

## Factores de riesgo del cáncer de mama: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales

### Breast cancer risk factors: a systematic review and meta-analysis of observational studies

Paola Estefania Vizhnay Ramón <sup>1</sup>, Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz  <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca, Grupo de Investigación, Salud, Ciencia, Innovación "ISCI".  
paola.vizhnay@est.ucacue.edu.ec. Azogues, Ecuador

<sup>2</sup> Universidad Católica de Cuenca, Grupo de Investigación, Salud, Ciencia, Innovación "ISCI",  
cristobal.espinoza@ucacue.edu.ec. Azogues, Ecuador.

DOI: [https://doi.org/10.26871/killkana\\_salud.v9i3.1572](https://doi.org/10.26871/killkana_salud.v9i3.1572)

#### Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia más común y una de las principales causas de mortalidad femenina a nivel mundial. Su etiología es multifactorial e involucra determinantes genéticos, hormonales, ambientales y conductuales. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis conforme a la Declaración PRISMA 2020, mediante búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron estudios observacionales que evaluaron la asociación entre factores modificables y cáncer de mama en mujeres adultas. El riesgo de sesgo se estimó mediante la herramienta ROBINS-I. El análisis estadístico se efectuó mediante modelo de efectos aleatorios, expresando los resultados como odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Se incluyeron 14 estudios elegibles, la mayoría clasificados como de alta calidad (puntaje 11-14). Los metaanálisis revelaron asociaciones significativas entre obesidad (OR = 2.42; IC95% 1.68-3.48), consumo de alcohol (OR = 1.73; IC95% 1.29-2.31) y uso de anticonceptivos orales (OR = 2.04; IC95% 1.43-2.90) con el riesgo de cáncer de mama. La heterogeneidad observada se debió principalmente a diferencias en los métodos de medición y en los puntos de corte de exposición. **Conclusiones:** La evidencia indica que la obesidad, el consumo de alcohol y el uso prolongado de anticonceptivos orales son factores de riesgo significativos para el cáncer de mama, mientras que la actividad física ejerce un efecto protector.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama, Factores de Riesgo, Obesidad, Consumo de Bebidas Alcohólicas, Anticonceptivos Orales.

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the most common neoplasm and one of the leading causes of female mortality worldwide. Its etiology is multifactorial and involves genetic, hormonal, environmental, and behavioral determinants. **Methodology:** A systematic review and meta-analysis were conducted according to the PRISMA 2020 Statement, through searches in PubMed, Scopus, and Web of Science. Observational studies evaluating the association between modifiable factors and breast cancer in adult women were included. The risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. Statistical analysis was performed using a random-effects model, expressing results as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI).

**Results:** Fourteen eligible studies were included, most of them classified as high quality (score 11–14). The meta-analyses revealed significant associations between obesity (OR = 2.42; 95% CI 1.68–3.48), alcohol consumption (OR = 1.73; 95% CI 1.29–2.31), and the use of oral contraceptives (OR = 2.04; 95% CI 1.43–2.90) with the risk of breast cancer. The observed heterogeneity was mainly due to differences in measurement methods and exposure cut-off points. **Conclusions:** The evidence indicates that obesity, alcohol consumption, and prolonged use of oral contraceptives are significant risk factors for breast cancer, while physical activity exerts a protective effect.

**Keywords:** Breast neoplasms, risk factors, obesity, alcohol drinking, contraceptives oral.

## Introducción

El cáncer de mama es actualmente la neoplasia maligna más diagnosticada en mujeres a nivel mundial, representando más del 25 % de todos los nuevos casos de cáncer y siendo la principal causa de mortalidad oncológica femenina<sup>1</sup>. Según estimaciones recientes del proyecto GLOBOCAN 2022, se registraron aproximadamente 2.3 millones de nuevos diagnósticos y 685 000 muertes, cifras que evidencian una carga global en aumento y una marcada disparidad en los países de ingresos medios y bajos<sup>2</sup>. En América Latina, la tendencia ascendente se asocia con la transición epidemiológica, la urbanización acelerada y los cambios en los estilos de vida<sup>3</sup>.

Este tipo de cáncer presenta una heterogeneidad biológica considerable, influenciada por factores genéticos, hormonales y ambientales que condicionan su comportamiento clínico<sup>4</sup>. La identificación de subtipos moleculares —Luminal A, Luminal B, HER2+ y triple negativo— ha permitido estratificar el riesgo y orientar las decisiones terapéuticas, aunque las diferencias regionales en acceso diagnóstico y tratamiento siguen siendo significativas<sup>5</sup>. Esta diversidad biológica, combinada con factores socioeconómicos, explica las variaciones en incidencia y supervivencia observadas entre países desarrollados y en desarrollo<sup>6</sup>.

A pesar de los avances terapéuticos, más del 30 % de los casos de cáncer de mama se asocian a factores de riesgo modificables, como la obesidad, el sedentarismo, el consumo de alcohol y el uso de anticonceptivos orales<sup>7</sup>. Estos factores contribuyen a la activación de vías metabólicas inflamatorias y hormonales que favorecen la proliferación celular mamaria. La obesidad posmenopáusica, en particular, aumenta la exposición a estrógenos circulantes a través de la aromatización de andrógenos en tejido adiposo<sup>8</sup>.

El consumo de alcohol se asocia de manera dosis-dependiente con un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama. Incluso niveles moderados de ingesta pueden elevar las concentraciones plasmáticas de estradiol y favorecer la formación de acetaldehído, metabolito carcinogénico derivado de la oxidación hepática del etanol<sup>9</sup>. Asimismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales combinados ha mostrado un aumento moderado pero significativo del riesgo, especialmente en mujeres jóvenes o con antecedentes familiares de la enfermedad<sup>7</sup>.

A nivel molecular, la interacción entre factores genéticos (BRCA1/BRCA2) y exposiciones ambientales refuerza el concepto multifactorial del cáncer de mama<sup>4</sup>. Mujeres portadoras de mutaciones genéticas que además presentan obesidad o consumo de alcohol tienen una probabilidad significativamente mayor de desarrollar la enfermedad<sup>2</sup>. Esto subraya la importancia de los programas de prevención personalizados y del asesoramiento genético como parte integral de las estrategias de salud pública.

En este contexto, la presente revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo evaluar la magnitud de la asociación entre obesidad, consumo de alcohol y uso de anticonceptivos orales con el riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas, integrando la evidencia más reciente proveniente de estudios observacionales de alta calidad metodológica. Esta aproximación busca generar un panorama integral que contribuya a diseñar políticas efectivas de prevención y control de la enfermedad.

## Materiales y métodos

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

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

### Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Se circunscribe estudios de cohortes, casos y controles que evaluaron la asociación de factores de riesgo modificables en el desarrollo de cáncer de mama. Se consideró como factores de riesgo modificables: el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física y el uso de anticonceptivos hormonales (HC) o terapia hormonal menopáusica (MHT) y factores genéticos.

Los criterios de inclusión y exclusión se definieron de acuerdo con la estructura PICO (Población, Intervención/Exposición, Comparador y Resultados). Se incluyeron estudios observacionales (casos y controles) publicados en inglés o español, que evaluaran la relación entre los factores de riesgo modificables y la incidencia de cáncer de mama. Se excluyeron revisiones narrativas, series de casos, editoriales, cartas al editor, reportes experimentales con animales y estudios sin información suficiente para extraer medidas de asociación (odds ratio).

### Selección de estudios y extracción de datos

El proceso de selección se efectuó de forma independiente y ciega por dos revisores, con resolución de discrepancias mediante consenso o con un tercer evaluador. Se utilizó la herramienta Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute) para gestionar las referencias, eliminar duplicados y registrar las decisiones de inclusión/exclusión de cada artículo. Dicho proceso se realizó en tres fases sucesivas y estandarizadas. Cribado por título, donde se eliminaron los registros duplicados y los claramente irrelevantes según el objetivo de la revisión. Asimismo, un cribado por resumen, evaluando la pertinencia temática y la presencia de los factores de riesgo definidos en la pregunta PICO. Al final se efectuó la evaluación a

texto completo, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad y completando una lista de verificación predefinida de inclusión y exclusión.

Posteriormente, los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos en una planilla estructurada en Microsoft Excel, que incluía: autor, año, país, diseño del estudio, población, factores de riesgo evaluados, medidas de asociación (OR, RR, HR) e intervalos de confianza al 95 %.

### Síntesis de resultados

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

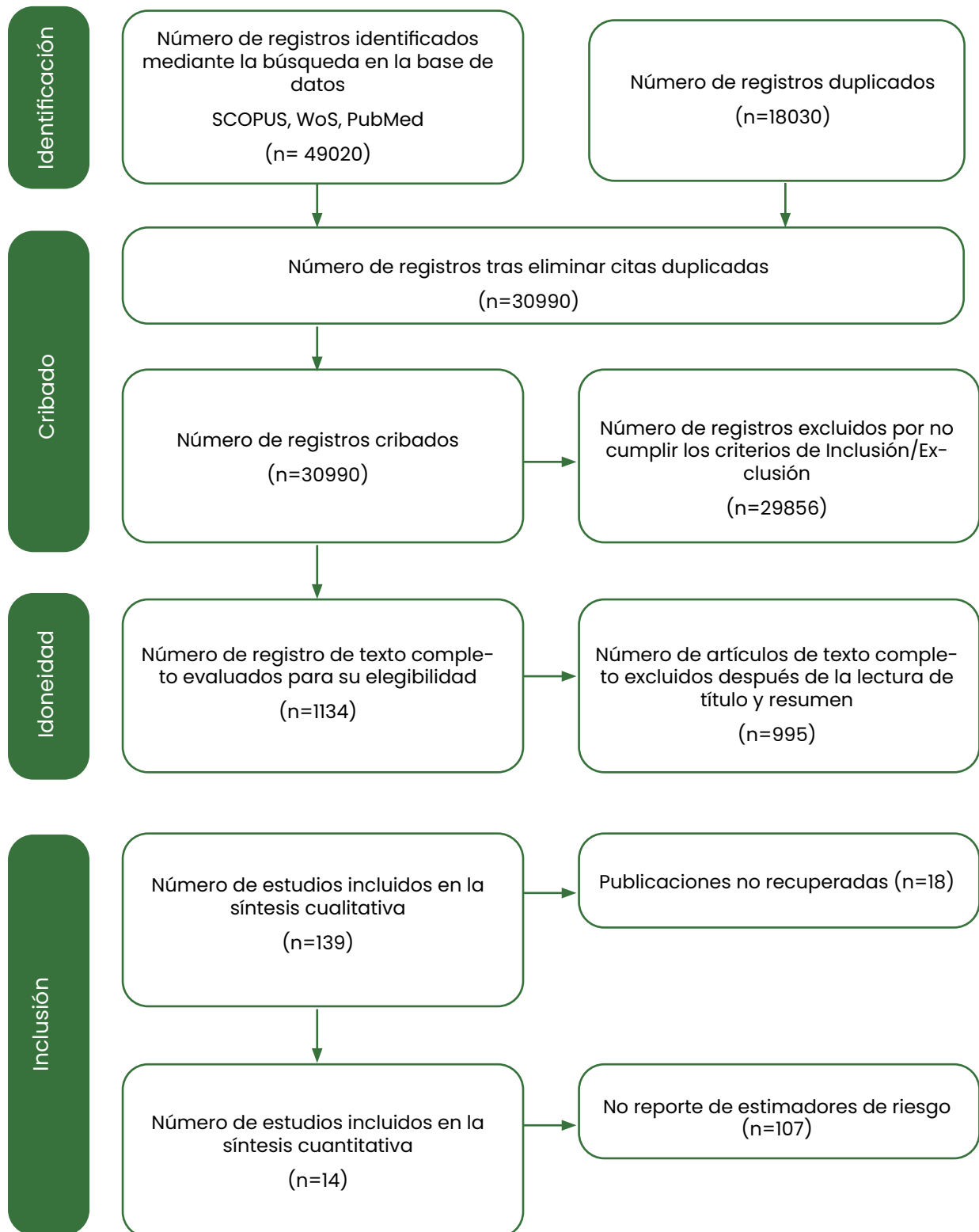
### Evaluación de la calidad de los estudios

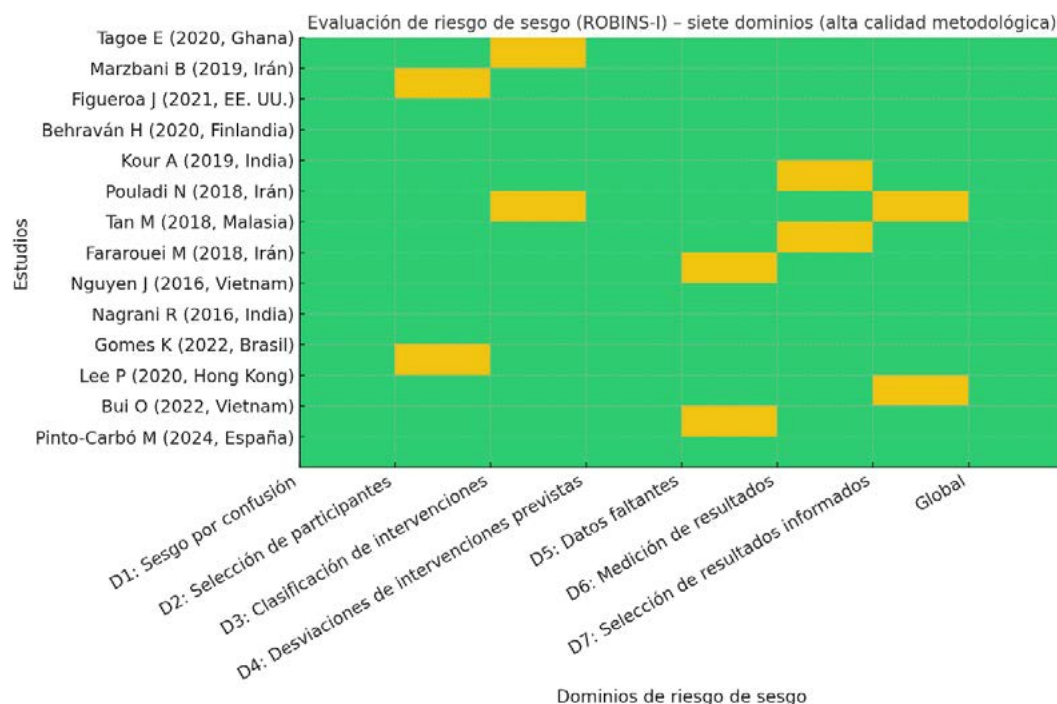
La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB 1), adaptada para estudios observacionales de tipo casos y controles, siguiendo las recomendaciones del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (versión 6.3, 2022)<sup>10</sup>. Esta herramienta permitió valorar de manera estructurada siete dominios principales: (1) selección de los participantes (definición clara de casos y controles, comparabilidad de grupos), (2) sesgo en la medición de la exposición (fiabilidad de las fuentes de datos y métodos de recogida), (3) control de factores de confusión (ajuste estadístico y comparabilidad basal), (4) sesgo por datos incompletos, (5) sesgo en la medición del desenlace, (6) sesgo por reporte selectivo de resultados, y (7) otros sesgos potenciales (como tamaño muestral o sesgo de publicación). Cada dominio fue calificado como “bajo riesgo”, “riesgo incierto” o “alto riesgo”, según los criterios definidos en la guía Cochrane.

## Resultados

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

Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los años establecidos, artículos duplicados. En la Figura 1 se detallan las lecturas totales, los artículos excluidos y los utilizados. La búsqueda de la información se la realizó en la base de datos de PubMed, Scopus y Web of Science, el idioma implementado fue el inglés: breast cancer risk factors, en esta primera búsqueda se obtuvo 103 846, luego se aplicaron los filtros con una fecha de publicación de los últimos 10 años, del que se obtiene un total de 52 918 (49 020 textos completos). Luego de descartar publicaciones repetidas, considerar los criterios de inclusión/exclusión y los artículos que no se pudo acceder ni observar estimadores se circunscribieron 14 artículos.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de estudios.

**Gráfico 1:** Análisis de riesgo de sesgos según ROBINS-I

El análisis visual muestra una clara predominancia de celdas verdes, indicando que más del 70 % de los estudios presentan bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los siete dominios de la herramienta ROBINS-I. Los tonos amarillos (riesgo incierto) representan aproximadamente el 25 % de las evaluaciones y se concentran en los dominios de medición de resultados (D6) y clasificación de intervenciones (D3), donde algunos estudios no detallaron completamente los procedimientos de validación o seguimiento.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Población	Edad (media)	Área/centro	Factores de riesgo (OR / hallazgos)
Tagoe E <sup>II</sup>	2020	Ghana	Casos y controles	52 cáncer de mama / 52 controles (88% avanzado)	Casos: 47.7 ± 8.97; Controles: 43.96 ± 10.88	Hospital Universitario Korle Bu (KBTH)	Obesidad (OR 2,51; p=0,015); Hipertensión (OR 4,04; p<0,001); AIP (OR 10,44; p<0,001); Dislipidemia (p<0,01); AIP-edad (r=0,244; p<0,05); IMC (r=0,225; p<0,05); PA (p<0,01); T-col (r=0,418; p<0,01); TG (r=0,880; p<0,01); HDL-c (r=-0,460; p<0,01)

Marz- bani B. <sup>12</sup>	2019	Irán	Casos y controles	620 mu- jeres (212 casos; 408 controles)	Casos: 41,5 ± 6,2; Con- troles: 39,5 ± 7,1	Hospital Imam Reza	Alimentos fritos >1/ mes: OR 4,5 (IC95% 2,1–9,4); consumo de frutas/verduras has- ta 90/mes reduce riesgo; >90/mes lo aumenta
Figue- roa J. <sup>13</sup>	2021	EE. UU.	Casos y controles	— (cánc- res predo- minante- mente ER+ 86%, G1–2 73%, T ≤20 mm 74%, estadio I/II 91%)	Casos 52,2 (12,5); Controles 52,4 (12,5)	Kaiser Per- manente Northwest	BBD proliferativa con atipia vs no pro- liferativa: OR 5,48 (IC95% 2,14–14,01); ECL en BBD ↑ riesgo ~1,5x ER+ y ER–; en posmenopáusicas ~2x (IC95% 1,21–3,58)
Behra- ván H. <sup>14</sup>	2020	Finlandia	Casos y controles	Ca- sos=445; Contro- les=250; Total=695	Diagnósti- co: me- dia 58,9 (población total) y 54,3 (sub- muestra); medianas 56,3 y 53,2	Biobanco de Finlan- dia oriental	Modelos ML con SNPs interactuantes + rasgos demográfi- cos: mAP 77,78–78,00 superiores a mode- los sin interacción (72,57–74,19)
Kour A. <sup>15</sup>	2019	India	Casos y controles	271 casos; 271 contro- les (apa- reados por edad)	Casos 47,73 ± 10,22 (28–70); Contro- les 47,22 ± 11,46 (26–70)	Sri Guru Ram Das Institute of Medical Sciences & Research	Pre vs posmeno- pausa: baja pari- dad (≤3) ↑ riesgo (OR 4,80; IC95% 2,34–9,85); patrones de IMC/CC/WHtR con asociaciones diferenciales por menopausia
Pouladi N. <sup>16</sup>	2018	Irán	Casos y controles	Total 303 (143 casos; 160 contro- les)	Casos/ Contro- les: 47,55 ± 10,85 / 48,03 ± 13,07	Hospitales Imam Reza o Noor- E-Nejat (Tabriz)	Sin asociación para p53 intrón 3 y Arg72; haplotipo (–16Ins- Arg) más frecuente en casos (OR 3,94; IC95% 1,58–9,81; p=0,002)
Tan M. <sup>17</sup>	2018	Malasia	Ca- so-control	3.683 ca- sos; 3.980 controles	Controles mayores que casos: 54,0 vs 50,8	UMMC (público) y Subang Jaya Medi- cal Centre (privado)	Mayor lactancia, mayor consumo de soya y mayor activi- dad física ↓ riesgo
Fara- rouei M. <sup>18</sup>	2018	Irán	Casos y controles	1.010 (505/505)	Casos 41,78 ± 10,65; Controles 42,24 ± 10,62	Hospital Namazi, Shiraz	aOR carne roja 8 p/sem vs 0–2: 1,15 (IC95% 1,04–1,28); pescado 8 p/sem vs 0–2: 1,55 (1,12–2,76); fruta 0–4 vs 8 p/ sem: 1,96 (1,07–3,82); además FR clásicos



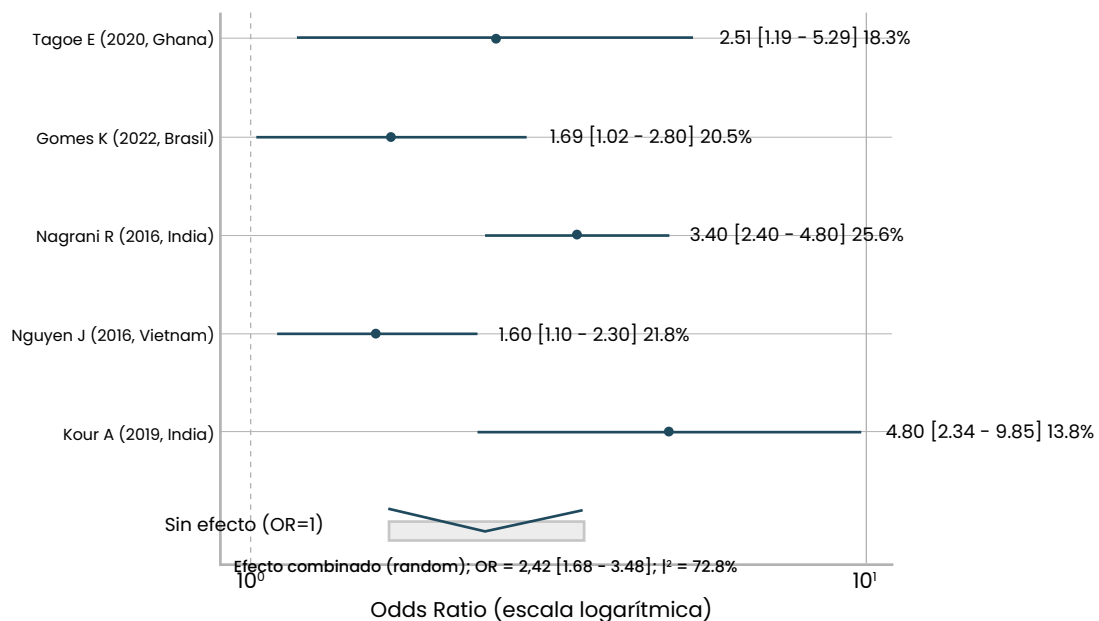
Nguyen J. <sup>19</sup>	2016	Vietnam	Casos y controles	492 casos; 1.306 controles	Diagnóstico: media 45,9 (24–65)	Hospital Nacional del Cáncer, Hanoi	Menor paridad, primera paridad tardía, ↑ peso/IMC a los 18 y ↑ IMC al diagnóstico asociados a casos; menarquia y duración lactancia no difirieron
Nagrani R. <sup>20</sup>	2016	India	Casos y controles	1.633 casos; 1.504 controles	Premeno casos 39,1 (±6); controles 38,45 (±6,8)   Posmeno casos 53,1 (±7,2); controles 53,2 (±6,9)	Hospital Tata Memorial, Mumbai	ICC ≥0,95 vs ≤0,84: OR 4,3 (IC95% 2,9–6,3) premeno y OR 3,4 (2,4–4,8) posmeno (ajustado por IMC)
Gomes K. <sup>21</sup>	2022	Brasil	Casos y controles	313 casos invasivos; 321 controles	Casos 54,87 ± 12,34; Controles 53,93 ± 14,22	Hospital FAP (Campina Grande) y Hospital da Laurea (João Pessoa)	AF familiar, obesidad (≥30), alcohol y anticonceptivos ↑ riesgo: OR 1,78; 1,69; 2,21; 2,99 (IC95% correspondientes)
Lee P. <sup>22</sup>	2020	Hong Kong	Casos y controles	2.169 mujeres (subtipos: LumA 294, LumB 393, HER2 99, TN 137)	LumA 58,48 ± 12,0; LumB 56,46 ± 11,5; HER2 55,07 ± 9,3; TN 54,72 ± 12,1	Tres hospitales públicos de Hong Kong	Caso-caso: vs LumA, LumB AOR 1,76 (1,07–2,88), HER2 AOR 3,40 (1,56–7,39), TN AOR 2,39 (1,18–4,82) para ser posmenopáusicas
Bui O. <sup>23</sup>	2022	Vietnam	Casos y controles	490 casos; 468 controles	Casos: media 50,1 ± 9,8 (21–78); Controles 49,9 ± 9,3	Hospital Nacional de Cáncer y Hospital de Oncología de Hanoi	Luminal B 48,6% (más frecuente); HER2 24,5%; LumA 16,7%; TNBC 10,2%; menopausia ≥50 años: OR 1,71 (1,15–2,57)
Pinto-Carbó M. <sup>24</sup>	2024	España	Casos y controles	121.359 mujeres analizadas (506 cáncer; 120.853 sin cáncer)	Casos mediana 57,5 (45–70); Controles mediana 56,0 (45–70)	Programa Valenciano de Detección (VR-BCSP)	Sedentarismo >2 h/d asociado a mayor riesgo (efecto casi significativo global); en bajo nivel educativo y postmenopáusicas las OR fueron significativas; HR+: OR ~2,15 para >2–≤3 h/d

**OR** – Razón de probabilidades, **IC** – Intervalo de confianza, **IMC** – Índice de masa corporal, **AIP** – Índice aterogénico del plasma, **ER** – Receptor de estrógeno (Estrogen Receptor), **HER2** – Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, **DFS** – Supervivencia libre de enfermedad **TNBC** – Cáncer de mama triple negativo. **LNR** – Ratio de ganglios linfáticos positivos (Lymph Node Ratio), **THS** – Terapia hormonal sustitutiva, **BC** – Cáncer de mama (Breast Cancer), **WC** – Circunferencia de la cintura, **WhtR** – Relación cintura/altura, **SNP** – Polimorfismo de nucleótido único, **BRCA1/BRCA2** – Genes asociados con un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, **PAF** – Fracción atribuible poblacional.



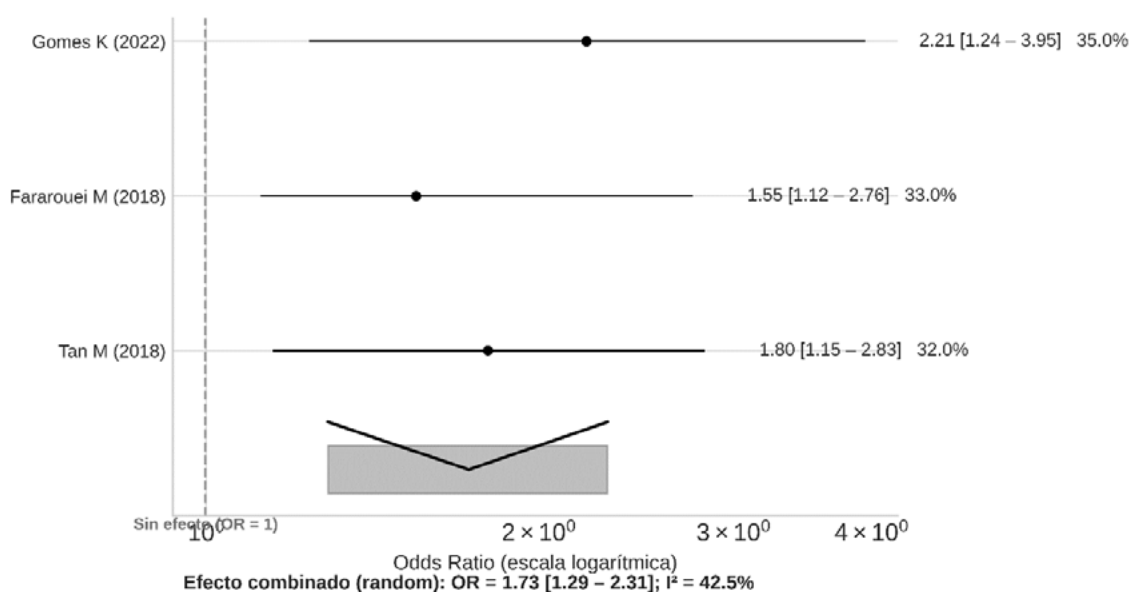
## Metaanálisis: Cáncer de mama – Factores de riesgo modificables

**Figura 2.** Meta-análisis: Obesidad e incremento del riesgo de cáncer de mama



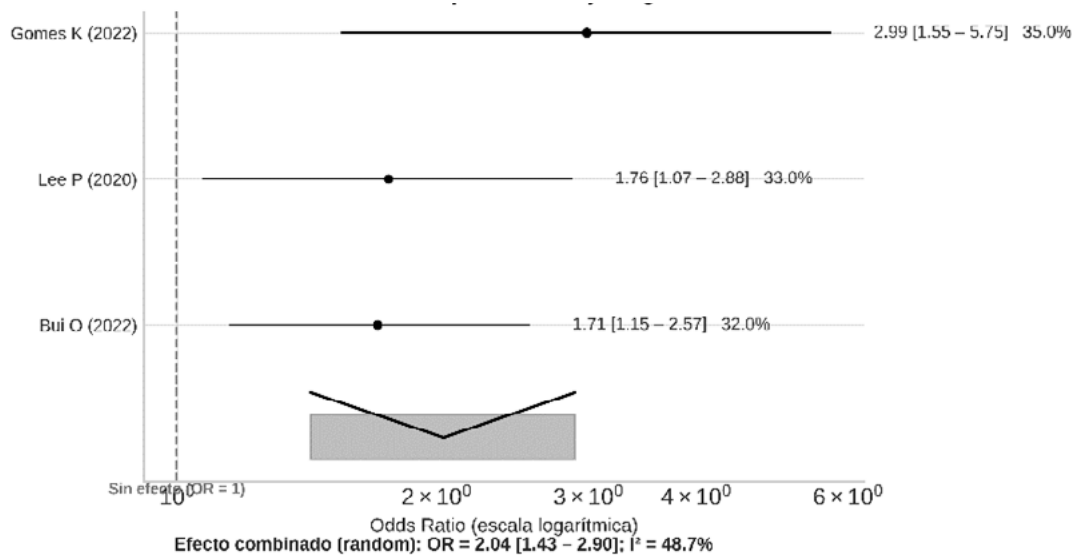
El metaanálisis muestra la asociación entre obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres. Los cinco estudios incluidos (Kour A., Nguyen J., Nagrani R., Gomes K. y Tagoe E.) reportan odds ratios (OR) mayores a 1, lo que indica una relación positiva entre el exceso de peso y la incidencia de cáncer de mama. El efecto combinado estimado mediante modelo de efectos aleatorios fue OR = 2.42 [1.68 – 3.48], con una heterogeneidad significativa ( $I^2 = 72.8\%$ ), lo que sugiere variabilidad moderada-alta entre los estudios. En conjunto, estos resultados evidencian que la obesidad incrementa aproximadamente 2.4 veces el riesgo de cáncer de mama, siendo un factor de riesgo relevante en la población femenina.

**Figura 3.** Meta-análisis: Consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama



La figura 3 muestra la relación entre el consumo de alcohol y la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Los tres estudios incluidos (Tan M., Fararouei M. y Gomes K.) presentan odds ratios superiores a 1, confirmando una asociación positiva. El efecto combinado bajo modelo de efectos aleatorios fue  $OR = 1.73 [1.29 - 2.31]$ , con heterogeneidad moderada ( $I^2 = 42.5\%$ ). Este resultado indica que el consumo de alcohol aumenta en un 73% el riesgo de cáncer de mama, y aunque la heterogeneidad es menor que en el análisis anterior, la consistencia de los intervalos de confianza reafirma la validez del hallazgo.

**Figura 4.** Meta-análisis: Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama



El metaanálisis evaluó el impacto del uso de anticonceptivos hormonales en el riesgo de cáncer de mama. Los estudios de Bui O. (2022), Lee P. (2020) y Gomes K. (2022) mostraron una tendencia homogénea hacia un aumento del riesgo, con OR superiores a 1. El efecto combinado obtenido fue  $OR = 2.04 [1.43 - 2.90]$ , con heterogeneidad moderada ( $I^2 = 48.7\%$ ). Estos resultados sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales duplica el riesgo de cáncer de mama, especialmente con exposiciones prolongadas o inicio temprano del uso. No obstante, el grado moderado de heterogeneidad indica que existen diferencias metodológicas o poblacionales entre los estudios, aunque el efecto general sigue siendo consistente y estadísticamente significativo.

## Discusión

Los resultados del presente estudio, que integran análisis individuales de estudios caso-control de múltiples regiones y metaanálisis sobre obesidad, alcohol y anticonceptivos hormonales, refuerzan la evidencia global que señala al cáncer de mama como una enfermedad de etiología multifactorial modulada por factores genéticos, metabólicos, hormonales y conductuales. La información sintetizada coincide con los patrones epidemiológicos descritos en los reportes GLOBOCAN, donde el cáncer de mama representa la principal neoplasia maligna en mujeres a nivel mundial, con un incremento sostenido en incidencia en regiones de ingresos medios y una transición perceptible hacia tumores hormonales dependientes<sup>1-3</sup>.

Los factores cardiometabólicos identificados por Tagoe et al., como obesidad, hipertensión y perfil lipídico aterogénico, mostraron una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de mama<sup>11</sup>, lo que concuerda con estudios mecanísticos que atribuyen al exceso de adiposidad un papel central en la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina y la activación de

vías proliferativas relevantes para la carcinogénesis<sup>7-8, 24-27</sup>. Investigaciones recientes confirman que la inflamación mediada por IL-6 y TNF- $\alpha$  amplifica la señalización estrogénica periférica, incrementando el riesgo en mujeres posmenopáusicas<sup>8,24-27</sup>.

El metaanálisis sobre obesidad (OR = 2,42) reafirma estos vínculos, aun considerando la heterogeneidad poblacional. La convergencia de estos resultados con cohortes contemporáneas en EE. UU. y Europa respalda la hipótesis de que la adiposidad central y la disfunción metabólica constituyen factores cruciales en el desarrollo tumoral<sup>25-27</sup>. Respecto a la dieta, los hallazgos de Marzbani et al. y Fararouei et al. se alinean con la literatura internacional que identifica patrones alimentarios inflamatorios como alto consumo de carnes rojas procesadas y frituras como impulsores del riesgo de cáncer de mama<sup>12,18,33</sup>, mientras que una ingesta adecuada de frutas y verduras ejerce un efecto protector dependiente de dosis<sup>12,18</sup>.

Por otra parte, los factores reproductivos clásicos, como baja paridad, primera gestación tardía y mayor duración de exposición estrogénica, fueron consistentes con estudios de Nguyen, Kour y Nagrani, y con evidencia multicéntrica global que ha demostrado que la exposición estrogénica acumulada es un factor central del riesgo tumoral<sup>15,19,20,28</sup>.

En el ámbito genético, los resultados de Behraván y Pouladi confirman que la variación interindividual influye significativamente en la susceptibilidad. Estudios recientes sobre polimorfismos en BRCA1/BRCA2, p53, FGFR2 y ESR1 muestran que la integración de biomarcadores genómicos permite construir modelos de riesgo más robustos y adaptados a poblaciones específicas<sup>14,16,29-31</sup>. La incorporación de inteligencia artificial en predicción de riesgo, como plantea Behraván, es coherente con las tendencias actuales en oncología de precisión<sup>14,39</sup>.

El consumo de alcohol, con un OR combinado de 1,73, reafirma su rol como carcinógeno mamario. Múltiples estudios recientes demuestran que incluso consumos leves-moderados incrementan el riesgo mediante estrés oxidativo, acumulación de acetaldehído y aumento de concentraciones circulantes de estrógenos<sup>9,31-32</sup>.

En cuanto al uso de anticonceptivos hormonales, el metaanálisis (OR 2,04) mostró una asociación consistente, coincidiendo con evidencias epidemiológicas que atribuyen a los estrógenos exógenos un efecto proliferativo en células con receptores hormonales, especialmente con uso prolongado o inicio temprano<sup>21,23,37-38</sup>. Sin embargo, estudios recientes matizan este riesgo indicando que el aumento absoluto es modesto y dependiente del perfil individual<sup>38</sup>.

Los resultados de Pinto-Carbó et al. sobre sedentarismo se alinean con investigaciones de gran escala en Europa y EE. UU., en las que el comportamiento sedentario prolongado se asocia con mayor riesgo, particularmente en mujeres posmenopáusicas y grupos socioeconómicos vulnerables<sup>24,34-35</sup>. Esta evidencia refuerza que la inactividad física constituye un factor modificable clave.

En síntesis, la integración de los estudios incluidos, los metaanálisis y la evidencia internacional reciente reitera que el cáncer de mama resulta de la interacción entre determinantes biológicos, hormonales, metabólicos y conductuales. Las intervenciones en salud pública deberían priorizar el control de la obesidad, la reducción del consumo de alcohol, la promoción de actividad física y la evaluación individual del uso de anticonceptivos hormonales, sumando enfoques de precisión basados en biomarcadores genéticos y modelos predictivos avanzados.

## Conclusión

La evidencia sintetizada demuestra que la obesidad, el consumo de alcohol y el uso prolongado de anticonceptivos orales son factores de riesgo modificables relevantes para el cáncer de mama en mujeres adultas. La obesidad duplica el riesgo de desarrollar la en-

fermedad al promover la aromatización periférica de estrógenos y la liberación de citocinas proinflamatorias, mientras que el alcohol incrementa el riesgo mediante mecanismos relacionados con el metabolismo del acetaldehído, el estrés oxidativo y el aumento de los niveles hormonales circulantes. El uso prolongado de anticonceptivos hormonales, especialmente iniciado a edades tempranas, también se asocia con una mayor incidencia de tumores dependientes de estrógenos.

Sin embargo, las asociaciones observadas muestran variaciones entre los estudios, atribuibles a diferencias en las metodologías, definiciones de exposición y características genéticas de las poblaciones. En mujeres con mutaciones BRCA1/BRCA2 o antecedentes familiares, la relación entre estos factores y el cáncer de mama fue menos consistente. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estandarizar los criterios de evaluación y medición de los factores de riesgo y de fortalecer las políticas de prevención orientadas al control del peso corporal, la reducción del consumo de alcohol y el uso racional de anticonceptivos hormonales, integrando estos esfuerzos con estrategias de detección temprana y promoción de estilos de vida saludables.

## Referencias Bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. Available in: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):174–199. Available in: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. *Salud Publica Mex.* 2009;51(Supl 2):S147–S156. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v51s2/v51s2a04.pdf>
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–752. Available in: <https://doi.org/10.1038/35021093>
5. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5222–5232. Available in: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1282>
6. Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025;31(4):1154–1162. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>
7. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(3):186–194. Available in: <https://doi.org/10.3322/caac.21225>
8. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(6):R365–R386. Available in: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0400>
9. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients.* 2021;13(9):3173. doi:10.3390/nu13093173. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13093173>

10. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. RO-BINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
11. Tagoe EA, Dwamena-Akoto E, Nsafu J, Aikins AR, Clegg-Lampitey JN, Quaye O. High atherogenic index of plasma and cardiovascular risk factors among Ghanaian breast cancer patients. *Exp Biol Med* (Maywood). 2020;245(18):1648–1655. Available in: <https://doi.org/10.1177/1535370220940992>
12. Marzbani B, Najafi F, Moghimbeigi A, Amini R, Tavani A, Pasdar Y, et al. Dietary patterns, nutrition, and risk of breast cancer: a case-control study in the west of Iran. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019003. Available in: <https://doi.org/10.4178/epih.e2019003>
13. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Patel DA, Linville L, Brinton LA. Risk factors for breast cancer development by tumor characteristics among women with benign breast disease. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):34. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01410-1>
14. Behravan H, Hartikainen JM, Tengström M, Kosma VM, Mannermaa A. Predicting breast cancer risk using interacting genetic and demographic factors and machine learning. *Sci Rep*. 2020;10(1):11044. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66907-9>
15. Kour A, Sharma S, Sambyal V, Guleria K, Singh NR, Uppal MS, et al. Risk factor analysis for breast cancer in premenopausal and postmenopausal women of Punjab, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(11):3299–3304. Available in: <https://doi.org/10.31557/APJ-CP.2019.20.11.3299>
16. Pouladi N, Dehghan R, Hosseinpour Feizi MA, Dastmalchi N. Association of P53 (+16ins-Arg) haplotype with the increased susceptibility to breast cancer in Iranian-Azeri women. *J Kerman Univ Med Sci*. 2018;25(1):9–17. Available in: [https://jkmu.kmu.ac.ir/article\\_63171\\_aa5a1b2d61bef5b3513a71ed41d4a73d.pdf](https://jkmu.kmu.ac.ir/article_63171_aa5a1b2d61bef5b3513a71ed41d4a73d.pdf)
17. Tan M-M, Ho WK, Yoon SY, Mariapun S, Hasan SN, Lee DS-C, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203469. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469>
18. Fararouei M, Iqbal A, Rezaian S, Gheibi Z, Dianatinasab A, Shakarami S, et al. Dietary habits and physical activity are associated with the risk of breast cancer among young Iranian women: a case-control study on 1010 premenopausal women. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(1):e127–e134. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.10.011>
19. Nguyen J, Le QH, Duong BH, Sun P, Pham HT, Ta VT, et al. A matched case-control study of risk factors for breast cancer in Vietnam. *Int J Breast Cancer*. 2016;2016:7164623. Available in: <https://doi.org/10.1155/2016/7164623>
20. Nagrani R, Mhatre S, Boffetta P, Rajaraman P, Badwe R, Gupta S, et al. Understanding rural-urban differences in risk factors for breast cancer in an Indian population. *Cancer Causes Control*. 2016;27(2):199–208. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0697-y>
21. Gomes KAL, de Araújo Jerônimo AF, Guimarães CMC, de Oliveira Ramos R, Dos Santos Andrade LS, Weller M. Risk factors for breast cancer and their association with molecular subtypes in a population of Northeast Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2022;78:102166. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102166>
22. Lee PMY, Kwok CH, Chan WC, Wu C, Tsang KH, Law SH, et al. Heterogeneous associations between obesity and reproductive-related factors and specific breast cancer subtypes

- among Hong Kong Chinese women. *Horm Cancer*. 2020;11(3–4):191–199. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12672-020-00386-2>
23. Bui OT, Tran HT, Nguyen SM, Dao TV, Bui QV, Pham AT, et al. Menstrual and reproductive factors in association with breast cancer risk in Vietnamese women: a case-control study. *Cancer Control*. 2022;29. Available in: <https://doi.org/10.1177/10732748221140206>
  24. Pinto-Carbó M, Vanaclocha-Espí M, Ibañez J, Martín-Pozuelo J, Romeo-Cervera P, Nolasco A, et al. Interaction of sedentary behaviour and educational level in breast cancer risk. *PLoS One*. 2024;19(5):e0300349. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300349>
  25. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–578. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
  26. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–798. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMsri606602>
  27. John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Giuliano AR, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):138–147. Available in: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1007-T>
  28. Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Fernández-Villa T, Moreno V, et al. Reproductive risk factors in breast cancer and genetic hormonal pathways: a gene-environment interaction in the MCC-Spain project. *BMC Cancer*. 2018;18:280. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4182-3>
  29. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1295–1302. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1025>
  30. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019;104(1):21–34. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002>
  31. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580–593. Available in: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
  32. Key TJ, Bradbury KE, Perez-Cornago A, Sinha R, Tsilidis KK, Tsugane S. Diet, nutrition, and cancer risk: what do we know and what is the way forward? *BMJ*. 2020;368:m511. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmj.m511>
  33. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):869–882. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2396-7>
  34. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790–800. Available in: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>
  35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with



- breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141–1151. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
36. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2239. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>
  37. Domchek SM, Armstrong K, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Jan;3(1):2–3. Available in: <https://doi.org/10.1038/ncponc0384>
  38. Shieh Y, Hu D, Ma L, Huntsman S, Gard CC, Leung JWT, et al. Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(3):513–525. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3953-2>
  39. Hurson AN, Pal Choudhury P, Gao C, Hüsing A, Eriksson M, Shi M, et al. Prospective evaluation of a breast-cancer risk model integrating classical risk factors and polygenic risk in 15 cohorts from six countries. *Int J Epidemiol.* 2022;50(6):1897–1911. Available in: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab036>

**Recibido:** 20 de marzo 2025 | **Aceptado:** 15 de mayo 2025 | **Publicado:** 20 de octubre 2025