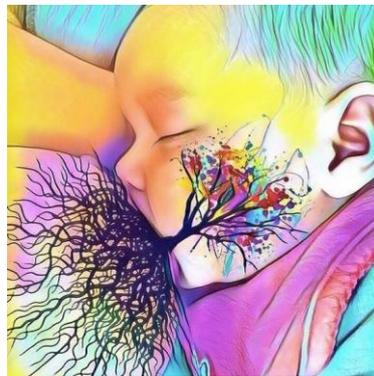

LACTANCIA MATERNA: ¿UN FACTOR PROTECTOR ANTE EL CÁNCER DE MAMA?

TRABAJO FINAL DE GRADO

Revisión crítica de la literatura



AUTORA: Paula Lasúrtegui Robles

DIRECTORA: María Florentina Correyero

CURSO ACADÉMICO: 2021-2022

TOTAL DE PALABRAS: 7135 palabras

AGRADECIMIENTOS

A Marisa, mi segunda madre, principal fuente de inspiración para realizar este trabajo. Gracias por ser mi ángel de la guarda desde el cielo.

A María, por ser la imagen de su madre y la mujer más fuerte que conozco.

A mis hermanos, por ser parte imprescindible de mi vida, y a mis padres, por confiar en mí e impulsarme a estudiar la profesión más bonita del mundo.

A mis compañeras Siomara y Nora, por su apoyo incondicional durante estos 4 años y haber sido refugio en los momentos más difíciles.

A mis amigas, Carlota, Paula y Maialen, que me han visto crecer y me han dado alas para llegar hasta aquí. Sois y seréis siempre mi casa.

A mis abuelos, por estar siempre orgullosos de mí.

A mi directora del TFG, por guiarme en este último periodo, y a los profesores de la Escuela Universitaria de Enfermería por ayudarme a desarrollar mi vocación.

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN	4
3. OBJETIVO DEL TFG	8
4. METODOLOGÍA	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
5.1. Duración de la lactancia materna.....	10
5.2. Técnica de lactancia.....	14
5.3. Edad de la mujer	15
6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES:	17
7. BIBLIOGRAFÍA	19
8. ANEXOS	22
ANEXO I: Proceso de búsqueda	22
ANEXO II: Ecuación de búsqueda.....	22
ANEXO III: Diagrama de flujo.....	25
ANEXO IV: Lectura crítica de los estudios de investigación	26
ANEXO V: Tabla resumen de la bibliografía consultada	31
Anexo VI: Árbol categorial.....	40

1. RESUMEN

Marco teórico y justificación: El cáncer de mama (CM) es una neoplasia maligna formada como consecuencia de una mutación clonal de las células del tejido mamario, cuya incidencia ha experimentado un continuo y progresivo crecimiento. Representa, además, la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres.

La etiopatogenia de esta neoplasia es multifactorial y se distinguen factores de riesgo primario así como secundario. Así, en la bibliografía se recogen diversas estrategias de disminución del riesgo del CM, entre los que se encuentra la práctica de lactancia materna. Este efecto protector contra el desarrollo del cáncer de mama ha sido documentado en diversos estudios, si bien la duración necesaria de la misma es todavía controvertida.

La importancia de la identificación de factores protectores del CM radica en las consecuencias físicas y emocionales que sufren las pacientes, además de la cuantía de gasto sanitario e individual que acarrea la enfermedad.

Objetivo: Identificar la efectividad de la lactancia materna en la prevención del cáncer de mama.

Metodología: Se realizaron búsquedas en bases de datos nacionales e internacionales (Ovid Medline, Pubmed, Cinahl, Cuiden, Embase) a partir de las palabras clave *breast feeding*, *primary prevention* y *breast neoplasms*.

Resultados: Se seleccionaron 15 estudios entre los años 2011-2021, 12 con diseño de casos y controles y 3 estudios de cohortes.

Conclusiones: Los resultados han demostrado el efecto protector de la lactancia materna frente al cáncer de mama, por lo que parece favorable promover esta práctica desde el rol de la enfermería. Sin embargo, se precisan estudios más exhaustivos para establecer a una afirmación concluyente sobre la duración necesaria de la misma.

2. MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, siendo el cáncer de mama uno de los tumores más frecuentemente diagnosticados (1). El cáncer de mama (CM) es una neoplasia maligna formada como consecuencia de una mutación clonal de las células epiteliales del tejido mamario derivado de la pérdida de diferenciación celular (2,3). Esto se traduce en un crecimiento anormal y desordenado de dichas células, que presentan capacidad de invadir tejidos tanto circundantes como distales originando metástasis especialmente en órganos como el pulmón, el hígado o incluso el hueso (2,4).

La incidencia de este tumor ha experimentado un continuo y progresivo crecimiento de tal forma que ya constituye el tumor más diagnosticado a nivel mundial, superando por primera vez al cáncer de pulmón (5). En el ámbito nacional, el CM es el tumor más frecuente en mujeres llegando a alcanzar en el año 2020 los 32.953 casos; lo que representa aproximadamente el 30% de los diagnósticos (1,5). Estos datos establecen una probabilidad estimada de desarrollar esta neoplasia en el sexo femenino de 1 de cada 8 (5). Sin embargo, se estima que estas estadísticas se han visto afectadas a causa de la pandemia de la COVID-19 y que, con toda probabilidad, estas cifras representan un infradiagnóstico de la situación real (1). Por su parte, los hombres suponen alrededor de un 1% de los nuevos diagnósticos (5).

Actualmente la supervivencia de estas pacientes en nuestro país es superior a la media europea, estableciendo la cifra en aproximadamente el 85% a los 5 años (6); lo que a su vez explica la alta tasa de prevalencia en ese mismo periodo de tiempo, que se sitúa alrededor de los 144.233 casos (1). Y si bien es cierto que estas cifras reflejan los avances logrados gracias a la investigación, es necesario señalar que un 30% de estas pacientes tendrá una recaída con metástasis y que el CM representa la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, siendo responsable del fallecimiento de 6.606 pacientes en 2020 (1,5).

La clasificación del CM más utilizada es aquella incluida en la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide los tumores en lesiones no invasivas e invasivas (2). No obstante, el CM también puede clasificarse según la inmunohistoquímica, que categoriza los carcinomas en base a la expresión de receptores de estrógenos (ER), progesterona (PR) y HER2 (factor de crecimiento epidérmico) (7). Así, entre el 65-80% de los tumores son positivos para los receptores hormonales ER o PR (que se distinguen en luminal A y luminal B), entre el 15-20% son positivos para HER2, y un porcentaje menor de entre el 10-15% representan los carcinomas triples negativo (CMTN), caracterizados por la ausencia de receptores hormonales y HER2 (6,7).

Generalmente, la clínica más habitual consiste en la aparición de una masa/nódulo duro, fijo e indoloro, que a su vez puede presentar o no retracción del mismo; y que es detectado por la propia paciente o un profesional sanitario en una revisión rutinaria (2). Asimismo, existen otros signos y síntomas frecuentes entre los que se incluyen retracción y/o eccema del pezón con o sin secreciones

del mismo, edema cutáneo en “piel de naranja” y adenopatías axiales (bultos en la axila o edema del brazo) (2,6,7).

La etiopatogenia de esta neoplasia es multifactorial y aún desconocida (2). Sin embargo, las teorías parecen señalar especialmente la función que los estrógenos desempeñan en la etiología de este cáncer al inducir el crecimiento de células mamarias (4). Ello aumenta el potencial de errores genéticos, y por tanto, la aparición de CM (4). Asimismo, existen factores de riesgo ambientales y hormonales que aumentan la probabilidad de desarrollo del proceso neoplásico; si bien es cierto que la mayoría de ellos no constituyen la causa directa del mismo (8).

Entre los factores de riesgo primario (alto riesgo) se encuentran (9):

- **Sexo y edad:** el CM es un tumor 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres, y la incidencia máxima se encuentra entre los 45 y los 64 años (2,6,8).
- **Patrón de paridad occidental:** caracterizado por la nuliparidad o primer embarazo en edades tardías -después de los 30-35 años- (6,10); llegando a detectarse un aumento de la incidencia en mujeres menores de 45 años (6).
- **Predisposición genética:** la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario -especialmente de primer grado- es considerado uno de los factores de riesgo más relevantes (6,9,10). Se estima que las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo de entre el 50-60% de desarrollar la enfermedad (2,6).
- **Tumores benignos:** a diferencia de las lesiones no proliferativas, los antecedentes de lesiones benignas proliferativas (con o sin existencia de atipia) aumentan el riesgo de desarrollo de CM (2).

Por otro lado, entre los factores de riesgo secundario destacan (9):

- **Factores hormonales:** dentro de este grupo se incluyen la menarquia precoz (previo a los 12 años), la menopausia tardía (mayor de 55 años) y el uso de tratamiento hormonal sustitutivo (TSH) (7,8,10).
- **Factores dietéticos:** la obesidad es uno de los principales factores de riesgo asociados al CM (10,11). Asimismo, existe una relación estrecha el consumo de una dieta hipercalórica con alto contenido en grasas saturadas y azúcares refinados (10,11).
- **Estilo de vida:** el sedentarismo, el consumo de alcohol superior a 15 gramos al día (11) y el hábito tabáquico, presentan una relación evidente con el CM (9,10).

El curso de esta enfermedad trae consigo repercusiones en todas las esferas, de tal manera que requiere un abordaje biopsicosocial. A nivel físico, las pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos, alopecia, dolor, fatiga, aumento del peso y trastornos del sueño como efectos adversos de los tratamientos (quimioterapia y radioterapia); además de osteoporosis, pérdidas de memoria, linfedema y esterilidad, como secuelas a largo plazo (12,13). Asimismo, el diagnóstico implica un cambio en el estilo de vida que trae consigo diversos conflictos psicológicos que afectan la calidad de vida (3).

A nivel emocional, la mastectomía (extirpación quirúrgica del tejido mamario) (6) produce sentimientos de pérdida, mutilación y desvaloración de la imagen corporal y suelen aparecer creencias disfuncionales relacionadas con la pérdida de atractivo, de su valor como persona y de la identidad sexual; lo que provoca la disminución -o incluso el cese- de la actividad sexual (4,14). Asimismo, estas pacientes experimentan con mayor regularidad trastornos de ansiedad y depresión (4). Por otro lado, a nivel conductual pueden aparecer conductas desadaptativas como comportamientos de evitación y aislamiento asociadas a la vergüenza y temor al rechazo, evitar mirarse al espejo o cambios en el estilo de ropa (4). Finalmente, el CM supone una crisis de organización de todo el sistema familiar que requiere una reestructuración para adaptarse a las necesidades de la paciente (14). De esta manera, tanto los hijos como las parejas sufren el distanciamiento de la madre; lo que en ocasiones induce a la separación o el divorcio (14).

En cuanto a las estrategias de disminución del riesgo, la bibliografía recoge aquellos factores modificables como la reducción de la duración de THS, actividad física regular, descenso del consumo de alcohol, abandono de hábito tabáquico y consumo de dieta saludable (2,8). Asimismo, incluye otros factores con especial relevancia en los que, sin embargo, existe menor margen de actuación, como son la multiparidad y edad temprana del primer hijo (2,8). Por último, cabe destacar la existencia de un factor protector cuyos beneficios han sido ampliamente recogidos en la literatura científica: la práctica de lactancia materna (2,8,9).

La leche materna es un fluido dinámico producido por la glándula mamaria, que está constituido por lípidos, proteínas, hidratos de carbono, vitaminas y factores inmunológicos (15). Esta composición varía en función de múltiples factores, como la edad del lactante, el estado de salud de la diada madre-bebé o la nutrición materna (15,16). Esto evidencia la capacidad de adaptarse a las necesidades concretas del niño (15), distinguiendo así entre el calostro (con alto contenido en inmunoglobulinas, proteínas y leucocitos), la leche de transición (con altos niveles de lactosa y grasa) y la leche madura (con más contenido proteico, vitamínico y mineral) (16).

Los beneficios de esta práctica han sido universalmente estudiados y argumentados (17). La LM proporciona al bebé protección frente a diversas patologías tales como infecciones, enterocolitis necrotizante del prematuro, obesidad o diabetes, entre otras (18). Asimismo, fortalece la conexión afectiva, la aparición del vínculo materno, el desarrollo psicomotor y el neurodesarrollo (16,19).

Por otro lado, el amamantamiento favorece el proceso de recuperación fisiológica en el puerperio, puesto que facilita la involución uterina, reduce la hemorragia postparto y ayuda a reestablecer el peso previo al embarazo (18,19). Asimismo, está relacionado con una disminución de la incidencia de depresión postparto y del riesgo de cáncer de mama y ovario premenopáusico (16,18,19).

Se ha demostrado que la LM es el mejor alimento para cubrir las necesidades nutricionales del recién nacido (18). Tanto es así que son numerosas las organizaciones que recomiendan la lactancia

materna exclusiva a demanda hasta los 6 meses de edad, y asociada a otros alimentos hasta los 2 años; manteniendo la lactancia materna hasta que la madre y el niño deseen (18,19,20).

No obstante, y a pesar de los esfuerzos de los organismos internacionales, los indicadores de LM en todos los países no alcanzan los resultados esperados (17). Aunque a nivel estatal no se dispone de ningún registro oficial, los estudios realizados con anterioridad documentaban un porcentaje inicial de entre 84-91%, reduciéndose a 24-25% a los 6 meses (18).

Este efecto protector contra el desarrollo del cáncer de mama ha sido documentado en diversos estudios, si bien la duración necesaria de la misma es todavía controvertida. Las teorías disponibles señalan el mecanismo protector de la LM en la supresión de los ciclos menstruales, lo cual reduce la exposición a los estrógenos endógenos -relacionados con la aparición del CM-; así como en la diferenciación del epitelio mamario, que disminuye la susceptibilidad a carcinógenos (21,22).

La importancia de la identificación de factores protectores del CM también radica, además de todos los factores expuestos anteriormente, en la cuantía de gasto sanitario que acarrea la enfermedad. En la CAPV, un diagnóstico en estadio 0 conlleva un coste medio anual de 9.838€, pudiendo llegar a alcanzar los 24.910€ si se intercepta en el estadio III (23). Teniendo en cuenta la duración mediana del proceso (2,8 años), las cifras pueden rondar -según el estadio clínico- entre los 27.546€ y los 69.748€ (23). Sin embargo, aunque España presenta un régimen de sanidad pública, un estudio revela un gasto promedio individual de 9.242€ invertido en servicios médicos, de rehabilitación y farmacia y una pérdida de ingresos en 2 de cada 3 hogares afectados por el CM; sin cuantificar todas las horas sacrificadas por la familia y allegados para el cuidado de las pacientes (24).

Por su parte, organizaciones como UNICEF aseguran que la LM es la única intervención existente que cuenta con la capacidad de generar beneficios tan numerosos para la diada madre-bebé (entre los que se incluye la prevención del cáncer de mama), y cuyo coste es ínfimo tanto para las familias como para los gobiernos (18). De esta manera, la LM debe ser considerada un asunto de salud pública comunitaria que debe ser abordada a través de los profesionales sanitarios (18).

Con todo ello, esta revisión crítica de la literatura destaca el rol que desempeña la enfermera y matrona en el fomento de la lactancia materna entre la población femenina desde las distintas estructuras sanitarias -tanto Atención Primaria como Especializada-.

3. OBJETIVO DEL TFG

Identificar la efectividad de la lactancia materna como factor protector en la prevención del cáncer de mama.

4. METODOLOGÍA

Con la finalidad de dar respuesta al objetivo, se ha realizado una revisión crítica de la literatura en busca del efecto protector de la lactancia materna sobre el cáncer de mama. En dicha revisión se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- **Tipo de publicación:** se incluyen fuentes primarias con diseño de investigación de tipo experimental (ensayos clínicos controlados y aleatorizados) y estudios observacionales analíticos (tanto casos-contrroles como cohortes).
- **Tipo de participantes:** mujeres no nulíparas.
- **Fechas de publicación:** artículos comprendidos entre los años 2011-2021, con el fin de incluir en la revisión la evidencia científica más actualizada disponible.
- **Idioma de publicación:** se limita la búsqueda a publicaciones escritas en castellano o inglés.

Criterios de exclusión:

- **Tipo de publicación:** se excluyen fuentes secundarias (revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica), artículos sin resumen o no disponibles a texto completo y textos sin evidencia científica.
- **Tipo de participantes:** población femenina con tumores benignos de mama o lesiones proliferativas no invasivas (fibroadenoma, hiperplasia lobulillar, papiloma intraductal...).

Para la realización de la búsqueda se definió inicialmente el tema de estudio a través de un objetivo específico. Una vez realizado, se descompuso este objetivo en conceptos clave y se buscaron sinónimos tanto en castellano como en inglés. Tras ello, se tradujeron dichos conceptos a un lenguaje controlado en función de las diferentes bases de datos consultadas (*Anexo 1*).

Posteriormente, se combinaron las distintas palabras clave con el operador booleano "AND" para lograr construir las diferentes ecuaciones de búsqueda que han permitido realizar el proceso de selección de artículos, a partir de las siguientes palabras clave: *breast feeding*, *primary prevention* y *breast neoplasms*. Las ecuaciones realizadas y encontradas se fueron afinando mediante los criterios de inclusión y exclusión; siendo también necesario eliminar uno de los descriptores de forma definitiva de la ecuación por limitar los resultados de búsqueda (*Anexo 2*).

En total se realizaron 13 búsquedas en bases de datos tanto nacionales como internacionales (Ovid Medline, Pubmed, Cinahl, Cuiden, Embase y Lilacs). Asimismo, se incluyeron búsquedas en organizaciones dirigidas a la Enfermería Basada en la Evidencia (RNAO y NICE) y aquellas

realizadas de forma manual en portales bibliográficos o bibliotecas electrónicas (Dialnet, Scielo y Wiley Online Library), con una suma total de 321 artículos (*Anexo 2*).

El proceso de selección se realizó mediante un diagrama de flujo (*Anexo 3*). En la primera fase del proceso y tras la lectura del título y resumen de los artículos encontrados, se eliminaron aquellos artículos que no respondían al tema u objetivo, que se encontraban duplicados o que cumplían criterios de exclusión. Además, se incluyeron 2 artículos de búsqueda manual. De esta forma, se obtuvieron un total de 77 artículos. En la segunda fase de selección, se realizó una primera lectura dónde se excluyeron aquellos estudios que no cumplían los criterios de inclusión o que no se encontraban disponibles a texto completo. Así, se escogieron 23 estudios para una posterior lectura. Por último y tras la lectura crítica, únicamente 15 artículos presentaban calidad metodológica para ser incluidos en la revisión (*Anexo 4*). De cada uno de ellos, se extrajeron los datos más relevantes, que fueron reflejados en una tabla (*Anexo 5*).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras el proceso de búsqueda en las diferentes fuentes bibliográficas, en la presente revisión crítica de la literatura se han integrado 15 artículos: 10 procedentes de Medline, 3 de Pubmed, 1 de Embase y 1 de búsqueda manual en Scielo (*Figura 1*). Todos ellos son estudios observacionales analíticos, de los cuales, 12 presentan diseño observacional retrospectivo (casos y controles), y los 3 restantes un diseño observacional prospectivo (cohortes). Estos estudios seleccionados se encuentran en los idiomas inglés y/o castellano, y fueron publicados entre los años 2011 y 2021 (*Figura 2*). Asimismo, cabe destacar la variabilidad observada relativa al país de publicación de las distintas investigaciones (*Figura 3*).

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

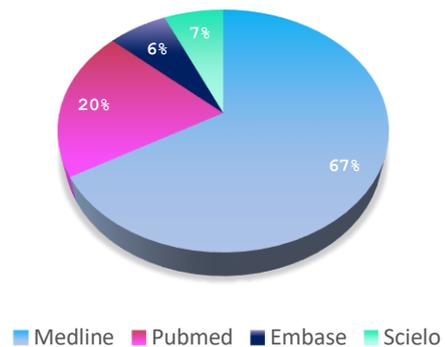


Figura 1. Distribución por bases de datos



Figura 2. Distribución por año de publicación



Figura 3. Distribución por países

Para desarrollar un análisis sistemático y estructurado de la información, se empleó el árbol categorial como herramienta orientativa (*Anexo 6*). Para ello, se establecieron tres núcleos de resultados orientados en función de la intervención: la duración de la lactancia (establecido en

meses), modelo de lactancia (diferenciado entre lactancia materna exclusiva, lactancia mixta o lactancia artificial) y edad de la mujer.

5.1. DURACIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA

La práctica de lactancia materna como prevención primaria frente al cáncer de mama ha sido universalmente investigado a través de los años, si bien la duración necesaria de la misma continúa siendo controvertida. Así, se puede observar un rango de variabilidad de resultados que incluye desde los 6 meses hasta los 109 meses.

Fortner RT et al. (25) condujeron un estudio de cohortes prospectivo donde se recogió información de un total de 238.130 enfermeras entre 25 y 55 años. Los datos iniciales recogidos incluían edad, altura, peso a los 18 años y edad de menarquia. Asimismo y bienalmente, las participantes respondían un cuestionario sobre el IMC, uso de anticonceptivos orales (ACO), uso de THS, paridad y edad en el primer parto, lactancia materna, estado menopáusico y diagnóstico de enfermedades mamarias benignas; además de consumo de alcohol y antecedentes familiares de cáncer de mama, cada 4 años. Los resultados demostraron que, entre las mujeres no nulíparas, la LM se asoció con un menor riesgo de enfermedad ER- (HR = 0,83) (25). Además, este efecto protector se observó en todas las categorías de lactancia independientemente de su duración, lo que sugiere una reducción del riesgo de CM ER- incluso con periodos acumulativos de menos de 6 meses (25).

Redondo CM et al. (26) también llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en Vigo, con 510 mujeres diagnosticadas con CM invasivo operable entre 1997 y 2010; donde se recogieron datos sobre las siguientes variables: duración total de la LM, edad de menarquia, edad en el primer embarazo a término, paridad, edad al diagnóstico, menopausia, estado menopáusico al diagnóstico y antecedentes familiares de CM. En este caso, los resultados reflejaron una asociación significativa entre la aparición de tumor triple negativo (TN) con una menor duración de la LM. Así, un periodo igual o superior a 7 meses estuvo inversamente asociado con la aparición de CM triple negativo (OR = 0.25, $p = 0.012$) (26).

Cabe destacar que, de los artículos analizados para la revisión, ambas investigaciones son las únicas que presentan homogeneidad entre los grupos a estudio (expuestas y no expuestas), lo que potencia la validez interna de las mismas.

En la investigación de *Lodha R et al.*, (27) se dividió a las mujeres en dos grupos de 215 casos y 215 controles y se recogió información a través de un cuestionario estructurado de 12 ítems sobre factores menstruales y reproductivos, tales como edad, estado de menarquia, uso de ACOs, edad en el primer embarazo y parto, etc. Los resultados obtenidos mostraron que la ausencia de LM presentaba una asociación estadísticamente significativa con la aparición del CM ($p = 0.014$) (27). Asimismo, se identificó un efecto significativamente protector de la LM con una duración superior a 12 meses (27).

No obstante, no se observa homogeneidad entre los grupos a estudio, con diferencias en cuanto a variables como antecedentes de cáncer ($p = 0.006$), edad en el primer parto (> 25 años en el 33,2% de los casos frente al 28,7% de los controles) y uso de anticonceptivos orales (en el 10,1% de los casos frente al 3,8% de los controles, $p = 0.011$); aunque actualmente no existe evidencia científica suficiente que avale una asociación positiva entre el uso de ACOs y la aparición de CM (1,6). Ello implica un mayor riesgo inicial de los casos para desarrollar CM, lo cual incurre en el sesgo de confusión -ya que estas posibles variables confusoras no se encuentran controladas- y podría estar originando una sobreestimación del poder protector de la LM.

Wang JM et al. (28) condujeron un estudio con diseño de casos y controles con 7974 mujeres (3792 casos -divididos según la edad en ≤ 40 años vs. > 40 años- y 4182 controles). Los resultados obtenidos determinaron que aquellas mujeres que amamantaron durante 12 meses o más, presentaron una disminución del riesgo del 45% de desarrollar CM luminal B y del 48% de desarrollar el subtipo TN, en comparación con las que no amamantaron (28). Los datos de este estudio fueron recogidos mediante un cuestionario estandarizado sobre factores reproductivos de riesgo, antecedentes familiares de CM y estilo de vida (28).

Sin embargo, el sesgo de comparabilidad (o confusión) tampoco se encuentra controlado en las variables “edad de menarquia” ($p = 0.002$ y 0.021), “paridad” ($p = 0.001$ y 0.005) “uso de ACOs” ($p = 0.007$ y < 0.001) e “IMC” ($p < 0.001$ y 0.001). Esto se traduce, al igual que en la anterior investigación, en una mayor probabilidad de desarrollo de CM en el grupo de los casos.

Resultados similares obtuvieron *Tan MM et al.* (29), quienes seleccionaron una muestra de 7663 mujeres (3863 casos y 3980 controles), procedentes de 3 nacionalidades (China, India y Malasia). Las participantes completaron un cuestionario que incluía información sobre 10 ítems relacionados con datos demográficos, médicos, menstruales y reproductivos (29). De todos los factores menstruales y reproductivos estudiados, la LM presentó el mayor efecto protector frente al CM, encontrando una disminución del riesgo del 35% frente a aquellas mujeres que no lactaron ($p < 0.001$) (29). Además, en esta investigación la LM demostró una reducción del riesgo en periodos tanto inferiores como superiores a los 12 meses, con porcentajes del 30% (1-12 meses) y 70% (> 12 meses) ($p < 0.001$) (29).

Este estudio tampoco demuestra una homogeneidad entre ambos grupos, con mayores factores de riesgo presentes en el grupo de los controles. En este caso, el 59,1% de los casos y el 72% de los controles se encuentran en la franja de edad relacionada con la incidencia máxima del CM (entre 45-64 años). Si bien es cierto que un mayor porcentaje de casos presenta antecedentes familiares de cáncer (13,9% de casos frente a 12,6% de controles), en los controles también se observa una proporción significativamente mayor de uso de THS (6,5% frente a 1,3%). Tal y como se puede observar, los controles cuentan con dos factores de riesgo (primario y secundario), mientras que los

casos únicamente presentan un factor primario, cuya diferencia relativa en ambos grupos no es tan significativa. Por tanto, este sesgo de confusión podría estar implicando una subestimación de la protección asociada a la LM.

Los resultados de *Giudici F et al.* (30) coinciden parcialmente con el equipo de *Tan MM et al.*, ya que en su estudio realizado con 286 casos y 578 controles, únicamente se encontró una disminución del riesgo de desarrollar CM luminal B en aquellas mujeres que amamantaron hasta 12 meses ($p = 0.0009$); puesto que no se obtuvo ninguna reducción del riesgo de CM (incluyendo los subtipos luminal A y luminal B) con un periodo superior al mismo. La información de las participantes fue recogida a través de un cuestionario sobre datos demográficos, antecedentes reproductivos, patología mamaria, IMC y estilo de vida (30).

No obstante, la variable de confusión “lesiones benignas” no se encuentra controlada, ya que el 5,9% de los casos presenta lesiones benignas previas frente al 2,8% de los controles ($p = 0.02$) (30). Teniendo en cuenta que la existencia de tumores benignos proliferativos son un factor de riesgo primario, puede estar incurriendo en un sesgo de comparabilidad que pueda alterar de forma significativa los resultados.

Figuroa JD et al. (31) condujeron un estudio en Ghana con 1126 casos y 2106 controles, donde las participantes respondieron a preguntas sobre sus embarazos, el mes y el año de los partos y la práctica de LM y duración de la misma por cada hijo. Además, se recogió información sobre edad de menarquia, estado menopáusico, edad al inicio de la menopausia y la razón de la misma (31). De forma similar a los resultados obtenidos por *Fortner RT et al.*, la práctica de LM en una duración superior a 13 meses demostró una asociación inversa con los tumores ER- ($p = 0.02$ para 13-18 meses y $p = 0.04$ para ≥ 19 meses) (31). Asimismo, periodos iguales o superiores a 19 meses de LM fueron inversamente asociados con el riesgo de desarrollar CM entre las mujeres de edad ≥ 50 años (31).

Kotsopoulos J et al. (32), llevaron a cabo un estudio con diseño de casos y controles, donde seleccionaron a 5879 mujeres procedentes de 7 países diferentes con mutaciones BRCA1 y BRCA2. Las participantes completaron un cuestionario que incluía información sobre el historial familiar y personal de cáncer e historial médico y reproductivo, incluyendo ooforectomías y mastectomías preventivas (32). Además, se obtuvieron los datos sobre la edad de menarquia, edad de menopausia y causa de la misma, embarazo, lactancia materna y uso de terapias hormonales (32). Entre las mujeres con mutación BRCA1, la práctica de LM por al menos 1 año estuvo asociado a una disminución del riesgo del 32% ($p = 0.008$), siendo un porcentaje incluso mayor con un periodo de LM durante 2 o más años ($p = 0.0003$) (32). Sin embargo, no se encontró ninguna asociación significativa entre las mujeres con BRCA2 que amamantaron durante al menos 1 año (32).

Este resultado quizás podría deberse a la existencia de sesgo de comparabilidad en este grupo de mujeres, ya que se observa una disparidad en el uso de THS (10,7% de casos frente a 16,5% de controles, $p = 0.02$); lo cual podría explicar la ausencia de significancia estadística entre la práctica de LM y la disminución del riesgo de CM en las mujeres de este grupo.

Asimismo, existen otras variables de confusión no controladas en las mujeres con mutación BRCA1, como son la edad de menarquia ($p = 0.003$), el consumo de alcohol (67% de controles frente a 61% de casos, $p = 0.002$) y el uso de THS (12% de controles frente a 5% de casos, $p < 0.0001$). Esto implica la existencia de mayores factores de riesgo en el grupo control, lo cual podría estar afectando a los resultados y limitando el efecto protector de la LM. No obstante, esta investigación es la única de las incluidas en esta revisión que presenta el sesgo estadístico controlado, lo que garantiza un poder estadístico suficiente.

El equipo de *Akbari A et al.* (33) realizó un estudio con 376 casos y 425 controles a través de un cuestionario estructurado sobre criterios demográficos y factores de riesgo de CM, tales como estado civil, embarazos, paridad, duración de LM, antecedentes de CM, dieta, tabaquismo, uso de terapias hormonales y estado menopáusico. En este caso, la práctica de LM frente a la ausencia de la misma, presentó un efecto significativamente protector contra el CM ($p < 0.001$) (33). No obstante, aunque la lactancia durante un periodo igual o superior a 6 meses mostró una disminución del riesgo de CM que aumentaba con la duración de la misma; solo se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con un periodo de entre 25 y 36 meses de duración ($p = 0.01$) (33).

Este estudio también presenta sesgo de confusión en relación a las variables “consumo de tabaco” (9,6% de casos frente a 5,1% de controles, $p = 0.02$) y “dieta grasa” (35,1% de casos frente a 28,5% de controles, $p = 0.04$). Si bien es cierto que se trata de dos factores de riesgo secundarios, la ausencia de control de este sesgo puede estar modificando los resultados.

Afzal S et al. (34) también condujeron una investigación con diseño de casos y controles, donde seleccionaron a 100 mujeres. Las participantes respondieron un cuestionario que incluía la variable dependiente del estudio (diagnóstico o no del CM), así como diversas variables independientes (edad, duración de la LM y problemas con la misma, diagnóstico de Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial, consumo de aceite de manteca, dieta, personalidad y edad en el primer embarazo) (34). Los resultados obtenidos demostraron un efecto protector estadísticamente significativo con una lactancia por un periodo igual o superior a 2 años por cada hijo (34). No obstante, puesto que el objetivo del estudio incluye muchas variables y los grupos no son homogéneos, resulta difícil identificar el efecto real de la LM.

Por último, *Msolly A et al.* (35) llevaron a cabo el último estudio incluido en esta categoría de resultados; un estudio de casos y controles con 800 mujeres en Túnez. Los datos recogidos incluían la historia menstrual y reproductiva (edad de menarquia y menopausia, paridad, edad en el primer

parto y lactancia materna); así como los posibles factores de confusión como estado marital, antecedentes familiares de CM, uso de ACOs, nivel educacional, tabaquismo y factores demográficos (35). Esta investigación encontró una reducción significativa del riesgo de desarrollar CM para aquellas mujeres con una duración de LM de entre 73-108 meses (OR = 0.65) y ≥ 109 meses (OR = 0.42) (35).

En este caso, no se observa homogeneidad entre los grupos, existiendo un sesgo de confusión con la variable "antecedentes de CM", que es 5 veces más frecuente en los casos (15 casos frente a 3 controles, $p = 0.02$).

5.2. MODELOS DE LACTANCIA

Numerosas organizaciones a nivel mundial establecen como recomendación general la lactancia materna exclusiva a demanda hasta los 6 meses de edad, y asociada a otros alimentos (es decir, lactancia mixta) hasta los 2 años (18,19,20). Por tanto, algunos artículos de la literatura científica que han abordado este objetivo de investigación, han orientado sus resultados en función del modelo de alimentación del bebé: lactancia materna exclusiva (LME), lactancia materna mixta (LMM) o lactancia artificial (LA).

Sugawara Y et al. (36) condujeron un estudio de cohorte prospectivo en Ohsaki, con una muestra de 19.848 mujeres. Se proporcionó a las participantes un cuestionario que contenía preguntas sobre historial médico y familiar, estado ocupacional, estado civil, educación, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física diaria (36). Asimismo, se recogieron datos sobre factores reproductivos (menopausia, LM, edad de menarquia, paridad, edad en el primer embarazo y uso de ACOs y THS (36). Los análisis mostraron una relación causal entre la LMM y LA con la incidencia del CM (HR 1.12 y 1.80, respectivamente), en comparación con aquellas mujeres que proporcionaron LME (36). Además, los resultados del estudio indicaron un exceso de incidencia de CM del 15,2% asociado a la ausencia de LM (36).

En este estudio se observa un sesgo de comparabilidad, especialmente entre el grupo de mujeres que llevaron a cabo LME y aquellas que proporcionaron LA. Entre las variables de confusión no controladas se encuentran la paridad (el 69% de las mujeres del grupo LME tuvieron 3 o más hijos, frente al 39,3% del grupo LA), el uso de ACOs (el 3,3% en el grupo LME frente al 5,2% del grupo LA) y el uso de THS (el 6,2% en el grupo LME frente al 8,5% del grupo LA).

Si bien es cierto que los autores del estudio también afirman que las mujeres que proporcionaron LA tendían a ser más jóvenes, la edad media en ambos grupos se encuentra dentro de la franja de incidencia máxima de CM (45-64 años), por lo que esta variable podría no estar afectando a los resultados.

Navarro Ibarra MJ et al. (37) investigaron la LM únicamente en dos categorías: lactancia mixta (LM) y lactancia materna exclusiva (LME). Para ello, llevaron a cabo un estudio de casos y controles con 162 mujeres, donde se obtuvieron datos antropométricos, sociodemográficos y de salud, ingesta calórica y actividad física (37). Los resultados obtenidos mostraron que las mujeres que amamantaron tuvieron un 66% menos de probabilidad de padecer CM con respecto a las que no lo hicieron (OR = 0.59) (37). Además, al analizar los dos modelos, el tiempo acumulado de LME confirió un 36% de protección; mientras que la LM no demostró ninguna asociación significativa (37).

Sin embargo, en este estudio existen 3 variables de confusión no controladas, entre las que se incluye un factor de riesgo primario. Aunque el grupo de los controles se observó un IMC mayor (31.6 en controles frente a 28.2 en casos, $p = 0.00$), el 95% de los casos presentaba antecedentes familiares de cáncer (frente al 54.3% de los controles, $p = 0.00$) y consumían una media de 2751,6 kcal (a diferencia de las 2313,5 kcal en los controles, $p = 0.00$). Estas cifras del *valor p* en las variables de confusión implican que, con una probabilidad muy elevada, los resultados de este estudio han podido verse alterados.

Finalmente, *Aguilar Cordero MJ et al.* (38) realizaron un estudio de casos y controles con 230 mujeres, en el que la LM demostró ser un factor protector para el CM, puesto que las mujeres que no amamantaron (es decir, que proporcionaron LA) presentaron 3,67 veces más de riesgo para desarrollar cáncer ($p = 0.000$). La información recogida incluía la edad de menarquia, menopausia y primer embarazo, antecedentes de cáncer de mama, paridad, lactancia materna, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, datos antropométricos, estado civil, ocupación y escolaridad (38).

De forma similar al estudio anterior, existe un sesgo de comparabilidad entre los grupos en relación a las variables “ejercicio” (el doble de casos que de controles llevaban una vida sedentaria) e “IMC” (el 53,9% de los casos presentaban sobrepeso u obesidad, frente al 20% de los controles).

5.3. EDAD DE LA MUJER

Uno de los factores de riesgo primarios para la aparición de CM es la edad, situándose el pico de incidencia máxima entre los 45 y los 64 años (1,6,8); por lo que numerosos estudios han contemplado dicha variable en la elaboración de sus trabajos.

En la investigación de *Wang JM et al.* (28) se observó que, en el grupo de mujeres de más de 40 años, una mayor duración de la LM estuvo inversamente asociada con el subtipo luminal A. Sin embargo, en las mujeres con una edad igual o inferior a 40 años, una mayor duración de la LM obtuvo una relación estadísticamente significativa con la disminución del riesgo del subtipo luminal B ($p = 0.005$) y TN ($p = 0.004$) (28).

El estudio de casos y controles con 3232 mujeres llevado a cabo por *Figueroa JD et al.* (31), también obtuvo distintas asociaciones estratificadas por edad. En el grupo de mujeres mayores de 50 años, una duración igual o superior a 19 meses de LM estuvo inversamente asociada al riesgo de CM (OR = 0.71, $p = 0.04$) (31). Asimismo, en ese grupo de edad, la LM prolongada estuvo inversamente relacionada con el riesgo de CM luminal A; mientras que en el grupo de mujeres menores de 50 años la relación entre los subtipos fue contraria, observándose una disminución del riesgo de CM TN (31).

Kotsopoulos J et al. (32), con su diseño de casos y controles donde participaron 5879 mujeres, observaron el efecto protector de la LM en todas las franjas de edad. Así, la reducción del riesgo asociado a la lactancia durante un periodo igual o superior a 1 año, fue del 44% en mujeres ≤ 39 años, del 54% entre 40-49 años y del 69% en mujeres ≥ 50 años (32).

En el estudio de casos y controles de *Ilic M et al.* (39) se seleccionó una muestra de 382 mujeres. Todas las participantes rellenaron un cuestionario que recogía datos sobre características demográficas, historia menstrual y reproductiva, uso de ACO, antecedentes familiares de CM, consumo de tabaco un alcohol y medidas antropométricas (39). En comparación con los controles, un número significativamente mayor de casos amamantaron en el primer parto y tenían una duración de lactancia mayor (39). Es por ello por lo que los resultados obtenidos en esta investigación difieren de los estudios presentados anteriormente, ya que se observó que el riesgo de CM aumentaba si la primera lactancia se producía a una edad mayor ($p = 0.042$) asimismo, con una duración mayor de la misma ($p = 0.037$) (39).

Este estudio es de los pocos en los que se ha encontrado que la LM es un factor de riesgo para el CM. No obstante, si bien es cierto que los grupos son homogéneos en relación a la mayoría de posibles confusores, existe un sesgo de comparabilidad en torno a 3 factores de riesgo que se presentan en mayor medida en los casos que en los controles. En este caso, se identifican como variables de confusión no controladas la edad de menopausia ($p = 0.024$), el IMC ($p = 0.012$) y consumo de alcohol (0.029). Estas diferencias implican una mayor probabilidad inicial de los casos de desarrollar CM, por lo que los resultados podrían haberse visto alterados en detrimento del efecto protector de la LM. Asimismo, el propio estudio afirma que no se utilizaron cuestionarios estandarizados (sesgo de instrumentación) (39), lo cual constituye otra de las limitaciones observadas, ya que pudo resultar en una información imprecisa y falta de comparabilidad entre grupos.

Por último, no existen indicios de haber calculado el tamaño muestral de forma correcta y la muestra es relativamente pequeña. Esto podría explicar por qué algunos de los posibles confusores (antecedentes familiares de cáncer) se encuentran cerca de la significancia estadística ($p = 0,06$), sin llegar a representar una diferencia estadísticamente significativa. Si se hubiera ampliado la muestra, podría haberse detectado como variable de confusión no controlada entre ambos grupos.

6. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES:

Durante años, los beneficios asociados a la lactancia materna en la diada madre-bebé han sido estudiados y argumentados. El objetivo de esta revisión de la literatura fue investigar la relación entre la lactancia materna y el cáncer de mama, y determinar con ello la existencia o no del efecto protector de la misma, en base a la bibliografía consultada.

En términos generales, el análisis de los estudios muestra evidencia de la eficacia de la lactancia materna en la prevención primaria del cáncer de mama. El 36% de los artículos incluidos en la categoría de duración coinciden en que un periodo igual o superior a 12 meses de lactancia demuestran disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. No obstante, es difícil establecer una afirmación concluyente acerca de la duración necesaria de la misma, ya que los resultados obtenidos presentan una variabilidad que oscila desde un periodo de 6 meses hasta los 109 meses (9 años).

Según la literatura recogida, parece haber un mayor consenso en relación al subtipo molecular frente al que la lactancia materna ejerce protección, puesto que el 83% de los estudios que incluyen un análisis molecular encuentran una reducción del riesgo en los tumores triple negativo. Asimismo, parece que podría concluirse que la lactancia materna exclusiva representa un factor protector mayor, en comparación con la lactancia materna mixta; si bien es cierto que ambos modelos proporcionan una disminución del riesgo de aparición de la enfermedad.

En todo el proceso de búsqueda bibliográfica, únicamente se encontró un artículo cuyos resultados diferían del resto de investigaciones, afirmando encontrar la lactancia materna como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. El estudio, realizado por *Ilic M. et al*, presentaba varias limitaciones que podían, en conjunto, haber alterado los resultados y justificar así el efecto perjudicial encontrado asociado a la lactancia.

Uno de los inconvenientes más frecuentemente observados durante el análisis de los distintos estudios, es la prevalencia del diseño de casos y controles (12 artículos) frente al diseño de cohortes (3 artículos). A diferencia de los cohortes, los casos y controles requieren un menor tamaño muestral y suponen un coste económico inferior. No obstante, tienden a presentar más sesgos relacionados con la estrategia de muestreo (sesgo muestral), con variables de confusión no controladas (sesgo de comparabilidad), con la ausencia de estandarización en las mediciones (sesgo de instrumentación) y con el tamaño muestral (sesgo estadístico). Tanto es así que todas las investigaciones con ese diseño incluidas en la revisión presentan, en mayor o menor medida, distintos sesgos; lo que impacta negativamente en la validez interna -y por su puesto externa- de dichos estudios.

Sin embargo, aunque los diseños de cohortes suponen un coste económico más elevado y requieren de un periodo mayor (especialmente los que se realizan de manera prospectiva), presentan mayor validez interna debido a la menor existencia de sesgos. En efecto, los estudios de cohortes de *Fortner RT et al.* y *Redondo CM et al.* incluidos carecen de sesgo de confusión, instrumentación y estadístico.

Asimismo, ambos estudios han obtenido resultados similares, por lo que podría ser razonable utilizar los resultados obtenidos en estas investigaciones como referencia para establecer un consenso sobre la duración de lactancia requerida. Así, podría señalarse un periodo mínimo necesario de lactancia de 7 meses, con especial eficacia cuando la duración alcanza los 12 meses.

Con este trabajo se evidencia la importancia del rol que desempeñan las enfermeras y/o matronas en la promoción de la lactancia materna y el apoyo que estas proporcionan a la mujer durante este proceso; así como su deber de aportar información basada en evidencia científica de actualidad que avale los innumerables beneficios de esta práctica.

Por tanto, a través de esta revisión queda reflejado la necesidad de llevar a cabo investigaciones más sistemáticas y exhaustivas, que escojan diseños con mayor validez o que contemplen las limitaciones de los diseños más económicos.

Finalmente, y a modo de resumen, podría concluirse que la lactancia materna con una duración mínima de 7 meses, resulta un factor protector frente a ciertos subtipos moleculares, especialmente el carcinoma triple negativo. Aunque ambos modelos de lactancia materna disminuyen el riesgo de cáncer de mama, la práctica de lactancia materna exclusiva parece ofrecer una mayor protección. Sin embargo, resulta complicado establecer un consenso en relación a la protección que ofrece la lactancia asociado con la edad de la mujer y el subtipo molecular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España: 2021. Informe anual. ; 2020. Report No.: 978-84-09-27704-9.
2. Martín Angulo M, Arroyo Yustos M, Villalobos León ML, Álvarez de Mon Soto M. Cáncer de mama. *Medicine*. 2013; 11(27): p. 1629-40.
3. Reyes Gómez P. Prevención del cáncer de mama. Trabajo Final de Grado. Vitoria-Gasteiz: Escuela Universitaria de Enfermería; 2020.
4. Martínez Basurto AE, Lozano Arrazola A, Rodríguez Velázquez AL, Galindo Vázquez O, Alvarado Aguilar S. Impacto psicológico del cáncer de mama y mastectomía. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(1): p. 53-8.
5. GEICAM. El cáncer de mama en España: situación actual. [Internet].; 2021 [citado 25 de octubre de 2021]. Disponible en <https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana#tab-1456915668065-2-8> .
6. Martín M, Herrero A, Echevarría I. El cáncer de mama. *Arbor*. 2015; 191(773).
7. Espinosa Ramírez M. Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia*. 2018 Enero; 2(1): p. 8-12.
8. López M, Pesci Feltri A, García I, Guida V, Fernandes A, Blanch R. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2017; 29(2): p. 102-11.
9. Rivera Ledesma ER, Fornaris Hernández A, Mariño Membrives ER, Alfonso Díaz K, Ledesma Santiago RM, Abreu Carter IC. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2019 Marzo-Abril; 18(2): p. 308-322.
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 femenina. *Revista Finlay*. 2017 Diciembre; 7(4): p. 283-9.
11. 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): p. 274-84.
12. MD Anderson Center. Consecuencias físicas. [Internet].; 2021 [citado 4 de noviembre 2021]. Disponible en: <https://mdanderson.es/el-cancer/vivir-con-el-cancer/consecuencias-fisicas> .
13. Ruiz Carreño P. Estudio sobre la calidad de vida en mujeres supervivientes al cáncer de mama. Tesis doctoral. Murcia: Universidad de Murcia; 2015.
14. Acosta Zapata E, López Ramón C, Martínez Cortés E, Zapata Vázquez R. Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama. *Horizonte sanitario*. 2017 mayo-agosto; 16(2): p. 139-148.
15. Aguilar Cordero MJ, Baena GL, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño. *Nutr Hosp*. 2016; 33: p. 482-93.
16. Novillo Luzuriaga N, Robles Amaya J, Calderón Cisneros J. Beneficios de la lactancia materna y factores asociados a la interrupción de esta práctica. *Enfermería Investiga*. 2019; 4(5): p. 29-35.

17. Gorrita Pérez RR. La lactancia materna, un desafío aún no superado. *Revista Cubana de Pediatría*. 2014; 86(3): p. 270-2.
18. De Antonio Ferrer L. Lactancia materna: ventajas, técnica y problemas. *Pediatría Integral*. 2015; 19(4): p. 243-50.
19. Miranda MD, Rodríguez V, Navío C. Beneficios de la lactancia materna: consejos de una matrona. *Trances*. 2013; 5(3): p. 287-94.
20. Jiménez R, Aranda E, Aliaga P, Alípa A, López N, Rocha S, et al. Beneficios nutricionales de la lactancia materna en menores de 6 meses. *Rev Med La Paz*. 2011; 17(2): p. 5-12.
21. Molina García L, Hidalgo Ruiz M, Miranda Moreno MD. La lactancia materna como faactor protector del cáncer de mama: una revisión bibliográfica. *Matronas Hoy*. 2017 abril-agosto; 5(1): p. 43-51.
22. Dydjow-Bendek DA, Zagożdżon P. Early Alcohol Use Initiation, Obesity, Not Breastfeeding, and Residence in a Rural Area as Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study. *Cancers*. 2021 Agosto; 13(16): p. 3925.
23. Acaiturri T, Soto-Gordoa M, Arrospe A, López-Vivanco G, Abecia LC, Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el país vasco. *Revista Española de Salud Pública*. 2015; 89(1): p. 93-7.
24. Observatorio del Cáncer. Toxicidad financiera del cáncer de mama. Informe. AECC; 2020.
25. Fortner R, Sisti J, Chai B, Collins L, Rosner B, Hankinson Sea. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res*. 2019; 21(1): p. 40.
26. Redondo C, Gago Domínguez M, Miranda Ponte S, Enguix Castelo M, Jiang X, Alonso García Aea. Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. *PLoS ONE*. 2012; 7(7).
27. Lodha R, Joshi A, Lodha K, Nahar N, Shrivastava A, al. e. Association between reproductive factors and breast cancer in an urban set up at Central India: A case-control study. *Breast Cancer*. 2011; 48(3): p. 303-7.
28. Wang J, Wang J, Zhao H, Liu T, Wang FY. Reproductive Risk Factors associated with breast cancer molecular subtypes among young women in Nothern China.. *BioMed Res Int*. 2020.
29. Tan M, Ho w, Yoon S, Mariapun S, Hasan S, Lee D, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS one*. 2018; 13(9).
30. Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal white women. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(3): p. 217-24.
31. Figueroa J, Lynn B, Edusei L, Titiloye N, Adjei E, Clegg-Lamptey Jea. Reproductive factors and risk of breast cancer by tumour subtypes among Ghanaian women: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2020; 147(6): p. 1535-47.
32. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lyntch H, Kim-Sing C, Foulkes Wea. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*. 2012; 14(2).

33. Akbari A, Razzaghi Z, Homaee F, Khayamzadeh M, Movahedi M, Akbari M. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer*. 2011; 18(1): p. 51-5.
34. Afzal S, Farooqui A, Rizwan H, Akram A, Bajwa S, Ul Rasool Mea. Effects of Breast Feeding and Nutritional Habits on Cancer in Females. *Pakistan Journal of Medical and Health Science*. 2017; 11(3).
35. Msolly A, Gharbi O, Ahmed S. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case-control study. *Med Oncol*. 2013; 30(1): p. 480.
36. Sugawara Y, Kakizaki M, Tomata Y, Nagai M, Hoshi R, Watanabe I. Lactation pattern and the risk for hormone-related female cancer in Japan: the Ohsaki Cohort Study. *European Journal of Cancer Prevention*. 2013; 22(2): p. 187-92.
37. Navarro Ibarra M, Caire Juvera G, Ortega Vélez M, Bolaños Villar A, Saucedo Tamayo M. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutr Hosp*. 2015; 32(1): p. 291-8.
38. Aguilar Cordero M, Neri Sánchez M, Padilla López C, Pimentel Ramírez M, García Rillo A, Sánchez López A. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp*. 2012; 27(5): p. 1631-6.
39. Ilic M, Vlainic H, Marinkovic J. Breastfeeding and Risk of Breast Cancer: Case-Control Study. *Women Health*. 2015; 55(7): p. 778-94.

8. ANEXOS

ANEXO I: Proceso de búsqueda

Concepto de Búsqueda	Lenguaje natural		Lenguaje Controlado (descriptores)
	Sinónimo	Inglés	
Lactancia materna	Amamantamiento	Breastfeeding	Medline (MeSH): Breast Feeding CINAHL (Descriptores de CINAHL): Breast Feeding PsycINFO (Thesaurus): Breast Feeding Cochrane Database (MeSH): Breast Feeding CUIDEN: Lactancia Materna EMBASE (EMTREE): Breast Feeding
Prevención		Prevention	Medline (MeSH): Primary Prevention CINAHL (Descriptores de CINAHL): Preventive Health Care PsycINFO (Thesaurus): Preventive Health Care Cochrane Database (MeSH): Primary Prevention CUIDEN: Prevención EMBASE (EMTREE): Prevention, Primary Prevention
Cáncer de mama	Carcinoma de mama Neoplasia de mama Tumor mamario	Breast cancer Breast carcinoma Breast neoplasia Breast tumor	Medline (MeSH): Breast Neoplasms CINAHL (Descriptores de CINAHL): Breast Neoplasms PsycINFO (Thesaurus): Breast Neoplasms Cochrane Database (MeSH): Breast Neoplasms CUIDEN: Cáncer de mama EMBASE (EMTREE): Breast Cancer, Breast Tumor

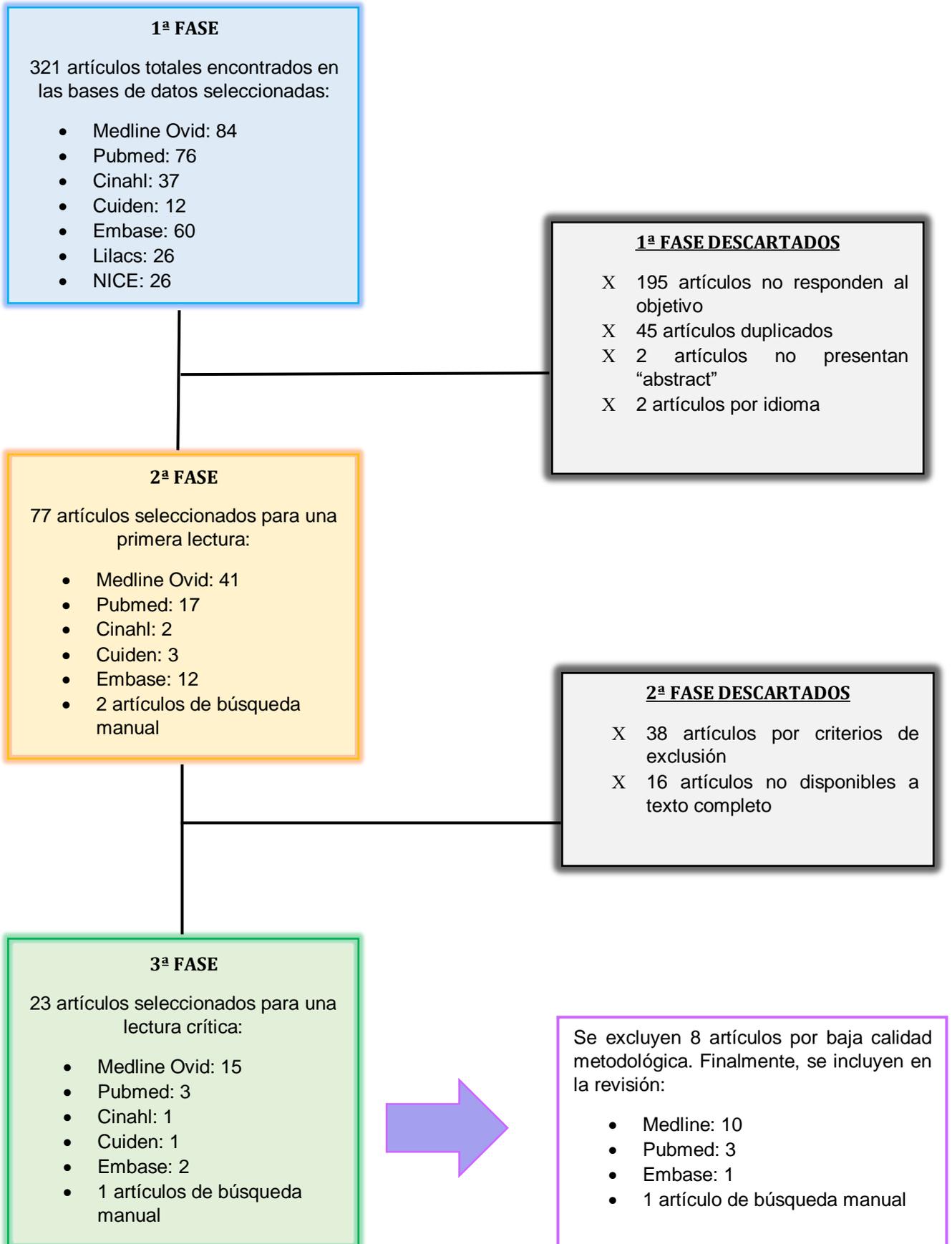
ANEXO II: Ecuación de búsqueda

Base datos	Ecuación de búsqueda	Resultados		Observaciones
		Encontrados	Útiles	
Ovid MEDLINE® (1)	*Breast Feeding/ AND *Primary Prevention/ AND *Breast Neoplasms/	2	0	Búsqueda no efectiva. Se decide afinar búsqueda eliminando el concepto "Primary Prevention", que probablemente esté limitando los resultados.
Ovid MEDLINE® (2)	*Breast Feeding/ AND *Breast Neoplasms/	255	----	Búsqueda amplia. Planteo limitar la búsqueda por criterio de exclusión (año de publicación, idioma inglés y disponibilidad de resumen).
Ovid MEDLINE® (3)	*Breast Feeding/ AND *Breast Neoplasms/ <i>limit to yr =abstract, English language and "2011 -Current"</i>	84	41	Búsqueda efectiva. La ecuación de búsqueda limitada muestra artículos que responden al objetivo de investigación. Finaliza la búsqueda en esta base de datos.
				Búsqueda no efectiva. Afino búsqueda

PUBMED (1)	("Breast Feeding"[Mesh]) AND "Primary Prevention"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]	5	0	eliminando el MeSH "Primary Prevention", que está limitando los resultados.
PUBMED (2)	("Breast Feeding"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]	573	---	Búsqueda amplia. Planteo limitar la búsqueda por criterios de exclusión (año de publicación, disponibilidad de resumen e idioma).
PUBMED (3)	("Breast Feeding"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh] Filters applied: <i>Abstract, in the last 10 years, English, Spanish</i>	165	---	Búsqueda amplia. Como la ecuación de búsqueda muestra bastantes resultados, planteo limitar de nuevo la búsqueda por año de publicación para obtener información más actualizada.
PUBMED (4)	("Breast Feeding"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh] Filters applied: <i>Abstract, in the last 5 years, English, Spanish</i>	76	30	Búsqueda efectiva. La ecuación de búsqueda limitada muestra artículos que responden al objetivo de investigación. Finaliza la búsqueda en esta base de datos. *Se decide eliminar definitivamente el concepto clave "Prevention" de la ecuación de búsqueda, puesto que impide la obtención de búsquedas efectivas.
CINAHL (1)	(MM "Breast Feeding") AND (MM "Breast Neoplasms")	121	---	Búsqueda demasiado amplia. Se limitan resultados de búsqueda por criterios de exclusión (año de publicación y disponibilidad de resumen).
CINAHL (2)	(MM "Breast Feeding") AND (MM "Breast Neoplasms") Limitadores: <i>Resumen disponible; Fecha de publicación: 2011-2021</i>	37	17	Búsqueda efectiva. La ecuación de búsqueda limitada muestra artículos que responden al objetivo de investigación. Finaliza la búsqueda en esta base de datos.
CUIDEN (1)		12	2	Búsqueda efectiva con la nueva ecuación de

	("Lactancia Materna") AND ("Cáncer de Mama") <i>Limitadores: Fecha de publicación 2011-2021</i>			búsqueda con dos conceptos clave.
EMBASE (1)	*Breast feeding/ AND *Breast cancer/	119	---	Búsqueda amplia. Planteo limitar la búsqueda por criterios de exclusión (año de publicación y disponibilidad de resumen).
EMBASE (2)	*Breast feeding/ AND *Breast cancer/ <i>limit to yr = abstracts and "2011 -Current"</i>	60	29	Búsqueda efectiva. La ecuación de búsqueda limitada muestra artículos que responden al objetivo de investigación. Finaliza la búsqueda en esta base de datos.
LILACS (1)	"Lactancia materna" AND "Cáncer de mama"	26	0	Búsqueda no efectiva. La ecuación de búsqueda muestra artículos que no responden al objetivo de investigación. Finaliza la búsqueda en esta base de datos.
Organizaciones dirigidas a la EBE				
RNAO	Breast feeding and breast cancer	0	0	Búsqueda no efectiva. Se intenta de nuevo cambiando la búsqueda.
RNAO	Breast feeding to prevent breast cancer	0	0	Búsqueda no efectiva. Finaliza búsqueda en esta organización.
NICE	Breastfeeding and breast cancer	15	0	Búsqueda no efectiva. Se intenta de nuevo cambiando la búsqueda.
NICE	Breastfeeding to prevent breast cancer	11	0	Búsqueda no efectiva. Finaliza búsqueda en esta organización.
Búsqueda Manual				
DIALNET	Lactancia materna y cáncer de mama	25	0	Búsqueda no efectiva. Finaliza búsqueda en este portal bibliográfico.
SCIELO	Lactancia materna AND cáncer de mama	6	1	Búsqueda efectiva. Finaliza búsqueda en esta biblioteca electrónica.
WILEY ONLINE LIBRARY	Breast feeding AND breast cancer	6	1	Búsqueda efectiva. Finaliza búsqueda en esta biblioteca electrónica.

ANEXO III: Diagrama de flujo



ANEXO IV: Lectura crítica de los estudios de investigación

Artículo: Ilic M, Vlainac H, Marinkovic J. Breastfeeding and Risk of Breast Cancer: Case-Control Study. <i>Women Health</i> 2015;55(7):778-794.			
Objetivos e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Sí R No	Porque el objetivo del estudio aparece tanto en el resumen como a lo largo del estudio y responde al acrónimo PIO, lo que confirma su validez. P: Mujeres. I: Experiencia de lactancia materna. O: Aparición del cáncer de mama.
	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Sí R No	La aparición (o ausencia de aparición) de una enfermedad en base a un factor de riesgo modificable asociado al estilo de vida, presenta un periodo de latencia amplio; lo cual no puede observarse mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado. El diseño de casos y controles es apropiado para identificar los factores de riesgo asociados causalmente a las enfermedades, como es el caso de la lactancia materna sobre el cáncer de mama.
Diseño	Si se trata de un estudio de intervención/experimental: ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?		
	¿Se identifica y describe la población?	Sí R No	El estudio describe los criterios de inclusión para la población tanto del grupo de casos como del grupo controles.
Población y muestra	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Sí R No	No se explicita la estrategia de muestreo, pero al ser un estudio hospitalario de casos y controles, se puede deducir que el muestreo es accidental.
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Sí R No	No se indica en el estudio y es una de las limitaciones observadas, puesto que el tamaño muestral es relativamente pequeño. Esto podría explicar por qué algunas de las variables de confusión (antecedentes familiares de cáncer) se encuentran cerca de la significancia estadística ($p = 0,06$), sin llegar a representar una diferencia estadísticamente significativa. Si se hubiera ampliado la muestra, podría

			haberse detectado como variable de confusión entre ambos grupos.
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí R No	El propio estudio afirma que no se utilizaron cuestionarios estandarizados, lo cual se identifica como otra de las limitaciones observadas, ya que pudo resultar en una información imprecisa y falta de comparabilidad entre grupos.
Control de Sesgos	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Sí R No	Si bien es cierto que los grupos son homogéneos en relación a la mayoría de variables de confusión, existen 3 factores de riesgo que se presentan en mayor medida (y con una significancia estadística) en los casos que en los controles, como la edad de la menopausia, el IMC y el consumo de alcohol. Asimismo, los antecedentes familiares de cáncer presentan una diferencia cercana a la estadísticamente significativa mayor en los casos que en los controles ($p = 0,06$).
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada	Sí R No	El artículo no menciona que existan estrategias de enmascaramiento.
Resultados, discusión y conclusiones	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí R No	Los resultados dan respuesta al objetivo de investigación mostrando una asociación positiva entre la lactancia materna y la aparición del cáncer de mama.
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí R No	El motivo de inclusión de este estudio dentro de los 15 seleccionados, radica en la posibilidad de realizar una lectura crítica y confrontar la validez interna del mismo, frente a aquellas investigaciones con resultados opuestos que posicionan la lactancia materna como factor protector frente al cáncer de mama.

ANEXO V: Tabla resumen de la bibliografía consultada

1.

REFERENCIACIÓN: Navarro Ibarra MJ, Caire Juvera G, Ortega Vélez MI, Bolaños Villar AV, Saucedo Tamayo MS. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. Nutr Hosp. 2015; 32(1): p. 291-298.	
OBJETIVO	Estudiar el efecto del uso y tiempo de uso de anticonceptivos y TH, la práctica de LM, la obesidad abdominal y el aumento de peso en la adultez, sobre el riesgo de CM.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles en Sonora (México).
POBLACIÓN	162 mujeres sonorenses (81 casos y 81 controles) mayores de 25 años de edad.
INTERVENCIÓN	Se llevó a cabo un cuestionario y mediciones en el domicilio de las participantes, obteniéndose datos antropométricos, sociodemográficos y de salud, de la ingestión calórica, y de la actividad física. La lactancia materna se investigó como la ausencia o presencia, que a su vez se dividió en dos modelos distintos: "lactancia mixta acumulada" y "lactancia materna exclusiva", con la duración de las mismas.
RESULTADOS DE INTERÉS	Las mujeres que proporcionaron LM tuvieron un 66% menos de probabilidad de padecer CM con respecto a las que no lo hicieron (OR = 0.59). Al analizar los dos modelos, no se encontró una asociación significativa con la LMA; mientras que el tiempo acumulado de LME confirió un 36% de protección contra el riesgo de CM.
PALABRAS CLAVE	Cancer · Breast · Ovary · Lactation · Breastfeeding · France

2.

REFERENCIACIÓN: Giudici F, Scaggiante B, Scomersi S, Bortul M, Tonutti M, Zanconati F. Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. Eur J Cancer Prev 2017;26(3):217-224.	
OBJETIVO	Estudiar el rol de la lactancia materna y los factores reproductivos en el riesgo de cáncer de mama, estratificado en subtipos moleculares.
TIPO DE DISEÑO	Estudio casos-controles con recogida de datos entre 2006 y 2014 en Trieste (Italia). Los casos habían recibido una confirmación histopatológica de un primer diagnóstico de cáncer de mama entre 2006-2013. Los controles se unieron espontáneamente entre 2009-2014.
POBLACIÓN	864 mujeres premenopáusicas entre 21-49 años, 286 pacientes de CM y 578 pacientes control.
INTERVENCIÓN	Se realizó un cuestionario en ambos grupos sobre datos demográficos, antecedentes reproductivos, patología mamaria, IMC y estilo de vida.
RESULTADOS DE INTERÉS	Las mujeres que amamantaron hasta 12 meses , tuvieron un riesgo menor de desarrollar CM luminal B , pero no CM luminal A (p = 0,0009). Asimismo, la lactancia materna por un periodo superior a 12 meses no estaba relacionada con una reducción de CM (ni luminal A ni luminal B).
PALABRAS CLAVE	Breast cancer risk, breastfeeding, luminal cancers, premenopausal White women, reproductive factors, retrospective study

3.

REFERENCIACIÓN: Ilic M, Vlajinac H, Marinkovic J. Breastfeeding and Risk of Breast Cancer: Case-Control Study. Women Health 2015;55(7):778-794.	
OBJETIVO	Estudiar la posible asociación entre la experiencia de lactancia materna y la aparición del cáncer de mama.
TIPO DE DISEÑO	Estudio casos-contróles entre enero de 2004 y diciembre de 2005 en Kragujevac (Serbia).
POBLACIÓN	382 mujeres, 191 casos y 191 controles. No obstante, se recogieron los datos únicamente de las mujeres paridas (339).
INTERVENCIÓN	Se realizó una entrevista a las pacientes en el hospital de aproximadamente 2h. Todas las participantes rellenaron un cuestionario estructurado mediante entrevistas cara a cara realizadas por entrevistadores formados. Los datos recogidos incluían características demográficas, historia menstrual y reproductiva, uso de ACO, antecedentes familiares de cáncer de mama, consumo de tabaco y alcohol y se obtuvieron las medidas antropométricas. En la investigación de la LM, se determinaron los hijos amamantados (0, 1, 2, ≥ 3), la duración total de LM entre todos los hijos (0, 1-6, 7-12, ≥ 13) y duración de la LM después del primer parto (0, 1-6, 7-12, ≥ 13).
RESULTADOS DE INTERÉS	En comparación con los controles, un número significativamente mayor de casos amamantaron en el primer parto y tenían una duración de lactancia mayor. El riesgo de CM umentaba si la primera lactancia se producía a una edad mayor ($p = 0.042$) y con una duración mayor de la misma (0.037). Este estudio es de los pocos en los que se ha encontrado que la LM es un factor de riesgo para el CM.
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, breastfeeding, case-control study, risk factors

4.

REFERENCIACIÓN: Msolly A, Gharbi O, Ahmed SB. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Tunisia: a case-control study. Med Oncol. 2013; 30(1): p. 480.	
OBJETIVO	Estudiar la asociación entre los factores menstruales y reproductivos con el riesgo de CM.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles llevado a cabo entre noviembre de 2006 y abril de 2009 en Túnez (África).
POBLACIÓN	800 mujeres entre 25-75 años (400 casos y 400 controles).
INTERVENCIÓN	Las participantes fueron entrevistadas por el mismo entrevistador en un área del hospital destinado al estudio, usando un cuestionario estructurado. Así, se obtuvieron datos sobre la historia menstrual y reproductiva (edad de menarquia y menopausia, paridad, edad en el primer parto y lactancia materna); así como de posibles factores de confusión como estado marital, antecedentes familiares de CM, uso de ACOs, nivel educacional, tabaquismo y factores demográficos. La LM se investigó en tiempo de duración de lactancia (0, 1-36, 37-72, 73-108 y ≥ 109 meses), número de hijos amamantados (0, 1, 2, 3 y ≥ 3) y edad al inicio de la LM (≥ 30 , 25-29, <25 y nunca).

RESULTADOS DE INTERÉS	Se encontró una reducción significativa del riesgo de CM para aquellas mujeres con una duración de LM de entre 73-108 meses (OR = 0.65) y ≥ 109 meses (OR = 0.42). Asimismo, se encontró una disminución del riesgo en aquellas mujeres que habían amamantado a más de 3 hijos (OR = 0.69) y cuya edad al inicio de la LM fue de < 25 años (OR = 0.78); si bien la asociación no fue estadísticamente significativa.
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, reproductive factors, case-control study

5.

REFERENCIACIÓN: Sugawara Y, Kakizaki M, Nagai M, Tomata Y, Hoshi R, Watanabe I, et al. Lactation pattern and the risk for hormone-related female cancer in Japan: the Ohsaki Cohort Study. European Journal of Cancer Prevention. 2013; 22(2): p. 187-92.	
OBJETIVO	Examinar la asociación entre el patrón de LM y la incidencia de CM y cáncer endometrial entre mujeres japonesas.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de cohorte prospectivo con recogida de datos entre octubre y diciembre de 1994 en Ohsaki (Japón).
POBLACIÓN	19.848 mujeres entre 40-79 años.
INTERVENCIÓN	Se proporcionó a las participantes un cuestionario autoadministrado que contenía preguntas sobre historial médico y familiar, estado ocupacional, estado civil, educación, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física diaria (caminando). Asimismo, se recogieron datos sobre factores reproductivos (menopausia, LM, edad de menarquia, paridad, edad en el primer embarazo y uso de ACOs y THS. La LM se dividió en 3 categorías: LME, alimentación mixta y alimentación de fórmula.
RESULTADOS DE INTERÉS	Los análisis mostraron una asociación positiva entre la alimentación mixta y alimentación de fórmula con la incidencia del CM (HR 1.12 y 1.80, respectivamente), en comparación con aquellas mujeres que proporcionaron LME (p = 0.014). Asimismo, se calculó el exceso de incidencia de CM asociado a la no LM. El número de casos asociados a la alimentación mixta y de fórmula presentan una PAF de 4.1 y 11.1%, respectivamente; lo que representa un 15,2% de los diagnósticos del estudio asociados a la ausencia de LM.
PALABRAS CLAVE	Hormone-related female cancer, incidence, Japan, lactation pattern, prospective cohort study.

6.

REFERENCIACIÓN: Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Res 2019 03 12;21(1):40.	
OBJETIVO	Investigar la relación entre la paridad, la lactancia materna y el riesgo de cáncer de mama; según los receptores hormonales ER y PR y subtipos moleculares.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de cohortes prospectivo. La recogida de datos del NHS se dividió en dos, de tal manera que el NHS I comenzó en 1976 y el NHS II en 1986, momento desde el cual las participantes han sido objetivo de un seguimiento bienal para actualizar la información. Las tasas de seguimiento acumuladas son ≥ 94% en ambos casos.

POBLACIÓN	Población femenina de entre 30-55 años en el NHS I (121.701 mujeres); y entre 25-42 en el NHS II (116.429).
INTERVENCIÓN	Se realizó un cuestionario bienal que valora paridad, lactancia, edad de menarquia, IMC, uso de ACO y THS y edad del primer embarazo. La lactancia materna se investigó en las categorías “no” vs. “sí”, donde se incluyeron varios grupos de duración < 6, 7-11, ≥ 12 meses.
RESULTADOS DE INTERÉS	Entre las mujeres no nulíparas, la lactancia materna se asoció con un menor riesgo de enfermedad ER- , pero no ER+ (HR = 0,83). Los resultados fueron similares independientemente de la duración de lactancia, sugiriendo que incluso periodos acumulativos de < 6 meses pueden reducir el riesgo de CM ER-.
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, Breastfeeding, Parity, Risk, Prospective cohort

7.

REFERENCIACIÓN: Redondo CM, Gago Domínguez M, Miranda Ponte S, Enguix Castelo M, Jiang X, Alonso García A, et al. Breast Feeding, Parity and Breast Cancer Subtypes in a Spanish Cohort. PLoS ONE. 2012; 7(7).	
OBJETIVO	Evaluar las asociaciones entre los factores reproductivos y la lactancia materna, con los distintos subtipos tumorales.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de cohortes retrospectivo en Vigo (Galicia).
POBLACIÓN	510 mujeres con diagnóstico entre 1997 y 2010.
INTERVENCIÓN	La información clínica e histopatológica fue recogida de las historias clínicas informatizadas. Asimismo, se recogieron las siguientes variables: duración total de LM (no LM, < 7 meses, ≥ 7 meses), edad de menarquia, edad en el primer embarazo a término, paridad, edad al diagnóstico, menopausia, estado menopáusico al diagnóstico e historial familiar de CM.
RESULTADOS DE INTERÉS	El tumor triple negativo (TN) obtuvo una asociación significativa con una menor duración de la LM. Así, un periodo igual o superior a 7 meses estuvo inversamente asociado con la aparición de CM triple negativo (OR = 0.25, p = 0.012).
PALABRAS CLAVE	Hormone-related female cancer, incidence, Japan, lactation pattern, prospective cohort study.

8.

REFERENCIACIÓN: Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lyntch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research. 2012; 14(2).	
OBJETIVO	Actualizar el análisis previo realizado en 2004 sobre la asociación entre la duración de la LM y el riesgo de CM usando una muestra más amplia.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles.
POBLACIÓN	5879 mujeres (2784 casos y 3095 controles), procedentes de 7 países diferentes (Polonia, EEUU, Canadá, Israel, Austria, Italia y Reino Unido).

INTERVENCIÓN	Las participantes completaron un cuestionario donde se recogió información sobre el historial familiar y personal de cáncer e historial médico y reproductivo, incluyendo ooforectomías y mastectomías preventivas. Además, se obtuvieron los datos sobre la edad de menarquia, edad de menopausia y causa de la misma, embarazo, lactancia materna y uso de terapias hormonales. La LM se investigó como la suma total de meses de lactancia entre todos los hijos.
RESULTADOS DE INTERÉS	Se obtuvo una asociación significativa entre el riesgo de CM y la práctica de LM entre las mujeres con mutaciones BRCA1 . Entre estas mujeres, amamantar por al menos 1 año estuvo asociado a una disminución del riesgo del 32% ($p = 0.008$), siendo un porcentaje incluso mayor con LM durante 2 o más años (0.0003). Cada año de LM proporcionó una disminución del riesgo del 19% . Este efecto protector se observó en todas las franjas de edad. La reducción del riesgo asociado a la LM durante 1 o más años fue del 44% en mujeres ≤ 39 años, del 54% entre 40-49 años y del 69% en ≥ 50 años. Sin embargo, no se encontró ninguna asociación significativa entre las mujeres con mutaciones BRCA2, que practicaron LM durante al menos 1 año.
PALABRAS CLAVE	

9.

REFERENCIACIÓN: Akbari A, Razzaghi Z, Homaei F, Khayamzadeh M, Movahedi M, Akbari ME. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. Breast Cancer. 2011; 18(1): p. 51-5.	
OBJETIVO	Clarificar la relación entre la duración de la LM, la paridad y el número de hijos en la incidencia del CM en las mujeres iraníes.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles.
POBLACIÓN	801 mujeres (376 casos diagnosticados entre 2001 y 2006, y 425 controles).
INTERVENCIÓN	Se realizó un cuestionario estructurado sobre criterios demográficos y factores de riesgo de CM, como estado civil, embarazos, paridad, duración de LM, antecedentes familiares de CM, dieta, tabaquismo, uso de terapias hormonales y estado menopáusicos. Los datos se obtuvieron de documentación y de entrevistas telefónicas o presenciales realizadas por enfermeras entrenadas. La investigación de la LM se dividió en categorías de 6 meses (desde <6 hasta ≥ 48 meses).
RESULTADOS DE INTERÉS	La práctica de LM frente a la ausencia de la misma presentó un efecto significativamente protector contra el CM ($p < 0.001$). Entre los distintos grupos de duración, la LM por menos de 6 meses no demostró ser protectora . En términos de tendencia, una duración superior a 6 meses de LM mostró una disminución del riesgo de CM que aumentaba con la duración de la misma. No obstante, en el resto de intervalos, solo se obtuvo una asociación estadísticamente significativa en el grupo de 25-36 meses de duración ($p = 0.01$).
PALABRAS CLAVE	Parity, Breastfeeding, Breast Cancer, Iran

10.

REFERENCIACIÓN: Lodha R, Joshi A, Paul D, Lodha KM, Nahar N, Shrivastava A, et al. Association between reproductive factors and breast cancer in an urban set up at Central India: A case-control study. Breast Cancer. 2011; 48(3): p. 303-7.	
OBJETIVO	Comprobar la asociación entre ciertos factores reproductivos y el CM.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles llevado a cabo entre octubre 2008 y agosto de 2009 en Bhopal (India).
POBLACIÓN	430 mujeres entre 28-78 años (215 casos y 215 controles).
INTERVENCIÓN	Se recogió información de las participantes mediante un cuestionario estructurado sobre la edad y estado de menarquia, estado civil, edad de casamiento, uso de ACOs, edad en el primer embarazo y parto, antecedentes de abortos, práctica y duración de LM, edad de menopausia y antecedentes familiares de CM. La investigación de la duración de la LM se clasificó en < 12 y > 12 meses.
RESULTADOS DE INTERÉS	La ausencia de LM demostró presentar una asociación estadísticamente significativa con la aparición de CM (p = 0.014). Se identificó un efecto significativamente protector de la LM frente al CM con una duración > 12 meses .
PALABRAS CLAVE	Adjusted odd ratios, breast cancer, breastfeeding, oral contraceptive pills, reproductive

11.

REFERENCIACIÓN: Afzal S, Farooqui AA, Rizwan H, AKRAM A, Bajwa SA, Ul Rasool MH, et al. Effects of Breast Feeding and Nutritional Habits on Cancer in Females. Pakistan Journal of Medical and Health Science. 2017; 11(3).	
OBJETIVO	Estudiar los efectos de la LM y los hábitos nutricionales en el CM en mujeres.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos-controles con recogida de datos entre abril y junio de 2013 en Lahore (Pakistán).
POBLACIÓN	100 mujeres (50 casos y 50 controles).
INTERVENCIÓN	Se utilizó un cuestionario para la recogida de datos. El estudio se dividió en una variable dependiente (diagnóstico o no de CM) y diversas variables independientes (edad, duración de la LM y problemas con la misma, presencia de Diabetes Mellitus o HTA, consumo de aceite de manteca, dieta, personalidad y edad en el primer embarazo. La LM se clasificó por duración en < 2 años y ≥ 2 años por cada hijo.
RESULTADOS DE INTERÉS	La práctica de la LM durante ≥ 2 años por cada hijo demostró tener un efecto protector estadísticamente significativo ; mientras que una duración menor no obtuvo un rol significativo, puesto que la mayoría de las mujeres que amamantaron durante < 2 meses también desarrollaron CM.
PALABRAS CLAVE	Breast cancer, breast feeding, nutritional habits.

12.

REFERENCIACIÓN: Tan MM, Ho WH, Yoon SY, Mariapun S, Hasan SN, Lee DS, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. PLoS ONE. 2018; 13(9).	
OBJETIVO	Examinar los factores de riesgo del CM y el cambio de los factores de riesgo seleccionados a través de las categorías de nacimiento en las mujeres de Malasia.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos-controles llevado a cabo entre octubre de 2002 y diciembre de 2016 en Selangor (Malasia).
POBLACIÓN	7663 mujeres (3863 casos y 3980 controles, entre 40 y 74 años) de 3 nacionalidades distintas (China, India y Malasia).
INTERVENCIÓN	Las participantes fueron entrevistadas por entrevistadores entrenados en los hospitales y completaron un cuestionario que incluía información relacionada con la demografía, los antecedentes personales y familiares de cáncer, antecedentes de cirugía de mama, historial menstrual y reproductivo, uso de ACOs y THS, diagnóstico de CM (sólo los casos) y motivación para acudir a las mamografías (sólo controles). La duración de la LM se dividió en dos categorías: ≤ 12 meses y > 12 meses.
RESULTADOS DE INTERÉS	De los factores menstruales y reproductivos examinados, la LM tuvo el mayor efecto protector frente al CM. Aquellas que amamantaron presentaron una disminución del riesgo del 35% frente a aquellas que no lo hicieron ($p < 0.001$). Asimismo, en cuanto a la duración de la misma, la LM entre 1-12 meses y más de 12 meses , demostraron una reducción del riesgo del 30% y 70% respectivamente ($p < 0.001$). Además, entre las distintas etnias, el ratio y la duración de la LM entre las mujeres chinas seguía siendo relativamente bajo, en comparación con las mujeres indias o malasias. Estos datos sobre la LM apuntan a que podrían contribuir a la alta incidencia de CM entre las mujeres chinas en Malasia, en comparación con las de procedencia india o malasia.
PALABRAS CLAVE	

13.

REFERENCIACIÓN: Wang JM, Wang J, Zhao HG, Liu TT, Wang FY. Reproductive Risk Factors associated with breast cancer molecular subtypes among young women in Northern China. BioMed Res Int. 2020.	
OBJETIVO	Analizar la relación entre los factores reproductivos y los subtipos moleculares del CM en mujeres de acuerdo con la edad (≤ 40 años vs. > 40 años).
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos-controles llevado a cabo en Taiyuan (China) con recogida de datos entre marzo de 2012 y diciembre de 2017.
POBLACIÓN	7974 mujeres entre 20-70 años (3792 casos y 4182 controles).
INTERVENCIÓN	La información de las participantes fue recogida mediante personal cualificado en entrevistas presenciales usando un cuestionario estandarizado que incluía datos sobre factores reproductivos de riesgo (edad de menarquia, número de partos a término y edad del primer parto, y lactancia materna); así como otros factores de riesgo relevantes como edad en el momento de ingreso, antecedentes

	familiares de CM en 1er grado, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol y uso de ACOs. Se consideró haber amamantado alguna vez como la LM durante más de 1 mes.
RESULTADOS DE INTERÉS	<p>En el grupo de edad > 40 años, una mayor duración de la LM fue inversamente relacionada con el subtipo luminal A, pero no estuvo correlacionada con los otros 3 subtipos moleculares (luminal B, TN y HER2-enriquecido). Sin embargo, en el grupo de edad ≤ 40 años, una mayor duración de LM obtuvo una relación estadísticamente significativa con la disminución del riesgo del subtipo luminal B ($p = 0.005$) y TN ($p = 0.004$); pero no con CM luminal A ni HER2-enriquecido.</p> <p>Asimismo, las mujeres que amamantaron durante 12 meses o más, presentaron una disminución del riesgo del 45% de desarrollar CM luminal B y del 48% para el subtipo TN, en comparación con las que no amamantaron.</p>
PALABRAS CLAVE	

14.

REFERENCIACIÓN: Figueroa JD, Lynn BCD, Edusei L, Titiloye N, Adjei E, Clegg-Lampsey JN, et al. Reproductive factors and risk of breast cancer by tumour subtypes among Ghanaian women: A population-based case-control study. Int J Cancer. 2020; 147(6): p. 1535-47.	
OBJETIVO	Determinar las asociaciones entre los factores de riesgo reproductivos y los subtipos de CM.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos y controles con recogida de datos entre 2013 y 2015 en Ghana (África).
POBLACIÓN	3232 mujeres entre 18-74 años (1126 casos y 2106 controles).
INTERVENCIÓN	Las participantes fueron preguntadas sobre sus embarazos, el mes y el año de los partos y la práctica de LM y duración de la misma por cada hijo. Asimismo, se recogió información sobre edad de menarquia, estado menopáusico, edad de la menopausia y la razón de la misma. El estudio de la LM se realizó como la mediana de meses de LM por hijo y se dividió en 4 categorías: < 13 meses, 13-18, ≥ 19 y desconocido.
RESULTADOS DE INTERÉS	<p><u>Asociaciones entre LM estratificados por edad:</u> Una duración de ≥ 19 meses de LM estuvo inversamente asociada al riesgo de CM entre las mujeres ≥ 50 años (OR = 0.71, $p = 0.04$).</p> <p><u>Asociaciones entre LM y ER en general, estratificados por edad:</u> La práctica de LM con una duración superior a 13 meses demostró una asociación inversa con los tumores ER-, en comparación con los ER+ ($p = 0.02$ para 13-18 meses y $p = 0.04$ para ≥ 19 meses).</p> <p><u>Asociaciones entre LM y estado ER, PR y HER2; estratificados por edad:</u> Entre las mujeres < 50 años con subtipo TN, la LM prolongada estuvo inversamente relacionada con el riesgo; lo cual no fue observado con los tumores luminal A. Sin embargo, en las mujeres ≥ 50 años, la relación entre los subtipos fue contraria; observándose una reducción del riesgo en el subtipo luminal A y no en el TN.</p>

PALABRAS CLAVE	Breast cancer; racial disparities; reproductive risk factors; subtype heterogeneity.
-----------------------	--

15.

REFERENCIACIÓN: Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Padilla López CA, Pimentel Ramírez ML, García Rillo A, Sánchez López AM. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. Nutr Hosp. 2012; 27(5): p. 1631-6.	
OBJETIVO	Conocer los factores de riesgo en los pacientes con CM en el grupo de estudio.
TIPO DE DISEÑO	Estudio de casos-contróles con inclusión de participantes entre enero-diciembre 2011.
POBLACIÓN	230 mujeres (115 casos y 115 controles) en México.
INTERVENCIÓN	Se entrevistó a las mujeres para recoger información sobre edad de menarquia, menopausia y primer embarazo, antecedentes de cáncer de mama, paridad, lactancia materna, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, datos antropométricos, estado civil, ocupación y escolaridad.
RESULTADOS DE INTERÉS	La LM demostró ser un factor protector para el CM, puesto que las mujeres que no dieron lactancia materna presentaron 3.67 veces más de riesgo para desarrollar el cáncer ($p = 0.000$).
PALABRAS CLAVE	Factores de riesgo, cáncer de mama

Anexo VI: Árbol categorial

