruguay, Nigeria, Egipto, Irán,

Serbia, Pakistán y Afganistán.⁽¹⁾ Estas estadísticas evidencian que, aunque esta ha sido considerada como una enfermedad del mundo desarrollado, la tasa de mortalidad es mayor en los países menos desarrollados y la incidencia va en aumento en los mismos.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su intento por disminuir la incidencia del cáncer de mama, ha focalizado las recomendaciones para su prevención en el control de los factores de riesgo modificables, basados en estilos de vida que incluyan alimentación saludable, realizar actividad física periódicamente y el control del consumo de alcohol y cigarrillo.⁽³⁾

En tal sentido, se ha demostrado la existencia de múltiples factores de riesgo que ponen de manifiesto la multicausalidad del desarrollo de la enfermedad, por lo que cada mujer afectada o expuesta puede presentar combinaciones diferentes y esto indica que varían de una mujer a otra, en función de sus condiciones clínicas, estilo de vida, predisposición genética, entre otros. En este orden de ideas, múltiples estudios han investigado un factor específico y han logrado establecer en qué medida la exposición incrementa o no la probabilidad de desarrollo de la enfermedad, entre estos están el género, la edad, la edad de la primera menarca, los antecedentes personales y familiares, la obesidad,⁽⁴⁾ los factores reproductivos⁽⁵⁾ y estilos de vida en general⁽⁶⁾ o específicos como el hábito tabáquico,⁽⁷⁾ el sedentarismo o el consumo de alcohol.^(8,9)

Un estudio realizado en Pakistán evaluó 14 factores diferentes de los cuales siete se relacionaron con el incremento del riesgo para este cáncer: edad avanzada, antecedentes familiares de cáncer de mama, antecedentes familiares de otros carcinomas, antecedentes personales de carcinoma de mama, edad temprana de la menarquia, edad más avanzada de la madre al primer parto y menor número de niños. En el mismo estudio, cinco factores mostraron asociaciones de protección, incluyendo la paridad, la lactancia materna, la historia de la ingestión de píldoras anticonceptivas orales, la historia pasada de ooforectomía e histerectomía. El uso de la terapia de reemplazo hormonal no mostró resultados concluyentes y el estado civil, no fue significativo.⁽⁶⁾

Otra investigación en Cuba reportó como principales factores de riesgo la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, partos luego de los 35 años, no haber lactado, uso de terapia hormonal, el alcoholismo, el tabaquismo, la obesidad y la dieta inadecuada, todos estos mostrando una alta asociación estadística con el desarrollo del cáncer y datos consistentes con otros estudios.⁽¹⁰⁾

En adición a lo anterior, en la literatura científica también se dispone de algunas revisiones sistemáticas y meta análisis para algunos factores de riesgos específicos o individuales. Uno de estos realizado en Francia analiza 25 artículos donde el factor de riesgo asociado es el trabajo nocturno, concluyendo que las personas con este tipo de labor presentan una probabilidad más alta de desarrollar cáncer de mama.⁽¹¹⁾

Otro estudio realizado en Brasil analiza factores diferentes al anterior como es la lactancia y la actividad física, donde concluyen que son factores protectores para el cáncer de mama y que el alcoholismo es un factor que aumenta el riesgo.⁽¹²⁾

Pese a lo anterior, la literatura sobre los factores de riesgo sigue atomizada, por lo que no se dispone de una revisión en la cual se agrupen todos los factores estudiados en la última década. Esto denota la relevancia de realizar una revisión sistemática bajo el enfoque amplio de *Cochrane*, el cual constituye una aproximación práctica para sintetizar la producción científica en una temática, la actualización de un campo

de conocimiento, el resumen de la evidencia disponible, el análisis de las posibilidades de generalización de la información publicada, la identificación de hipótesis o tópicos de investigación con evidencia suficiente y repetitiva, la definición de áreas relevantes para orientar estudios posteriores, la localización de países con necesidad de mayor investigación, entre otros usos valiosos para los investigadores de este tipo de cáncer.^(13,14)

El objetivo de este estudio fue sistematizar los factores de riesgo del cáncer de mama a partir de publicaciones de estudios de casos y controles en el período 2008-2018.

MÉTODOS

Se realiza revisión sistemática de estudios de casos y controles. Para la búsqueda y selección de los artículos se siguieron las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión descritas en la guía *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)*.⁽¹⁵⁾

Para garantizar que la búsqueda fuera específica y exhaustiva se seleccionaron como palabras claves *breast cancer* y *case control* en combinación con el operador booleano *AND*. Para la definición de palabras clave se utilizó la búsqueda de sinónimos en el tesoro *DeCS*, esto se realizó con el fin de abarcar la mayor cantidad de formas en la que se puede expresar este concepto. Se buscaron sinónimos en inglés como *cancer of breast*, *breast cancer* y *breast tumors*.

Las bases de datos seleccionadas fueron *PubMed* y *Scielo*. *PubMed* es un servicio de la *National Library of Medicine* (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). Incluye más de 28 millones de referencias a artículos biomédicos desde 1950. Estas referencias son obtenidas del *MEDLINE* y otras revistas de ciencias de la vida y *Scielo* es una base de datos de acceso libre a revistas con texto completo que cubren disciplinas tales como: arquitectura, ciencias agrícolas, ciencias biológicas, ciencias de la salud, ciencias de la tierra, ciencias jurídicas, ciencias sociales, humanidades, ingeniería, matemática, oceanografía y química. Contiene además procedimientos integrados para medir el uso y el impacto de las revistas científicas.⁽¹⁶⁾

Se aplicaron las búsquedas en inglés y español. Adicionalmente se agregaron como filtro, artículos escritos en los últimos 10 años (2008-2018). Las sintaxis de búsqueda usadas en *PubMed* fueron: *(cancer of breast[Title/Abstract]) AND case control[Title/Abstract]*, *(breast cancer[Title/Abstract]) AND case control[Title/Abstract]* y *(breast tumors[Title/Abstract]) AND case control[Title/Abstract]* y en *Scielo* *(ti:(cancer of breast)) AND (ti:(case control)) AND year_cluster:("2008" OR "2011" OR "2010" OR "2014" OR "2012" OR "2007" OR "2013" OR "2015" OR "2016" OR "2017")*, *(ti:(breastcancer)) AND (ti:(case control))*, *(ti:(breast tumors)) AND (ti:(case control))*.

En la etapa de tamización se revisaron los artículos aplicando los criterios de inclusión:

- estudios con los términos de búsqueda en título, resumen o palabras clave,
- investigaciones en humanos,

- estudios de casos y controles,
- publicaciones de la última década,
- artículos originales,
- análisis de factores de riesgo.

Se excluyeron aquellos los artículos cuyo objeto de estudio no fuera el cáncer de mama, que utilizaran mujeres enfermas como control, o no estuviera disponible el texto completo, pese a la solicitud a los autores a través del correo electrónico.

Los estudios fueron analizados atendiendo a las variables: título, autores, año, país, definición y número de casos, definición y número de controles, factores incluidos, medida de asociación cruda (y ajustada cuando esta fue reportada), instrumento de medición de la exposición.

El protocolo de búsqueda y selección de los artículos, así como la extracción de las variables del estudio fue revisada por los tres autores para garantizar la reproducibilidad de estos procesos; *a priori* se definió que las diferencias se resolverían por consenso.

Se realizó síntesis cualitativa de los estudios incluidos mediante frecuencias, se calculó la proporción de estudios que analizaron diferentes factores de riesgo, agrupados en factores ambientales, biológicos, físicos, químicos, reproductivos, corporales, laborales, psicológicos, actividad física, calidad del sueño, consumo de alcohol, dieta, enfermedades crónicas, estilo de vida, tabaquismo y uso de medicamentos. Esta clasificación está hecha con base a la revisión de diferentes metaanálisis desarrollados previamente.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 91 603 estudios, luego de aplicar el filtro título-resumen se redujeron a 5 852, y finalmente se seleccionaron 297 estudios de casos y controles que analizan diferentes factores de riesgo del cáncer de mama ([Fig. 1](#)).

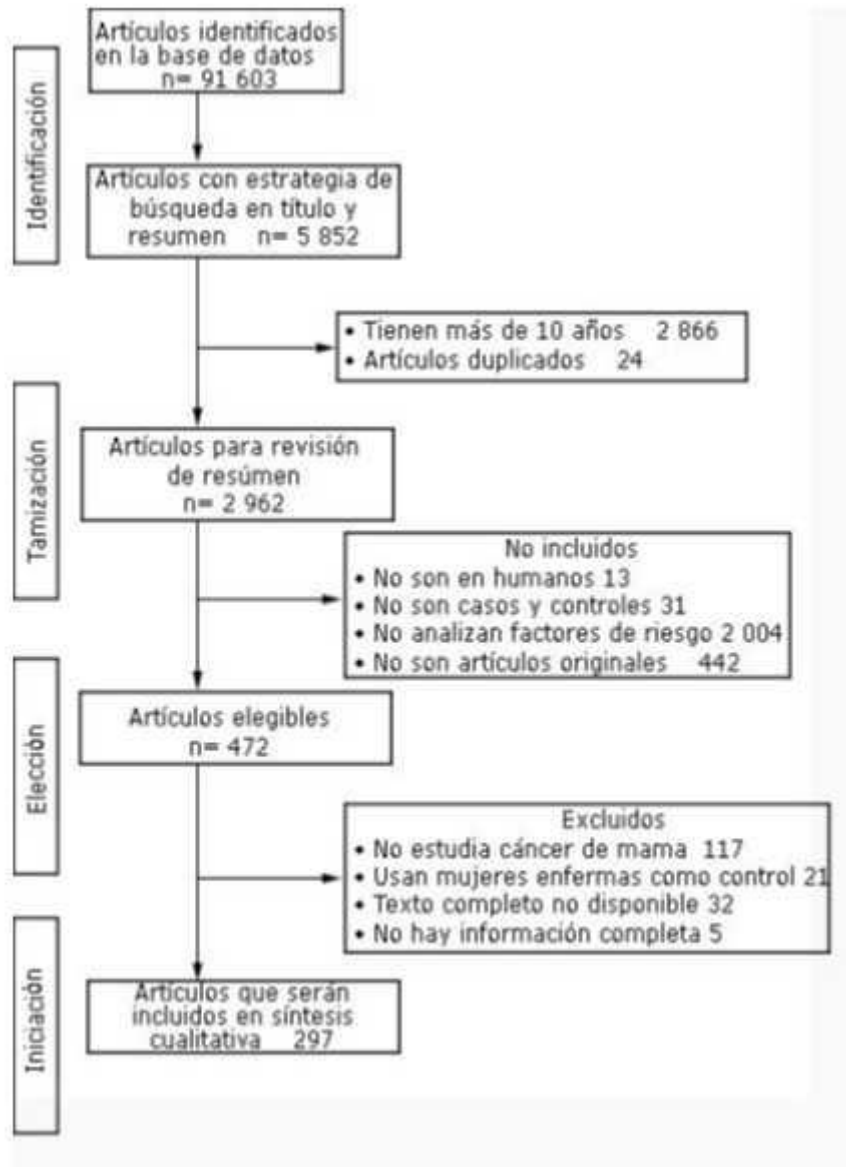


Fig. 1 - Flujograma de búsqueda y selección de los estudios.

Los estudios incluidos fueron publicados entre 2008 y 2018. En América, el país con más estudios fue EE.UU. (n= 62) y el menor fue Perú con un artículo. Se evaluaron en total 2 352 709 mujeres entre casos y controles, siendo México con 2 000 835 mujeres el país que mayor cantidad de mujeres incluyó en sus estudios. Llama la atención en este continente de 35 países, solo 6 han publicado artículos de este tipo.

En Europa los países publicaron una cantidad similar de artículos, el país con mayor frecuencia fue Alemania (n= 9), seguido por Polonia (n= 8), España (n= 7) e Italia (n= 6), el resto de los países publicaron entre 2 y 5 estudios. El total de mujeres evaluadas en este continente fue 413 308. Dinamarca resultó el país que mayor cantidad de mujeres evaluó (n= 107 031).

En Asia, la mayor frecuencia de estudios fue de China (n= 32), seguido por Irán (n= 16) y el que menos publicaciones tiene fue Bangladesh (n= 1), aunque la mitad de los países de este continente no registran estudios. En este continente se evaluaron 143 046 mujeres y el país que mayor número aportó fue China con 51 705 evaluadas.

En África, el mayor número de artículos se publicaron en Túnez (n= 3) y Marruecos (n= 3). De 54 países que conforman el continente, 28 países no registraron estudios y el resto tiene entre 1 y 2 artículos publicados. Se evaluaron 13 052 mujeres en total y el país que más mujeres incluyó en sus estudios fue Nigeria con 2 334 evaluadas.

En Oceanía de 14 países sólo se encontraron estudios en 2 de ellos. El país que mayor cantidad de estudios registró fue Australia (n= 8), seguido por Nueva Zelanda (n= 3). El total de mujeres evaluadas fue de 25 227 y Australia fue el país que más mujeres incluyó en sus estudios (n= 20 090) (Fig. 2).

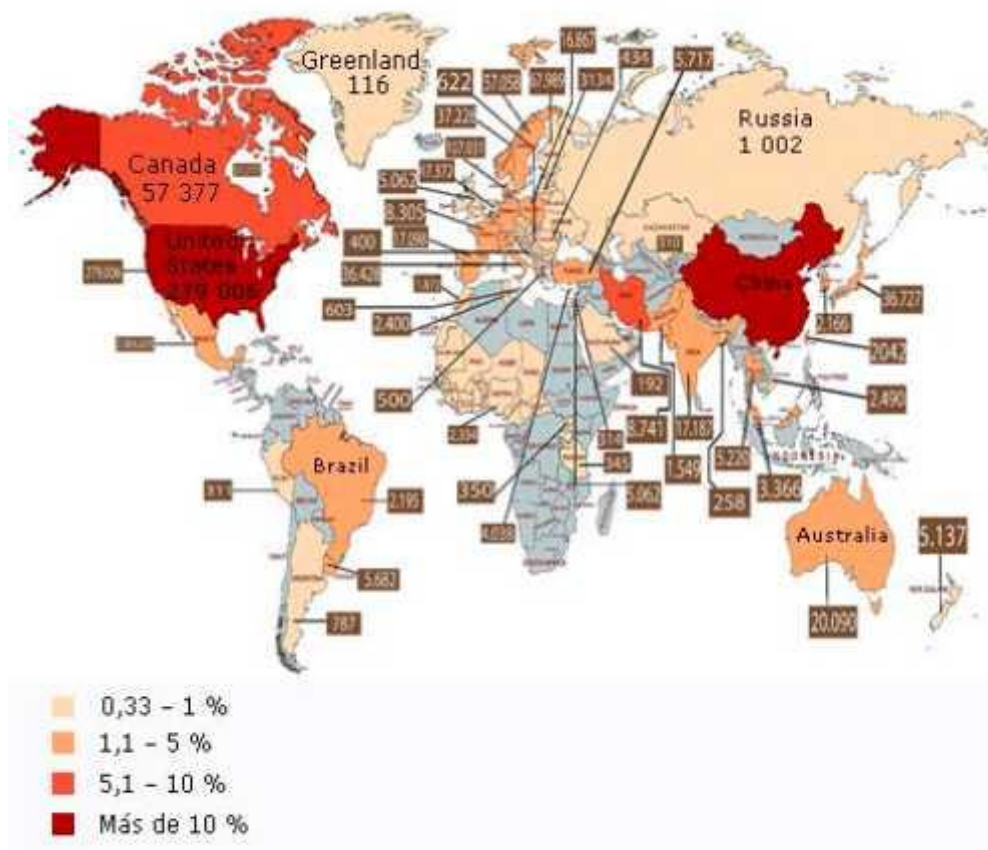


Fig. 2 - Proporción de investigaciones y número de mujeres estudiadas, según país.

En esta revisión se incluyeron 2 312 726 mujeres con cáncer de mama y 634 616 mujeres sanas en estudios de casos y controles alrededor del mundo, siendo América el continente que mayor cantidad de mujeres aportó a este total (tabla 1).

El grupo de factores de riesgo más estudiado fue la dieta (26,6 %), seguida de los factores reproductivos (14,8 %) y el estilo de vida (9,1 %) en este grupo se incluyeron los artículos que analizan a la vez todos los demás factores enunciados en las otras categorías, como la dieta, la actividad física, la calidad de sueño, la profesión, el lugar donde se vive, la vida familiar, sexo, edad, nivel escolar, y otros.

El grupo de factores de riesgo menos estudiados son los biológicos, solo se encontró un estudio dentro de la búsqueda realizada. Según este estudio hay una fuerte asociación (OR: 3,7) de la seroconversión con el citomegalovirus y el desarrollo de cáncer de mama.

De los factores estudiados, los cinco que mayor asociación mostraron fueron la obesidad, el tabaquismo, los factores psicosociales, la seroconversión con el citomegalovirus, y el uso de anticonceptivos orales. El resto de los factores mostró una asociación más baja para el riesgo del cáncer de mama y el consumo de glucocorticoides o antidepresivos no presentó una asociación estadísticamente significativa ([tabla 2](#)).

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se incluyeron artículos de los cinco continentes. En América, llama la atención que países como Colombia donde el cáncer de mama es el que más afecta a las mujeres, no se reporta ningún estudio analítico. Esto lleva a pensar que estos países no tienen como prioridad realizar investigaciones o no tienen recursos para invertir en esta temática.⁽⁴⁹⁾

En Europa la cantidad de los estudios publicados es muy similar entre países, según la literatura en estos países la incidencia es muy similar (mayor a 7 257, según GLOBOCAN), lo que concuerda con la proporción de artículos encontrados. Son pocos estudios teniendo en cuenta la incidencia que presentan estos países, lo que denotaría la necesidad de hacer un mayor esfuerzo por aumentar la investigación etiológica en esta enfermedad.⁽⁵⁰⁾

Los continentes en los que mayor proporción de artículos se identificaron fueron Asia y América, y los países con mayor frecuencia de publicación EE.UU. con 20,88 % (n= 62) y China con 10,77 % (n= 32). Estos datos resultan importantes porque según las cifras de la OMS, China y EE.UU. son los dos países donde se presenta mayor incidencia de cáncer de mama.⁽⁵¹⁾ En China se evaluaron un total de 51 705 mujeres y en EE.UU. 278 717 mujeres. Esta cantidad de mujeres evaluadas podría estar relacionada con la incidencia que presentan estos dos países.

En África los estudios publicados fueron en su mayoría, investigaciones realizadas por otros países en su territorio, esto puede ser lógico, ya que gran parte de los países africanos muestran una incidencia mucho menor en comparación con los países desarrollados, lo que se ha explicado en función de otros aspectos, como tener hijos a edades más tempranas, tener varios y amamantarlos por más tiempo.⁽⁵²⁾ A esto se suma la poca financiación, la escasez de profesionales calificados y los problemas de registro del evento en toda África.⁽⁵³⁾

El continente que mayor cantidad de mujeres evaluó en sus estudios fue América, siendo consistente con la cantidad de estudios publicados. Por el contrario, Asia que, a pesar de ser el continente con mayor frecuencia de estudios, presentó una cantidad de mujeres evaluada relativamente baja en comparación con los otros; lo que permite identificar necesidades de investigación en este campo, particularmente las relacionadas con tamaños de muestra que sean consistentes con las características demográficas de los países de referencia.

Esta revisión mostró que el factor más estudiado es la dieta, esto llama la atención porque este factor, aunque es considerado como uno de los más relevantes para el desarrollo de cáncer de mama, no es el principal,⁽⁵⁴⁾ pues esta puede cumplir un doble papel dependiendo de la manera en que se lleve a cabo, es decir, puede ser un factor de riesgo o un factor protector para la enfermedad. Una dieta que aporta al riesgo es baja en consumo de vegetales y frutas y con alto consumo de carnes rojas y grasas saturadas.⁽⁵⁵⁾ Al contrario, una que incluya alto consumo de vegetales, frutas, pescados, fuentes de aceites vegetales y bajo consumo de lácteos y carnes rojas, será una dieta protectora contra el desarrollo del cáncer.⁽⁵⁶⁾

Los factores reproductivos constituyen uno de los principales riesgos, pues la exposición constante que tiene la mujer a las hormonas esteroideas sexuales naturales o sintéticas, la hacen mucho más propensa al desarrollo del cáncer de mama. Los estrógenos son un factor que contribuye a la mitosis celular y es precisamente en esta etapa donde las células adquieren las mutaciones que las hacen malignas. Pero no han sido realizados estudios de este tipo en la cantidad necesaria para atender a su importancia.⁽⁵⁷⁾

El estilo de vida es el tercero más estudiado, pareciendo lógico, ya que es uno de los factores que más se insiste en controlar para disminuir el riesgo de desarrollo de la enfermedad. En este grupo se incluyen factores muy diversos, que hacen que sea una característica difícil de controlar, pero muy importante para prevenirlo. Dentro del estilo de vida se agrupan factores como la dieta, el ejercicio físico, los patrones de sueño, el consumo de licor, el tabaquismo, entre otros. Cada uno aporta de una forma positiva o negativa al conjunto de estilo de vida. Un ejemplo claro de un estilo de vida protector para el cáncer, es el de una persona que no fume, no consuma alcohol, mantenga una dieta saludable, realice ejercicio de manera regular y duerma entre 6 y 8 horas diarias. En caso de llevar un estilo de vida contrario, se esperará que contribuya al riesgo de desarrollo de la enfermedad.⁽⁵⁸⁾

La actividad física es un factor protector para el cáncer de mama, la intensidad moderada a energética durante 3 horas a la semana contribuye a la disminución del riesgo de aparición de la enfermedad.⁽⁵⁹⁾ La relación entre la actividad física y el desarrollo del cáncer está basada en la modulación de marcadores inflamatorios, esteroides sexuales, eje insulina/factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I) y adipokinas.⁽⁶⁰⁾

Los factores laborales y corporales ocupan el quinto lugar entre los más estudiados. Los factores laborales relacionados con esta entidad no han sido tratados con suficiente importancia, por no considerarla una enfermedad ocupacional. Sin embargo, existen investigaciones que atribuyen algunos riesgos dentro del campo laboral al desarrollo de la enfermedad, como son los riesgos asociados a sustancias químicas, a radiaciones, al trabajo por turnos y al trabajo nocturno.⁽⁶¹⁾

El grupo de factores menos estudiados son los biológicos, teniendo el citomegalovirus una fuerte asociación con el desarrollo de la enfermedad. Según la literatura, el citomegalovirus no es considerado un virus oncogénico, pero una vez se está

empezando a desarrollar el tumor, el virus puede aumentar la malignidad de las células y acelerar la progresión tumoral. Lo que llama la atención es que, teniendo una asociación tan alta, ¿por qué no es un factor tan estudiado?, esta información puede ser usada para el planteamiento de nuevos estudios.⁽⁶²⁾

En esta revisión se evidencia que los estudios de casos y controles son de gran importancia clínica, estos estudian un grupo de personas que ya tienen el efecto y un grupo que no lo tiene, para investigar retrospectivamente el antecedente de la exposición, potencial causa o factor de riesgo. Existe dificultad para asegurar que la exposición al factor antecede al efecto, garantizar casos incidentes con un buen registro retrospectivo de los posibles factores de riesgo, así como la necesidad de implementar un muestreo probabilístico en el cual los casos y los controles sean representativos de la población a la cual se desea hacer inferencia. Esto ha afectado la calidad metodológica de los estudios y con ellos la validez interna de los resultados y la validez externa de las conclusiones. Pese a estas limitaciones, este tipo de estudios brindan información en poco tiempo, no requieren un número muy alto de personas para llevarse a cabo, tiene un diseño más fácil y permite evaluar varios factores de riesgo de manera simultánea.⁽⁶³⁾

En el caso de esta revisión sistemática, los hallazgos permiten identificar los grupos y tipos de factores de riesgo mínimos que se deberían incluir en los estudios de casos y controles para cáncer de mama, cuya evaluación simultánea mejoraría la estimación de la fuerza de asociación de algunos factores de riesgo, luego de controlar variables confusión y disminuir el riesgo de confusión residual por no incluir variables significativas, lo que redundaría en mejores estudios etiológicos posteriores, así como en la focalización de acciones de intervención sanitaria que impacten la multicausalidad de este cáncer.

Se halló una amplia diversidad de factores de riesgo, algunos con diseños rigurosos para establecer asociaciones etiológicas sólidas y otros con un desarrollo investigativo incipiente o problemas metodológicos que impiden consolidar hipótesis causales y con ello las posibilidades de intervenir en los principales desencadenantes de la aparición de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The World Health Organization. Cancer Today [Internet]. International Agency of Research on Cancer. Francia. 2012 [citado 08/05/2017]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=population&mode_population=continents&population=900&sex=2&cancer=15&type=1&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default&projection=natural-earth.
2. The World Health Organization. Cancer de mama: prevención y control [en línea]. The World Health Organization. Francia. 2018 [citado 08/05/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>.
3. The World Health Organization. Cancer de mama: prevención y control [en línea]. The World Health Organization. Francia. 2018 [citado 08/05/2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html>.

4. Wang M, Cheng N, Zheng S, Wang D, Hu X, Ren X, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer among postmenopausal women in North-West China. *Climacteric*. 2015;18(6):852-8.
5. Navarro Ibarra MJ, Caire Juvera G, Ortega Vélez MI, Bolaños-Villar AV, Saucedo-Tamayo MS. Influence of reproductive factors, breastfeeding and obesity on the risk of breast cancer in mexican women. *Nutricion Hospitalaria*. 2015;32:291-8.
6. Sufian SN, Masroor I, Mirza W, Butt S, Afzal S, Sajjad Z. Evaluation of common risk factors for breast carcinoma in females: a hospital based study in Karachi, Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(15):6347-52.
7. Connor AE, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Pinkston CM, Boone SD, John EM, et al. Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk in Hispanic and Non-Hispanic White Women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Journal of Women's Health*. 2016;25(3).
8. Fundación Simmon Cancer. Cancer de Mama [en línea]. Fundación Simmon Cancer. Bogotá. 2017; [citado: 08/05/2017]. Disponible en: <https://www.simmoncancer.org/docs/guia-del-cancer/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/>
9. Strumylaite L, Sharp SJ, Kregzdyte R, Poskiene L, Bogusevicius A, Pranys D. The Association of Low-To-Moderate Alcohol Consumption with Breast Cancer Subtypes Defined by Hormone Receptor Status. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144680.
10. Peña García Y, Maceo González M, Ávila Céspedes D, Utria Velázquez L, Más López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población. *Revista de enfermedades no transmisibles- Finlay*. 2017;7(4).
11. Benabu JC, Stoll F, Gonzalez M, Mathelin C. Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015;43(12).
12. Inumaru LE, Silveira EAd, Veloso Naves MM. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27(7).
13. Cardona-Arias JA, Higueta-Gutiérrez, LF, Ríos Osorio LA. Revisiones sistemáticas de la literatura científica: la investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia; 2016. Disponible en: doi: <http://dx.doi.org/10.16925/9789587600377>
14. O'Connor D, Green S, Higgins JPT (editores). Chapter 5. Defining the review question and developing criteria for including studies. En: Higgins JPT, Green S (editores), *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0 (publicado March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
16. Universidad de Antioquia. Bases de datos bibliográficas [en línea]; Colombia. 2018. [Citado 17/10/2018]. Disponible en:

<http://www.udea.edu.co/wps/portal/udea/web/inicio/sistema-bibliotecas/buscas-informacion/bases-datos-bibliograficas>

17. White AJ, Teitelbaum SL, Wolff MS, Stellman SD, Neugut AI, Gammon MD. Exposure to fogger trucks and breast cancer incidence in the Long Island Breast Cancer Study Project: a case-control study. *Environmental Health*. 2013;12:24.
18. Gallagher LG, Webster TF, Aschengrau A, Vieira VM. Using residential history and groundwater modeling to examine drinking water exposure and breast cancer. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):749-55.
19. Cox B, Richardson A, Graham P, Gislefoss RE, Jellum E, Rollag H. Breast cancer, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2010;102(11):1665-9.
20. Gledo I, Pranjić N, Drljević K, Prasko S, Drljević I, Brzeziński P. Female breast cancer in relation to exposure to medical iatrogenic diagnostic radiation during life. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(6):551-6.
21. Anderson LN, Cotterchio M, Kirsh VA, Knight JA. Ultraviolet sunlight exposure during adolescence and adulthood and breast cancer risk: a population-based case-control study among Ontario women. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):293-304.
22. Wang LE, Han CH, Xiong P, Bondy ML, Yu TK, Brewster AM, et al. Gamma-ray-induced mutagen sensitivity and risk of sporadic breast cancer in young women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1147-55.
23. Glass DC, Heyworth J, Thomson AK, Peters S, Saunders C, Fritschi L. Occupational exposure to solvents and risk of breast cancer. *Am J Ind Med*. 2015;58(9):915-22.
24. Boada LD, Zumbado M, Henríquez-Hernández LA, Almeida-González M, Alvarez-León EE, Serra-Majem L et al. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environ Health*. 2012;11:28.
25. Holmes AK, Koller KR, Kieszak SM, Sjodin A, Calafat AM, Sacco FD et al. Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *Int J Circumpolar Health*. 2014;73:25760.
26. Zota AR, Aschengrau A, Rudel RA, Brody JG. Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. *Environ Health*. 2010;9:40.
27. Heikkinen S, Pitkaniemi J, Sarkeala T, Malila N, Koskenvuo M. Does Hair Dye Use Increase the Risk of Breast Cancer? A Population-Based Case-Control Study of Finnish Women. *PLoS One*. 2015;10(8): e0135190.
28. Karim SM, Baeshen W, Neamatullah SN, Bin B. Oral contraceptives, abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3957-60.

29. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1361-7.
30. Liu YT, Gao CM, Ding JH, Li SP, Cao HX, Wu JZ et al. Physiological, reproductive factors and breast cancer risk in Jiangsu province of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(3):787-90.
31. Jiang AR, Gao CM, Ding JH, Li SP, Liu YT, Cao HX et al. Abortions and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women in Jiangsu Province of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):33-5.
32. Wang XL, Jia CX, Liu LY, Zhang Q, Li YY, Li L. Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China. *World J Surg Oncol.* 2013;11:71.
33. Dai Q, Gao YT, Shu XO, Yang G, Milne G, Cai Q et al. Oxidative stress, obesity, and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2482-8.
34. Li CI, Mathes RW, Malone KE, Daling JR, Bernstein L, Marchbanks PA et al. Relationship between migraine history and breast cancer risk among premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2030-4.
35. Tamimi RM, Colditz GA, Hankinson SE. Circulating carotenoids, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69(24):9323-9.
36. Wilson KM, Willett WC, Michels KB. Mothers' pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy and risk of breast cancer in daughters. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):273-9.
37. Sørensen GV, Cronin-Fenton DP, Sørensen HT, Ulrichsen SP, Pedersen L, Lash TL. Use of glucocorticoids and risk of breast cancer: a Danish population-based case-control study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R21.
38. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(4):284-90.
39. Fischer A, Ziogas A, Anton-Culver H. Negative Valence Life Events Promote Breast Cancer Development. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(4): e521-e528.
40. Peled R, Carmil D, Siboni-Samocho O, Shoham-Vardi I. Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC Cancer.* 2008;8:245.
41. Özkan M, Yıldırım N, Dişçi R, İlgün AS, Sarsenov D, Alço G. Roles of Biopsychosocial Factors in the Development of Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2017;13(4):206-12.
42. Kocic B, Filipovic S, Vrbic S, Pejic I, Rancic N, Cvetanovic A et al. Stressful life events and breast cancer risk: a hospital-based case-control study. *J Buon.* 2015;20(2):487-91.

43. Sheppard VB, Makambi K, Taylor T, Wallington SF, Sween J, Adams-Campbell L. Physical activity reduces breast cancer risk in African American women. *Ethn Dis.* 2011;21(4):406-11.
44. Beasley JM, Coronado GD, Livaudais J, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Romieu I et al. Alcohol and risk of breast cancer in Mexican women. *Cancer Causes Control.* 2010;21(6):863-870.
45. Tumas N, Niclis C, Aballay LR, Osella AR, Díaz Mdel P. Traditional dietary pattern of South America is linked to breast cancer: an ongoing case-control study in Argentina. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):557-66.
46. McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M, Firestone R, Pearce N, Romieu I. Healthy lifestyle and risk of breast cancer for indigenous and non-indigenous women in New Zealand: a case control study. *BMC Cancer.* 2014;14:12.
47. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1722-9.
48. Stephenson N, Beckmann L, Chang-Claude J. Carcinogen metabolism, cigarette smoking, and breast cancer risk: a Bayes model averaging approach. *Epidemiol Perspect Innov.* 2010;7:10.
49. Wiesner-Ceballos C. Convocatoria institucional para la financiación de proyectos de investigación nuevos, con recursos de inversión nación 2018. Instituto Nacional de Cancerología [en línea]. Colombia. 2017. [Citado 26/10/2018]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/INVESTIGACIONES/Convocatoria_terminos_de_referencia_2017.pdf.
50. The World Health Organization. Cancer Today. International Agency of Research on Cancer. Francia. [en línea]. 2012 [citado 08/05/2017]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=14&nb_items=5&g
51. The World Health Organization. Cancer Today. International Agency of Research on Cancer. Francia. [en línea]. 2012 [citado 08/05/2017]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=14&nb_items=5&g
52. Adams P. El enigma del cáncer de mama. *Bull World Health Organ* [en línea]. 2013;91:626-627. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/9/13-020913/es/>
53. Chan K. Action could halt breast cancer rise in Africa. The University of Edinburgh [en línea]. 2018 [Citado 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.ed.ac.uk/news/2018/action-could-halt-breast-cancer-rise-in-africa>.

54. Sitio Web Breast Cancer.org. Factores de riesgo de cancer de mama. Breastcancer.org [en línea]. 2018. [Citado 30/10/2018]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores?gclid=Cj0KCOjwguDeBRDCARIsAGxuU8Y8RXnJVO5dO1ELOyEclFwXl2Kn_4JgOjfv9Sf0Sf2IF6KJKzY9A2UaAmTGEALw_wcB
55. Pérez-Zumano SE, Sandoval-Alonso L, Tapia Martínez H. Factores de riesgo del cancer de mama: una revisión de la literatura: rol potencial de la literatura. Revista Enfermería Universitaria. 2009;6(3).
56. Requejo OH, Rubio Rodríguez MC. Nutrición y cancer. Nutr Hosp. 2015;32(Supl. 1):5-72.
57. Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. Salud pública. 2009;51(2):s161-s171.
58. Castaño-Molino E. Estilo de vida para prevenir el cáncer de mama. Revista Hacia la Promoción de la Salud. 2006;1:11-19.
59. Cancer Net. Actividad física y riesgo de cancer de mama. Cancer Net [en línea]. 2018 [Citado 30/10/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/prevenci%C3%B3n-y-vida-saludable/actividad-f%C3%ADsica-y-riesgo-de-c%C3%A1ncer>
60. Ramírez K, Acevedo F, Herrera ME, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cancer de mama: un tratamiento dirigido. Revista Médica de Chile. 2017;145(1).
61. Bandrés-Moya F. Cancer de mama, trabajo y sociedad. Observatorio europeo de patología de la mama [en línea]. Europa. 2012. [Citado 30/10/2018]. Disponible en: <https://www.master-mastologia.com/wp-content/uploads/2014/07/observatorio-Cancer-de-mama-trabajo-y-sociedad-web.pdf>
62. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl JJr. The Story of Human Cytomegalovirus and Cancer: Increasing Evidence and Open Questions. Neoplasia. 2009;11(1):1-9.
63. Alvarez-Martínez H, Pérez-Campos E. Causalidad e Medicina. Gaceta Médica de México. 2004;40:467-72.

Conflictos de intereses:

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.