UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES EPIGENETICOS PARA LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA Y DIAGNOSTICO INICIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

GUAYCHA MUÑOZ PAMELA ESTEFANIA
MÉDICA

MACHALA
2020

UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES EPIGENETICOS PARA LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA Y DIAGNOSTICO INICIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

GUAYCHA MUÑOZ PAMELA ESTEFANIA
MÉDICA

MACHALA
2020

UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FACTORES EPIGENETICOS PARA LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA Y DIAGNOSTICO INICIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

GUAYCHA MUÑOZ PAMELA ESTEFANIA
MÉDICA

CHILIQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC

MACHALA, 23 DE SEPTIEMBRE DE 2020

MACHALA
23 de septiembre de 2020

FACTORES EPIGENETICOS PARA LA PREVENCION DE CANCER DE MAMA Y DIAGNOSTICO INICIAL EN ATENCION PRIMARIA DE SALUD

por Pamela Guaycha Muñoz

Fecha de entrega: 15-sep-2020 10:44p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1387466565

Nombre del archivo: DE_MAMA_Y_DIAGNOSTICO_INICIAL_EN_ATENCION_PRIMARIA_DE_SALUD.txt (36.8K)

Total de palabras: 5894

Total de caracteres: 30783

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, GUAYCHA MUÑOZ PAMELA ESTEFANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Factores epigeneticos para la prevención de cáncer de mama y diagnostico inicial en atención primaria de salud, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las dispociones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de septiembre de 2020

GUAYCHA MUÑOZ PAMELA ESTEFANIA
0706401122

RESUMEN

El cáncer de mama es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial, existen factores epigenéticos involucrados en el desarrollo de esta neoplasia; lo que obliga al personal de salud hacer un diagnóstico inicial y disminuir las cifras de mortalidad.

Objetivo: "Reconocer los factores epigenéticos para la prevención de cáncer de mama y el diagnóstico inicial en atención primaria de salud para un correcto abordaje de esta enfermedad".

Material y métodos: estudio descriptivo en base de datos de PubMed, Jama, The New England , Medscape, artículos publicados los últimos 5 años.

Resultados: se usaron 55 referencias, 5 artículos en incidencia de cáncer de mama, 15 artículos en factores epigenéticos de esta enfermedad y 15 artículos para su diagnóstico.

Conclusiones: Los factores epigenéticos son la pieza clave para disminuir ciertos tipos de enfermedades, en especial el cáncer mamario, los modificables tienen que ser abordados en atención primaria de salud, y concientizar a cada paciente sobre su estilo de vida, por otra parte, los factores no modificables deben considerarse en el historial clínico, comenzar con pruebas diagnósticas oportunas y su respectivo seguimiento. Diversos autores coinciden que la ecografía es útil para el diagnóstico de esta neoplasia por ser de fácil acceso y menos costoso, sin embargo, la Sociedad Americana de Cáncer, recomienda que las mujeres con mayores factores de riesgos epigenéticos y mayores de 40 años se realicen una mamografía, hasta la actualidad constituye el Gold estándar de todos los procedimientos diagnósticos.

Palabras claves: Factores epigenéticos, cáncer de mama, neoplasia, diagnóstico, atención primaria

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most frequent pathologies worldwide, there are epigenetic factors involved in the development of this neoplasm; This forces health personnel to make an initial diagnosis and reduce mortality figures.

Objective: "To recognize the epigenetic factors for the prevention of breast cancer and the initial diagnosis in primary health care for a correct approach to this disease".

Material and methods: descriptive study in a PubMed, Jama, The New England, Medscape database, articles published in the last 5 years.

Results: 55 references, 5 articles on incidence of breast cancer, 15 articles on epigenetic factors of this disease and 15 articles were used for its diagnosis.

Conclusions: Epigenetic factors are the key to reducing certain types of diseases, especially breast cancer, modifiable ones have to be addressed in primary health care, and make each patient aware of their lifestyle, on the other hand, the Non-modifiable factors should be considered in the clinical history, starting with timely diagnostic tests and their respective follow-up. Several authors agree that ultrasound is useful for the diagnosis of this neoplasm because it is easily accessible and less expensive, however, the American Cancer Society recommends that women with higher epigenetic risk factors and over 40 years of age undergo a mammography, to date constitutes the gold standard of all diagnostic procedures.

Key words: Epigenetic factors, breast cancer, neoplasm, diagnosis, primary care

CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	**9**
2. DESARROLLO	**10**
2.1 Patologías benignas y malignas de la mama	**11**
2.2 Factores epigenéticos	**12**
2.3 Factores de riesgo no modificables	**13**
2.4 Factores de riesgo modificables	**18**
2.5 Diagnosticó en atención primaria de salud	**24**
3. CONCLUSIONES	**31**
4.BIBLIOGRAFIAS	**32**

INTRODUCCIÓN

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apócrinas, están ubicadas en la pared torácica anterior; a medida que la mujer se desarrolla, las mamas van cumpliendo diversas funciones entre estas las sexuales que son reguladas por los niveles hormonales, la función de estética que se da por el aumento de tejido adiposo y la más considerada la función de producir y secretar leche materna para la alimentación de los recién nacidos. (1)

El cáncer de seno es una de las patologías con mayor frecuencia a nivel mundial; para el 2018 The Global Cancer Observatory (GloboCan), reportó solo en Latinoamérica 199.734 casos anuales, es decir 46,3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y su mortalidad es de 13 mujeres por cada 100.000 habitantes en todo el mundo. En Ecuador, la incidencia es de 31,8 casos nuevos anuales sobre 100.000 habitantes y su mortalidad es de 9.1 por cada 100.000 habitantes (28.6%) (2)

Según el Ministerio de Salud Pública en el mismo año se reportaron 8.769 casos nuevos de cáncer de mama y en los registros del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), consta como la principal causa de muerte en mujeres. (3)

Los factores epigenéticos son claves para conocer el origen y progresión del cáncer mamario, se clasifican en factores modificables los cuales dependen del estilo de vida de cada paciente, y los factores no modificables que son aquellos que no se pueden evitar, y aumentan el riesgo de que la persona adquiera la enfermedad (4)

Es imperiosa la necesidad de contar con modelos de atención integrales, el abordaje precoz en la atención primaria de salud será exitoso si contamos con una excelente historia clínica, investigando sobre antecedentes y factores que pueden desencadenar esta enfermedad. Es importante dar a conocer la correcta autoexploración de las mamas en las mujeres así la prevención secundaria a través de las pruebas diagnósticas como marcadores tumorales,

ecografías, mamografías y estudios genéticos, determinaron la existencia de esta enfermedad. (5)

La persistencia e incremento de esta patología mamaria maligna en nuestro país me ha permitido realizar este trabajo de investigación con el fin de concientizar los factores de riesgo que predisponen a la misma y poder intervenir en el diagnóstico oportuno de esta neoplasia. Por ende, el objetivo del trabajo es: "Reconocer los factores epigenéticos para la prevención de cáncer de mama y el diagnóstico inicial en atención primaria de salud para un correcto abordaje de esta enfermedad"

DESARROLLO

GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA MAMARIA

Embriológicamente las glándulas mamarias comienzan como un engrosamiento en forma de banda de la epidermis, denominado, línea o cresta mamaria (7° semana), que se extiende a ambos lados del cuerpo desde la base de la extremidad superior hasta la región de la extremidad inferior. La estructura y función de la glándula mamaria es distinta según el momento del desarrollo en que se encuentre y depende del balance entre los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis, o muerte celular programada. Las mamas están situadas en la parte anterior del tórax y pueden extenderse en medida variable por su cara lateral. Su forma varía según características personales, genéticas y en la misma mujer de acuerdo a la edad y paridad. La mayor parte de la masa de la mama está constituida por tejido glandular y adiposo, durante el embarazo y la lactancia el tamaño de la mama aumenta debido al crecimiento del tejido glandular (6).

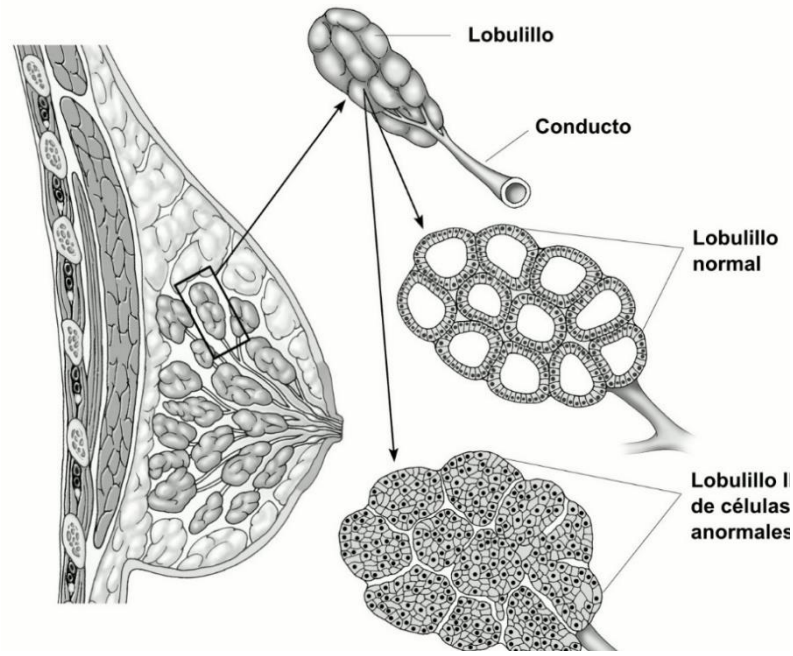
Las glándulas mamarias están presentes en ambos sexos, en el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas hasta antes de la

pubertad, cuando empieza el proceso de maduración; el máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia (7).

PATOLOGIAS BENIGNAS Y MALIGNAS DE LA MAMA

Diversos autores clasifican las patologías mamarias en benignas y malignas, entre las primeras tenemos a: fibroadenoma, mastitis, lipoma, enfermedad fibroquística; mientras que en las patologías malignas destacan: cáncer de mama entre estos, invasores y no invasores. En los invasivos tenemos el ductal infiltrante que es el más frecuente en un 80% y el lobulillar que es menos frecuente 10%. En los tumores no invasivos están el carcinoma intraductal in situ que es más común que el carcinoma lobulillar in situ. (8) (ver figura 1)

Figura 1. Carcinoma lobulillar in situ



Autor: American Cancer Society

FACTORES EPIGENÉTICOS

Zachary H, publicó en el año 2018 que la epigenética se refiere a cambios en el fenotipo que no están consolidados en el ADN. Se trata de alteraciones hereditarias en la expresión génica que no surgen de la secuencia de ADN alterado, generalmente son cambios en la cromatina como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el posicionamiento del nucleosoma (9)

Según el Instituto Nacional de Cáncer (NIH), dentro de los factores de riesgo del cáncer de mama, se han identificado un sinnúmero de componentes, que para un mejor aprendizaje podemos clasificar a los factores de riesgo en modificables y en no modificables (10). (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Factores de Riesgo para el Cáncer de Mama	
Modificables	**No Modificables**
Dieta	Edad avanzada
Actividad Física	Género
Nuliparidad No amamantamiento	Raza
Uso de fármacos (Dietilestilbestrol)	Historia Familiar
Hábitos tóxicos	Mutaciones Genéticas
Hormonoterapia > 5 años	Densidad del tejido mamario
Exposición a radiación	Estrógeno (endógeno)
No lactancia materna	
Obesidad	

Autor: Guaycha Pamela 2020 (10)

En el año 2020, en un trabajo publicado por katz J et al; clasifico los factores de riesgo por el Riesgo Relativo tenemos que tener en cuenta, en primer lugar, que compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen y, en segundo

lugar, mientras este sea mayor de 1, significa que, será mayor la predisposición para adquirir el evento al cual se está estudiando. (Ver Tabla 2) (11)

Tabla 2. Factores de Riesgo según el Riesgo Relativo (RR)			
RR > 4.0 (Riesgo elevado)	**RR 2.1 – 4.0 (Riesgo moderado)**	**RR 1.1 – 2.0 (Riesgo leve)**	**RR < 1 (Disminución de riesgo)**
- Edad avanzada (> 65 años) - Hiperplasia atípica de mama (comprobada por biopsia) - Ciertas mutaciones genéticas heredadas (BRCA1, BRCA2, TP53, ATM, CDH1) - Carcinoma ductal o lobulillar in situ (DCIS/LCIS) - APF de cáncer de ovario temprano (edad < 50 años) - Múltiples parientes de primer grado con cáncer de mama - Exposición a radiación ionizante antes de los 30 años - APP de cáncer de mama temprano (< 40 años)	- Altos niveles de estrógeno o testosterona endógenos (posmenopáusicas) - Primer embarazo a término > 35 años - Familiar de primer grado con cáncer de mama - Enfermedades proliferativas de mama (Ej. Hiperplasia ductal atípica) - Ciertas mutaciones genéticas heredadas	- Consumo de alcohol y tabaco - Edad 30-35 años en primer embarazo - Exposición a dietilestilbestrol - Menarquia temprana (< 12 años) - Clase socioeconómica alta (Mayor disponibilidad a estudios de alto costo para diagnóstico) - Historia personal de cáncer de mama (edad de inicio > 40 años) - Enfermedades benignas de mama - Nuliparidad - Menopausia tardía (> 55 años) - Diabetes Mellitus tipo II - Obesidad (posmenopáusica) - Uso reciente o prolongado de terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos y progestina > 5 años - Uso de Anticonceptivos orales (ACO)	- Raza asiática, hispana o isleña del Pacífico - Amamantamiento - Edad < 20 años en el primer embarazo - Uso de Tamoxifeno - Cirugía de mama previa - Historia de cáncer de cuello uterino - Historia de ooforectomía - Ejercicio / estilo de vida activo - Densidad mineral ósea baja

Autor: Guaycha Pamela 2020 (11).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Historia familiar

Los antecedentes familiares de cáncer de mama, en un pariente de primer grado es el factor de riesgo más ampliamente reconocido. Estas mujeres tienen un aumento de 1,5 a 3 veces en el riesgo de desarrollar cáncer mamario; incluso los antecedentes familiares de cáncer de ovario en un familiar de primer grado, especialmente si la enfermedad se produjo a una edad temprana (<50 años), se ha asociado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama (12).

Las características de los antecedentes familiares que sugieren un mayor riesgo de cáncer son las siguientes: Uno o más familiares con cáncer de mama u ovario, cáncer de mama que ocurre en familiares menores de 50, mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* (13)

Un estudio realizado por Braithwaite D, publicado en JAMA demuestra que cualquier antecedente familiar de primer grado, independientemente de la edad del familiar al momento del diagnóstico, aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres mayores. Por lo que estas mujeres deben tener un estilo de vida saludable y procedimientos diagnósticos oportunos para dicha enfermedad. (14)

Edad

Yi-Sheng Sun en un trabajo publicado en China en el 2017, manifestó que el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama, porque la incidencia del cáncer de mama está muy relacionada con el aumento de la edad. En 2016, aproximadamente el 99,3% y el 71,2% de todas las muertes asociadas al cáncer de mama se notificaron en mujeres mayores de 40 y 60 años. (15).

Raza

La Sociedad Americana de Cáncer destacó que las mujeres de raza blanca tienen mayor probabilidad de padecer cáncer de mama a diferencia de las mujeres de raza negra, Las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas tiene un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama y morir a causa de él. (16)

En 2016, el Centro de Prevención y Control del Cáncer, publicó las siguientes cifras por cada 100,000 mujeres: Blancas: 125.0 Negras: 122,6 Hispanas: 93,7 Asiáticas: 92,3. (17) El cual confirma que la raza blanca tienen mayor probabilidad de padecer cáncer mamario en comparación con las otras razas.

Genética y su relación con el cáncer de mama

En el año 2018, Dumitrescu M., concluyo que la genética esta intensamente relacionada con las neoplasias, las mutaciones genéticas son heredadas y adquiridas, sin embargo, no todas las personas tienen susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama así como también algunas no responden favorablemente a su tratamiento. (18)

Los primeros genes que fueron asociados al cáncer de mama fueron BRCA1 y BRCA2 padeciendo una inestabilidad genética y una limitada capacidad en reparación de ADN, sin embargo dichos genes se asocian a la inactivación del segundo alelo sin causa justificativa y empezar al desarrollo del cáncer mamario en personas sin antecedentes hereditarios en neoplasias. (19)

Soca m y colb en el año 2016 publicaron que existen los *Protooncogenes*, estos son los responsables de regular el crecimiento y la diferenciación celular, están dentro de nuestro genoma; alguna variación de estos genes provoca que los mismos se conviertan en *Oncogenes*

que son los causantes de malignizar la estirpe celular. Los oncogenes, generan proteínas que tienen como función favorecer el crecimiento celular anómalo. Estos solo precisan tener una mutación en uno de sus alelos para que se produzca la sobreexpresión de una proteína dada y esta ejerza su acción promotora (oncogenes dominantes). Tenemos además otros tipos de genes, los *Genes Supresores de Tumores*, que son genes normales dentro de nuestro genoma al igual que los protooncogenes, pero que ejercen un efecto antiproliferativo celular provocando la apoptosis celular, pero que al presentar mutaciones su efecto no es ejercido. (20)

Según Ruiz J, en el año 2019, de la totalidad de los cánceres de mama, el 70% son esporádicos, el 15-20% corresponden a agregación familiar y sólo el 10% serán hereditarios; el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer portadora de mutación del gen BRCA1 es del 65% y del 45% para portadoras de mutación del gen BRCA2. Se han descrito mayor frecuencia de recidivas y de un segundo tumor primario, así como cáncer de mama contralateral en portadoras de ambas mutaciones. (21)

Liaw Ying, en este año publicó en la revista The Breast Journal, que el cáncer de mama hereditario se caracteriza por aparecer en personas menores de 50 años, además se presentan bilateralmente o multifocales, pueden asociarse a diferentes neoplasias en un mismo individuo o en familiares (22)

En el estudio de Trasias M, publicado en la revista JAMA, indicó que recomienda el seguimiento de pacientes que tienen estas mutaciones y que tienen alto riesgo de cáncer de mama, y son las siguientes: Autoexploración mensual, control clínico cada 6 meses, mamografía y eco mamario anual acorde a la edad. Las estrategias reductoras de riesgo en estas pacientes son: los anticonceptivos orales protegen del riesgo de cáncer de ovario, pero deben recomendarse con cautela en portadoras de mutación por los resultados controvertidos respecto al riesgo de cáncer de mama, el tamoxifeno reduce el riesgo de un segundo cáncer de mama en

mujeres con un cáncer de mama previo. La Salpingooforectomía bilateral está recomendada en pacientes portadoras de mutación en BRCA1-BRCA2 y mayores de 35 años que hayan finalizado su deseo genésico. Mastectomía reductora de riesgo, reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90%, aunque no se ha observado un beneficio en la supervivencia. (23)

Densidad radiológica de las mamas

Romero E, en este año 2020 manifestó que la densidad mamaria, estudiada a través de la mamografía (densidad mamográfica), refleja la composición del tejido mamario. El epitelio y estroma mamario producen mayor atenuación de los rayos X que la grasa, por lo que aparecen blancos en la mamografía, mientras que la grasa se ve oscura. Así la apariencia de la mamografía varía entre las mujeres, dependiendo de la composición de su mama. La proporción de mama constituida por tejido conectivo y epitelial es usualmente denominada como porcentaje de tejido mamario o porcentaje de densidad mamográfica (PDM). Dentro de este apartado podemos decir que la densidad mamaria aumentada es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama por sí solo, además se la puede asociar a una disminución en la detección precoz de lesiones precursoras de cáncer de mama en mamografías lo que retrasaría más el diagnóstico (24).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Dieta

El Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer / el Instituto Americano de Investigación del Cáncer (WCRF/AICR) elaboraron recomendaciones sobre el estilo de vida, entre estas, seguir la dieta rica en fibra y soja, limitando la ingesta de grasas, en particular, ácidos grasos

saturados estas sugerencias pueden mejorar la supervivencia y calidad de vida en personas que tengan antecedentes familiares de neoplasias, o pacientes que ya tengan diagnosticada la enfermedad. En el Informe WCRF del 2018 , concluyó que el consumo de vegetales sin almidón , tienen estudios limitados para evidenciar el descenso de riesgo para cáncer mamario. Sin embargo, este mismo estudio hace referencia hacia el consumo de productos lácteos y concluyen que estos pueden ser procarcinógenos, debido a que las ingestas elevadas de calcio y vitamina D se relacionan moderadamente con un menor riesgo de cáncer de mama, particularmente en mujeres premenopáusicas. (25)

La Revista Internacional de Cáncer público en el 2018 un metaanálisis realizado por Farvid M, el cual incluyó 17 estudios prospectivos donde evaluó la asociación de la ingesta de carne roja y procesada con el riesgo de cáncer de mama: el consumo de carne roja sin procesar se asoció con un 6% más de riesgo de cáncer de mama, mientras que el consumo de carne procesada se asoció con un 9% más de riesgo de cáncer de mama. (26)

Mientras que un estudio del 2017 que se realizó en Reino Unido con 262.195 mujeres, demostró resultados sobre el método de cocción, más que la carne roja en sí, representa una posible causa de aumento del riesgo de cáncer de mama esto se debe a que la cocción a alta temperatura aumenta la formación de compuestos potencialmente cancerígenos. Aunque en WCRF / AICR 2018 no se encuentra una evidencia convincente, las recomendaciones comunes son no evitar por completo comer carne porque si es una fuente de nutrientes alta en proteínas, hierro, zinc y vitamina B_{12} , pero se debe limitar su consumo. (27)

.En Italia, Di Cicco P, en el año 2019, hace referencia a la los componentes de la soja señala que pueden poseer propiedades anticancerígenas y antioxidantes, así como la capacidad de inducir apoptosis e inhibir la angiogénesis. (28)

Los patrones dietéticos que incluyen verduras, frutas, legumbres, proteínas magras y cereales integrales contribuyen a reducir el riesgo de cáncer de mama y los patrones dietéticos ricos en grasas saturadas y carnes rojas procesadas, así como también azúcares agregados, alimentos fritos y granos refinados pueden promover el cáncer de mama, según la revista Anticáncer Research en el 2018. (29)

Obesidad

Aarón Quiroga-Morales L, en el año 2018 relata que la obesidad es una condición donde existe un exceso de grasa corporal, que termina condicionando por ende un exceso de peso corporal que puede ser calculado por el Índice de Masa Corporal (IMC), además el mismo autor nos habla sobre los mecanismos que relacionan la obesidad y el cáncer de mama, entre estos tenemos la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, la mayor producción de factor de crecimiento similar a la insulina, los cambios del metabolismo de las hormonas sexuales, inflamación crónica y cambio en la producción de adipocitocinas de tejido graso y factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de los cuales muchos factores conllevan al estrés oxidativo y terminan alterando la respuesta inmunitaria. (30)

El estudio realizado por Gravena en Brazil refiere que los posibles factores de riesgo de cáncer de mama, son las mujeres con un IMC ≥ 30 kg / m ^{2} en el momento del diagnóstico previo y en la medición más reciente tenían 1,50 y 1,56 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama, esta asociación coincide con la investigación de datos multicéntricos de la Women's Health Initiative la cual incluye a 7.039 pacientes con cáncer de mama las cuales son mujeres posmenopáusicas con obesidad según su IMC. (31)

Alcohol

Ying Liu, en el año 2015 habla sobre una teoría de la repercusión del alcohol, es que, el consumo de alcohol provoca un aumento en el estrógeno endógeno durante toda la vida, el cual como se conoce está íntimamente relacionado con el desarrollo del cáncer de mama, sobre todo cuando el inicio del consumo es en edades tempranas (a partir de los 18 años). Un consumo de alcohol de 5 a 14.9g al día aumenta el riesgo de cáncer de mama (RR 1,13). El riesgo de cáncer de mama aumenta dependiendo de la cantidad de alcohol ingerida y de los mecanismos biológicos de cada persona. Se sugieren 3 mecanismos responsables de esta interacción alcohol ingerido-mecanismos biológicos: Impacto en el nivel de estrógenos, receptores de estrógenos, desarrollo de subproductos del metabolismo del alcohol. (32)

Actividad física

Ramírez k, publicó en el 2017 que existe una fuerte relación demostrada científicamente entre la actividad física y la prevención del cáncer. Al parecer el realizar actividad física parece disminuir el riesgo por medio de la reducción de estrógenos séricos y niveles bajos de insulina y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) (33)

El ejercicio debe ser individualizado de manera dosificada y sistemática, es decir, con una frecuencia, intensidad, duración y modo específico, con propósito de mejorar variables de salud asociadas a la condición física y que cada paciente se acople y mantenga el habito de realizarlo al menos 3 veces por semana. Existen varios métodos de entrenamiento tales como aeróbico, resistencia y flexibilidad

Dentro de los ejercicios que pueden realizar los pacientes es importante que ellos se sientan cómodos al realizarlo y explicarles que será ventajoso para su salud, para esto presentamos algunas actividades que pueden llevar a cabo. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Recomendaciones de actividad física en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama

	AERÓBICO	RESISTENCIA	FLEXIBILIDAD
Tiempo	150 min/semana de intensidad moderada o 75 min/sem de intensidad vigorosa	2 sets 8-12 repeticiones para cada ejercicio con 1 min de reposo entre cada set	Elongar grandes grupos musculares y tendones
Intensidad	60-80% frecuencia cardiaca máxima teórica	50-70% de una repetición máxima	10-30 segundos por grupos musculares
Frecuencia	3 veces a la semana o a diario con ejercicio intermitente en pacientes desacondicionados	2 veces por semana	
Tipo	Marcha, bicicleta, elíptica, natación, tenis	Ejercicios de grandes grupos musculares	
Consideraciones especiales	En pacientes desacondicionados se sugiere entrenamiento diario con ejercicio intermitente (3 veces al día por 10 min)	Siempre con supervisión. Iniciar con cargas bajas. No hay límite superior en la carga de peso, se deben controlar síntomas, incluyendo el linfedema	
Contraindicado iniciar un programa de ejercicios	Mujeres con molestias en el brazo u hombro	disminución del rango de movimiento	dificultad para levantar el brazo

Autor: Ramírez Karen Enero 2017 (33)

Tabaquismo y cáncer de mama

Según Jones, en el año 2017 en Londres, el abuso del tabaco presagia un riesgo 24% mayor de desarrollar cáncer de mama invasivo. Los ex fumadores tienen un 13% más de riesgo. Comenzar a fumar a una edad más temprana tiene un impacto profundo. En comparación con no fumar nunca, comenzar a consumir tabaco antes de la menarquia aumenta el riesgo de cáncer

de mama en un 61%, y comenzar a consumir tabaco 11 o más años antes de la paridad conlleva un 45% más de riesgo (34)

Zeinomar N, reportó en el 2019 que pueden tener implicaciones de reducción absoluta del riesgo, debido a que tanto el alcohol como el tabaco son factores de riesgo modificables y presentan oportunidades de reducción del riesgo para las mujeres en todo el espectro de riesgo familiar. (35)

Hormonas exógenas

En el Ensayo Women's Health Initiative (WHI), de las hormonas exógenas tenemos no solo la anticoncepción hormonal sino también la terapia de reemplazo hormonal; el riesgo del desarrollo de cáncer de mama por el uso de estas hormonas exógenas es moderadamente mayor sobre todo en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, el riesgo aumenta 1,24 veces durante 10 años de uso. Además cabe destacar que el riesgo fue mucho mayor en consumidoras de anticonceptivos a base de estrógenos y progestina, a diferencia de las que consumían anticonceptivos sólo a base de estrógenos o de progestina; en mujeres posmenopáusicas donde se utilizan la terapia de reemplazo hormonal (TRH) se descubrió que existe un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer de mama, y ese riesgo es mucho mayor cuando el uso excede el tiempo de 5 años, el cual al igual que los anticonceptivos orales combinados disminuyen si se suspende su uso por un lapso de 5 años (36).

Un metaanálisis realizado por el grupo colaborativo de American Society of Clinical Oncology sobre factores hormonales en el cáncer de mama de 58 estudios internacionales que incluyeron 143,887 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo y 424,972 sin cáncer de mama concluyeron sobre la THS menopáusica y el riesgo de cáncer de mama que el estrógeno más progestina diaria, utilizados durante 5 años a partir de los 50 años, aumentaría el riesgo de cáncer de mama a 20 años entre los 50 y los 69 años del 6,3% al 8,3%, un aumento

absoluto de 2,0 por 100 mujeres (una de cada 50 usuarias). El estrógeno más progestina intermitente, utilizado durante 5 años, aumentaría el riesgo a 20 años del 6,3% al 7,7%, un aumento absoluto de 1,4 por 100 mujeres (una de cada 70 usuarias). (37)

Historia menstrual y obstétrica

Hazel B, en el 2019 relato que los factores que aumentan el número de ciclos menstruales también incrementan el riesgo de cáncer mamario, probablemente debido a la exposición al estrógeno endógeno. Entre estos se encuentra la menarquia en menores de 13 años, la nuliparidad, el primer embarazo completo en mujeres mayores de 30 años, no haber hecho uso de la lactancia materna y la menopausia cuando son mayores de 50 años (38)

Exposición a Radiaciones

En la revisión de Nikolai Rivkind, de la revista International Journal of Epidemiology las mujeres de edad temprana que son sometidas a radiación a nivel del tórax debido a que, por ejemplo, tienen algún otro tipo de cáncer, aumenta significativamente el riesgo para desarrollar cáncer de mama. Este riesgo se produce cuando esta radiación se administra durante la etapa de desarrollo de las mamas, en la adolescencia (39).

Aspectos educacionales para reducción de cáncer en relación a los factores epigenéticos

Tabla 4. Recomendaciones del World Cancer Research Fund (WCRF)

Mantener el peso corporal dentro de márgenes normales (IMC 21-23)	No beber alcohol, en caso de beber, limitar su consumo
Actividad física de intensidad moderada (caminata energética x 30 min)	Menos de 6g de sal al día
Evitar el consumo de alimentos que aportan más energía (alto contenido graso y/o azúcares añadidos y/o bajos en fibra)	No consumir suplementos dietéticos
Consumir más frutas y verduras (5 porciones al día), cereales integrales o legumbres en cada comida	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses
Limitar carnes rojas (res, cerdo, cordero) y evitar consumo de carne procesada	Sobrevivientes del cáncer deben recibir atención nutricional, dieta, peso saludable y actividad física

Autor: Mercé Marzo-Castillejo, et al (40)

DIAGNÓSTICO INICIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

Autoexamen de mamas:

En la Revista médica Herediana Silva G, publicó que el autoexamen de mamas es un método muy fácil de realizar, no es invasivo ni costoso y puede realizarlo en la comodidad de su hogar;

permite la palpación de lesiones que pueden ser sugestivas de cáncer de mama, pero que se necesitan valoración médica para confirmar un diagnóstico. Dentro de las recomendaciones, encontramos que, todas las mujeres que sobrepasan los 20 años deberían realizarse el autoexamen de mamas por lo menos 1 vez al mes, de preferencia una vez terminada la menstruación. Las mujeres posmenopáusicas, deben realizarse igualmente el autoexamen mamario por lo menos 1 vez al mes, de preferencia el mismo día cada mes. La gran desventaja que cuenta, es que dan un sinnúmero de falsos positivos y reconocimiento excesivo, por lo que deben realizarse un examen complementario (41).

En el artículo de Calle R, de la revista Scielo, manifestó que la técnica consta de 2 pasos importantes la inspección para observar el aspecto externo de las mamas, si son simétricos o no, si existen cambios en la textura de la piel, si hay desviación o retracción del pezón, o salida de alguna secreción. Se debe colocar los brazos extendidos sobre los costados y posteriormente brazos extendidos sobre la cabeza. El siguiente paso es la palpación que permite sentir alguna masa presente dentro de la glándula mamaria. (42) (Ver Figura 2).

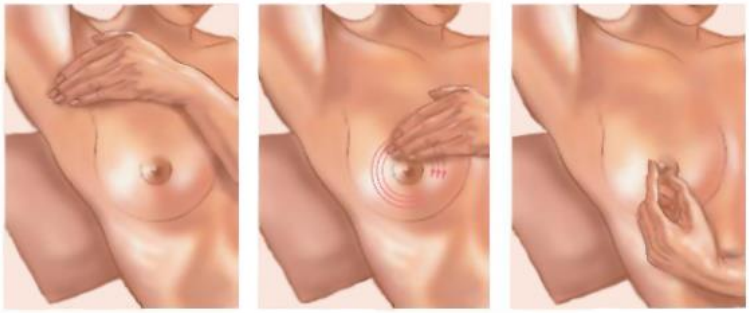


Figura 2. Autor: Asociación Española contra el Cáncer

Marcadores Tumorales

kazzarian A, en London 2017, reportó que algunos marcadores tumorales de transmisión sanguínea han demostrado su capacidad para detectar malignidad antes del diagnóstico clínico

por ejemplo, CA125 para la detección del cáncer de ovario. Los marcadores de cáncer de mama en la práctica clínica se utilizan para predecir la respuesta a la terapia, monitorear después de la terapia primaria o como indicadores de pronóstico. Sin embargo, actualmente no hay biomarcadores de transmisión sanguínea recomendados para el diagnóstico o la detección del cáncer de mama. Pero los marcadores candidatos como el antígeno carcinoembrionario (CEA), la forma soluble de la proteína MUC1 (CA15-3, CA27.29) y los fragmentos de citoqueratina circulantes (TPA, TPS y CYFRA 21-1) han sido sugeridos como marcadores de diagnóstico, aunque carecen de sensibilidad. para la detección temprana de enfermedades y falta de especificidad (43).

La elevación en los niveles de CA 15-3 también difirió en función del número de sitios metastásicos. Yingbo S et al. revelaron que al estar elevados ambos niveles de ACE y CA 15-3 se correlacionaron con el tamaño del tumor primario, el estado de los ganglios linfáticos axilares, el mayor tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos y por lo tanto con una etapa clínica avanzada. La elevación de los niveles de ACE fue significativamente mayor en las pacientes con tumores HER2 positivo, pero no con expresiones de receptor de estrógeno ; sin embargo, el incremento de los niveles de CA 15-3 fue considerablemente mayor en las pacientes con receptores de estrógenos negativos (44).

Ultrasonografía:

En un trabajo publicado por la revista J Glob Oncol en el 2019 , manifestó que esta es una técnica no invasiva, muy utilizada por ser simple, barata y con mayor accesibilidad en servicios de salud, esta proporciona valor en la estadificación ganglionar, además es un método muy seguro debido a la menor tasa de exposición a radiación ionizante que en mujeres jóvenes con cáncer de mama invasivo estaría contraindicado (45).

El autor Rongrong Guo en su articuló del 2018 muestra que la ecografía proporciona criterios morfológicos anormales que pueden ser identificados como metástasis entre estos tenemos el engrosamiento cortical concéntrico, la corteza irregular, el flujo cortical no hiliar y el borramiento hiliar. Algunos autores acontecen que uno de los signos más específicos para el diagnóstico de malignidad fue la ausencia de hilio. (46)

Una revisión sistemática y metanálisis realizada por Rupali Sood de 26 estudios con un total de 76.058 pacientes, es el análisis más completo de la sensibilidad de la ecografía como modalidad primaria para la detección del cáncer de mama. Este mostró que la ecografía tenía una sensibilidad 80,1% y especificidad 88,4% respectivamente, para la detección de cáncer de mama. La caracterización de lesiones por ecografía se realiza acorde a: Morfología (redondeada, ovalada e irregular) ecogenicidad (isoecogénico, hipoecogénico e hiperecogénico) bordes (circunscritos y no circunscritos) otros; distorsión de la arquitectura y calcificaciones. (47)

Según la revisión de Quintanilla G en el año 2016, se debería realizar ecografía mamaria siempre y cuando estén presentes las siguientes indicaciones; alteración clínica con o sin alteración mamográfica estudios complementarios de mamas densas, evaluación de pacientes jóvenes, embarazadas o en lactancia, estudio para secreción por el pezón, seguimiento de lesiones benignas y Estudio de mamas con implantes (48)

Mamografía:

Para Roxanne Nelson en un trabajo publicado en agosto del 2020, nos dice que a pesar de lo controversial de a qué edad se debe comenzar el cribado de cáncer de mama mediante mamografía, lo ideal es empezar a los 40 años, esto debido a que se asoció a una reducción "sustancial y significativa" de aproximadamente 25% de mortalidad por cáncer de mama durante los primeros 10 años, siempre y cuando se la realice entre los 40 – 49 años. En un estudio realizado por la UK Age donde se incluyó a 160.921 mujeres que fueron incluidos en 2 grupos, el grupo de cribado (53.883) y el grupo de control (106.953); donde se pudo observar que a lo largo de 10 años de seguimiento la muerte por cáncer de mama fue significativamente más baja en mujeres del grupo de cribado (83 frente a 219, RR: 0.75), pero posterior a los 10 años no se observó gran diferencia entre ambos grupos, lo que nos indica que los mejores años para lograr una mejor sobrevida por cáncer de mama son los 10 primeros años después de haber iniciado el cribado (49).

Otro autor como Saba J, en el año 2018, manifestó que la mamografía tiene una sensibilidad de aproximadamente 63% en mamas muy densas y 87% en mamas con mayor contenido graso; su especificidad está entre 87% y 99% (50).

Se consideran signos mamográficos de posible malignidad a la lesión espiculada "borde en cepillo" márgenes microbulados, distorsión de la arquitectura, densidad focal y asimétrica, la lesión espiculada , las lesiones con márgenes mal definidos o con un margen microlobulado presentan, distorsión de la arquitectura con densidad focal asimétrica esta densidad es mayor en el centro. Se presentan también microcalcificaciones agrupadas mayor o igual 5, cada una menor de 0.5mm de diámetro, aisladas en un pequeño volumen de mama. La posibilidad de

malignidad se incrementa con la disminución del tamaño y cuando las calcificaciones son heterogéneas en tamaño y forma (de coma, punteadas, lineales y ramificadas). Las microcalcificaciones son el signo sospechoso de malignidad que aparece más precozmente en la mamografía, acompañado de retracción de piel o pezón, engrosamiento de piel y adenopatías patológicas. (51)

El sistema Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) es el método que sirve para clasificar los hallazgos mamográficos y ecográficos siendo actualmente considerada como el idioma universal en el diagnóstico de la patología mamaria. Publicada por el Colegio Americano de Radiología (ACR), , fue creada para estandarizar los informes y clasificar los hallazgos tanto mamográficos como ecográficos, de esta manera y de acuerdo a las características de las lesiones se optara por una actitud de acuerdo al riesgo de sospecha. (52)

La clasificación BI-RADS es:

0. Estudio incompleto

1. Negativa, normal

2. Hallazgos benigno, continuar con exploraciones habituales.

3. Hallazgos probablemente benignos. Hallazgos con una probabilidad de malignidad de < 2% de cáncer La actitud recomendada es el seguimiento con intervalo corto, primer control a los 6 meses, segundo control al año y un último control a los 2 años.

4. Hallazgos sospechosos, debe valorarse la realización de biopsia. Rango de probabilidad de malignidad muy amplio de 2-95% malignas se dividen en tres categorías

- 4A: baja sospecha de malignidad (3-49%)

- 4B: riesgo intermedio de malignidad (50-89%)

- 4C: riesgo moderado de malignidad (90-94%)

5. Hallazgos con alta sospecha de malignidad, rango de probabilidad de malignidad de 95% se recomiendo biopsia

6. Diagnóstico confirmado de malignidad por histología.

La Sociedad Americana de Cáncer desde el año 2019, recomendó que toda mujer mayor de 40 años con altos riesgos epigenéticos deberá realizarse una mamografía de control cada año. (53)

Resonancia magnética

Saba, Abugattas en su artículo en Perú del 2015; refirió que este examen al igual que el ultrasonido, es no invasivo y seguro (sin radiación X). En su mayoría, ayuda a complementar la mamografía al aumentar la detección de lesiones malignas. Pero en comparación con la Mamografía, es mucho más invasivo debido a la utilización de métodos de contraste intravenosos. Tiene una sensibilidad de aproximadamente 88.1%, además su ventaja es la obtención de imágenes sumamente precisas y que ayudan a detectar lesiones blandas, que son muy difíciles de detectar en otro tipo de examen. La presencia de mutaciones genéticas, en mujeres de alto riesgo (BRCA1, BRCA2), es una clara indicación, casi que absoluta, para realizar este método de imagen (54).

Según Ruiz J, dentro de las indicaciones más aceptables para realizar un estudio por resonancia magnética son las siguientes: Carcinoma lobulillar infiltrante, Carcinoma de mama en pacientes de alto riesgo, Casos discrepantes de tamaño (mamografía/ecografía o tamaño clínico/por imagen) que puedan tener impacto en la decisión terapéutica, Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama (55)

Conclusión

Los factores epigenéticos son la pieza clave para disminuir ciertos tipos de enfermedades y en especial el cáncer mamario, sabemos que los modificables tienen que ser abordados en atención primaria de salud, concientizar a cada paciente sobre su estilo de vida para tener una mejor calidad en su diario vivir, por otra parte, los factores no modificables deben considerarse en el historial clínico, comenzar con las pruebas diagnósticas oportunas y su respectivo seguimiento. Diversos autores coinciden que la ecografía es muy útil para el diagnóstico de estas neoplasias además de ser de un método de fácil acceso y menos costoso, sin embargo la Sociedad Americana de Cáncer, recomienda que las mujeres con mayores factores de riesgos epigenéticos y que sean mayores de 40 años se realicen una mamografía, que hasta la actualidad constituye el Gold estándar de todos los procedimientos diagnósticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Miseria L, Talagas M. Inervación de la mama masculina: consecuencias psicológicas y fisiológicas. J Neoplasia biológica de la glándula mamaria. 2017 Jun; 22 (2): 109-115. [PubMed].Disponible https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/?fbclid=IwAR03bUVuZMkIp3eQORd1JiVdbrOHaOJpxqwQzBgPwf6e_EGtdz40pj0zVnw#article-32696.s1
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, accessed https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/904-latin-america-and-the-caribbean-fact-sheets.pdf?fbclid=IwAR2PQAurTT-KqOu7uiE5zITnfaGtaQwCf2Ra3HvyTB_t-ZSZArbXn8BpqgA
3. Ministerio de Salud Pública. Cifras de Ecuador: MSP; 2018. [acceso 31/08/2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/#:~:text=En%20el%20Ecuador%2C%20la%20incidencia,casos%20por%20cada% 20100.000%20hombres.
4. Brewer Hannah R, Jones Michael E, Schoemaker Minouk J, Ashworth A, Swerdlow Anthony J. Antecedentes familiares y riesgo de cáncer de mama: un análisis que da cuenta de la estructura familiar. Rev Springer [Internet]. 2017 [citado 2020 Agosto 29]; 165(1): [aprox. 193-200p.]. DOI: 10.1007/s10549-017- 4325-2.
5. Marzo-Castillejo, Mercè, Carmen Vela-Vallespín, Begoña Bellas-Beceiro, Cruz Bartolomé-Moreno, Elena Melús-Palazón, Mercè Vilarrubí-Estrella, y Marian Nuin-

Villanueva. «Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018». *Atención Primaria* 50 (1 de mayo de 2018): 41-65. https://doi.org/10.1016/S0212-6567(18)30362-7.

6. Pavani Chalasani M. Breast Cancer. Medscape [Online], 2020. [acceso 22/08/2020]. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/1947145- overview.
7. Gonzalez Fernandez J. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías. El cáncer de mama. Rev Med Costa Rica y Centroamérica [Internet], 2012. [citado 2020 Ag 30]; LXIX(602). Disponible en: https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art26.pdf
8. Ruiz Rodríguez J. Cáncer de mama. 10ma Edición. Madrid: Manual CTO; 2018. 70-79p. https://es.slideshare.net/ceco11/07-ginecologia-y-obstetricia-by-medikando
9. Zachary H. Harvey, Protein-based inheritance: Epigenetics beyond 1 the chromosome; Published online 2017 Nov 16. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.030 Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775936/
10. Marreros Grados J, Contreras Carrillo H, García Bernal L. Patología benigna mamaria en pacientes del Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Scielo [Internet]. 2013 [citado 2020 Agosto 31]; 59(1). Disponible.en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000300002
11. Katz J; MD; PhD Breast Cancer Risk Factors: Practice Essentials, Epidemiology of Breast Cancer, Overview 2020-04-08-10:56 Disponible en : https://emedicine.medscape.com/article/1945957-overview#showall
12. Vich Pérez P, Álvarez Hernández C, Brusint B, et al. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). Rev Elsevier [Internet]. 2014 [citado 2020 Agosto 31]; 40(6). Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina- familia-semergen-

40-articulo-actualizacion-del-cancer-mama-atencion- S113835931400104X

13. Marzo-Castillejo M, Sobrediagnóstico en cáncer. Rev ScienceDirect [Internet]. 2018 [citado el 2020 Sep 01]; 50(2), 51-56p. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718305493
14. Braithwaite, Dejana; Miglioretti; Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort ; 2018/04/01 volumen 178; 10.1001/jamainternmed.2017.8642 disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2672205
15. Yi-Sheng Sun; Zhao Zhao; Risk Factors and Preventions of Breast Cancer ; China; 2017 volumen II, numero 1 DOI 10.7150/ijbs.21635 disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/
16. American Cancer Society; Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change | Genetic Risk Factors; 2018; disponible en : https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html
17. Centro de Control y Prevención de Enfermedades. Cáncer hereditario de mama y ovario. CDC. 2019. [acceso 23/08/2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/research/articles/breast_cancer_rates_women.htm
18. Dumitrescu R; *Interplay Between Genetic and Epigenetic Changes in Breast Cancer Subtypes.* Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), Vol. 1856. disponible en https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178244/
19. Zavala V; Serrano-Gomez. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America 2019-2-18, Genes (Basel), Vol. 10. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410045/
20. Soca P y I, Argüelles González. Factores genéticos en la carcinogénesis mamaria. 2016,

Revista Finlay, disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007

21. Mina Romero E, Guerrero Altamirano E, Beltrán Carreño J, Universidad de Cuenca [Internet], 2019. [Citado el 29/08/2020]. Disponible en: https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/31945/1/TESIS.pdf
22. Yi liaw; Shiang, Loong Foong; A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer; Marzo 2020; volumen 2; DOI 10.1111/tbj.13520
23. Trasias, Mukama; Elham, Kharazmi; Risk-Adapted Starting Age of Screening for Relatives of Patients With Breast Cancer; JAMA Oncology; 2020/01/01; volumen 6 ; DOI 10.1001/jamaoncol.2019.3876: Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2755638
24. Mina Romero E, Guerrero Altamirano E, Beltrán Carreño J, Universidad de Cuenca [Internet], 2019. [Citado el 29/08/2020]. Disponible en: https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/31945/1/TESIS.pdf
25. De Cicco Paola; Catani Mariela; Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence; 2019-7-03; volumen 11; DOI: 10.3390/nu11071514 disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682953/
26. Maryam Farvid S; International Journal Cancer; Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies; 01/12/018 ; DOI 10.1002/ijc.31848; disponible en : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31848
27. Anderson J, ; Darwis; European Journal Cancer; Red and processed meat consumption and breast cancer: UK Biobank cohort study and meta-analysis; 2018; volumen 90; DOI: 10.1016/j.ejca.2017.11.022 disponible en :

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274927/

28. De Cicco Paola; Catani Mariela; Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence; 2019-7-03; volumen 11; DOI: 10.3390/nu11071514 disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682953/
29. Dandamudi; J, Tommie; Anticancer Research; Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review; 2018; volumen: 38; DOI: 10.21873/anticanres.12586 disponible en : http://ar.iiarjournals.org/content/38/6/3209
30. Quiroga Morales L, Sat-Muñoz D, Martínez Herrera E, et al. Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna. Rev Med Inst Mex Seg Soc [Internet]. 2018 [citado 01 sep 2020]; 56(3). Disponible desde: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im183g.pdf
31. Gravena AA, Lopes TR, et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2018 [citado 01 sep 2020]; 19(9): 2429–2436. Disponible desde: https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2429
32. Ying L, Nguyen N, Colditz Graham A, Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Womens Health (Lond Engl) [Internet]. 2015 Jan [citado 2 sep 2020]; 11(1). Disponible desde: https://doi.org/10.2217/WHE.14.62
33. Ramírez K, Acevedo F, Herrera M, et al. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido. Rev Med Chile [Internet], 2017 [citado 02 sep 2020]; 145(1). Disponible desde: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n1/art11.pdf
34. Jones Michael E, Schoemaker Minouk J, Wright Lauren B, et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations. Breast Cancer Research [Internet]. 2017 Nov [Citado 02 sep 2020]; 19(118). Disponible desde: https://breast-cancer-

research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0908-4#:~:text=In%20the%20Generations%20Study%20cohort%2C%20we%20found%20a%20significant%20but,had%20stopped%20for%20%3C%2020%20years.

35.- Zeinomar N ea. Alcohol consumption, cigarette smoking, and familial breast cancer risk: findings from the Prospective Family Study Cohort (ProF-SC) Breast Cancer Res [Internet]. 2019 Nov [citado 2 sep 2020]; 21(128). Disponible desde: https://doi.org/ 10.1186/s13058-019-1213-1

36.- Kara A, Pfeiffer Ruth M, Brinton Louise A, et al. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. JAMA Oncol [Internet]. 2018 Abril [citado 03 sep 2020]; 4(4), 516-521p. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942

37 .- American Cancer Society; Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change | Genetic Risk Factors; 2018; disponible en : file:///C:/Users/DELL/Downloads/8578.00.en.es.pdf

38 Hazel B, Schoemaker Minouk J, Cai Jianwen, et al. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. Ann Intern Med [Internet] 2019 Ene, [citado 03 sep 2020]; 170(1), p: 22-30. Disponible desde: https://doi.org/10.7326/M18-1323

39 Rivkind Nikolai, Stepanenko Valeriy, Belukha Irina, et al. Female breast cancer risk in Bryansk Oblast, Russia, following prolonged low dose rate exposure to radiation from the Chernobyl power station accident. International Journal of Epidemiology [Internet]. 2020 April [citado 01 sep 2020]; 9(2). Disponible desde:

https://academic.oup.com/ije/article- abstract/49/2/448/5601127

40 Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, et al, Recomendaciones de prevención del cáncer. Atencion Primaria [Internet] 2018 Mayo [citado 2 sep 2020]; 50(1). Disponible desde: https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27- articulo-recomendaciones-prevencion-del-cancer-actualizacion- S0212656718303627

41 Silva-Paredes G, Ruíz Beteta P, Cuba Fuentes M. El autoexamen de mama: Traslación de la evidencia a la práctica clínica. Revista médica Herediana. [Internet] 2016 Julio [citado 03 sep 2020]; 27(3). Disponible desde: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018- 130X2016000300014

42 Ponce Calle R. Autoexamen de mama: un importante instrumento de prevención del cáncer de mama en atención primaria de salud. Rev haban cienc méd [Internet]. 2009 [citado 03 sep 2020]; 8(3). Disponible desde: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000300005

43 Kazarian A, Blyuss O, Metodieva G, et al. Testing breast cancer serum biomarkers for early detection and prognosis in pre-diagnosis samples. Br J Cancer[Internet]. 2017[citado 03 sep 2020]; 116(4):501-508.

44 Reyes García N, Miranda Devora G. Marcadores tumorales y cáncer de mama. Revista mexicana de mastología. [Internet] 2016 [citado el 03/09/2020], 6(1). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma- 2016/ma161c.pdf

45 Sood R; Rositch A; Global Oncology; Ultrasound for Breast Cancer Detection

Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis; 2019; volumen 5 : disponible en : https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JGO.19.00127

46 Guo rongrong; Lu G; J.ultrasonido Med Bio .2018.09.; Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review; 10.1016 / j.ultrasmedbio.2017.09.012 disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107353/

47 Rupali Sood ea. Ultrasonido para la detección del cáncer de mama en todo el mundo: una revisión sistemática y un metanálisis. Journal of Global Oncology. 2019. Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6733207/

48 Guevara Artiles G, Quintas Santana M, González Pacheco H, et al. Eficacia de la ecografía mamaria en la estadificación pre-quirúrgica del cáncer de mama. Medigraphic [Internet] 2015 [citado el 03/09/2020]; 21(4). Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62612

49 - Nelson R. La mamografía a partir de los 40 reduce el riesgo de muerte por cáncer de mama. Medscape. [Online]; 2020. Acceso 3 de Septiembre de 2020. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905839.

50 Abugattas J, mamografía como instrumento de tamizaje en cancer de mama; revista peruana de ginecología y obstetricia; [online]. 2015, vol.61, n.3, pp.311-319. ISSN 2304-5132.Disponible en : ttp://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322015000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es

51.- Organizacion Panamericana de la Salud. OPS [Online].; 2018. Acceso 31 de Agosto de 2020. Disponible en: file:///C:/Users/hp/Downloads/Cancer-mama- Americas-factsheet-ES%20(1)%20(1).pdf.

52 .- - Actualización de la nomenclatura BI-RADS por mastografia y ultrasonido. Anales de radiología 2018 ;100(8). http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332017000200007

53.- 1 Siu AL; Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Detección de cáncer de mama: declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Annals of Internal Medicine 2016; 164 (4): 279–296 disponible en file:///C:/Users/DELL/Downloads/BreastCancerScreeningGuidelines.en.es.pdf

54 Abugattas J, mamografía como instrumento de tamizaje en cancer de mama; revista peruana de ginecología y obstetricia; [online]. 2015, vol.61, n.3, pp.311-319. ISSN 2304-5132.Disponible en : ttp://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322015000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es

55.- Ruiz Rodríguez J. Cáncer de mama. 10ma Edición. Madrid: Manual CTO; 2018. 70-79p. https://es.slideshare.net/ceco11/07-ginecologia-y-obstetricia-by-medikando