

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“LA PRIMOGESTACIÓN EN EDAD MATERNA AVANZADA COMO FACTOR
DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA”**

Área de Investigación

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Rojas Ruiz, Julissa

Jurado Evaluador:

Presidente: Valencia Mariñas, Hugo David.

Secretario: Astigueta Pérez, Juan Carlos Arturo.

Vocal: Abad Licham de Astigueta, Milagros Ana.

Asesor:

Yan Quiroz Edgar

Código Orcid: 0000-0002-9128-4760

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/06/13

Dedicatoria

A mi maravillosa familia, pilares fundamentales en mi vida. Mi madre y hermana quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo. Por haber fomentado en mí el deseo de superación y de triunfo en la vida. Lo que ha contribuido a la consecución de este logro.

Agradecimiento

Gracias a Dios, por este nuevo triunfo, por estar conmigo en cada paso que doy y a todas aquellas personas que estuvieron a mi lado apoyándome y me permitieron lograr que este sueño se haga realidad.

A mi querida madre Areli Ruiz, quien supo ser madre y padre en mi hogar. Por todo su sacrificio y esfuerzo para sacarme adelante y darme la oportunidad de tener una carrera tan linda como es la Medicina, a pesar de que hemos vivido momentos difíciles siempre ha estado brindándome su apoyo y comprensión.

A mi amada hermana Patricia, que con sus palabras de aliento no me dejaba decaer para que siguiera adelante y siempre sea perseverante y cumpla con mis ideales.

A mi pareja Hendrick, por estar presente no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento, ofreciéndome y buscando lo mejor para mí.

A mi asesor Dr. Yan, por su apoyo durante esta investigación, cuya dedicación de tiempo y orientación fue parte importante para la elaboración y culminación de la misma.

A los miembros del jurado, Dr. Hugo Valencia, Dr. Juan Carlos Astigueta y a la Dra. Milagros Abad por la revisión del trabajo y sus aportes para el mejoramiento de esta investigación.

A mi compañero Renato Sánchez, quien sin esperar nada a cambio compartió su conocimiento para el desarrollo de mi tesis y demostró ser un gran amigo.

Resumen:

El objetivo fue demostrar la primogestación en edad materna avanzada como factor de riesgo de cáncer de mama en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019.

Material y métodos: Se desarrolló una investigación de casos y controles. La población de estudio estuvo conformada por 174 pacientes del servicio de Ginecología y Obstetricia, atendidos de manera ambulatoria, divididos en: 58 casos que son pacientes diagnosticadas de cáncer de mama confirmado con estudio anatómico patológico y 116 grupo control de pacientes sin cáncer mamario, descartado por mamografía u otro medio de tamizaje.

Resultados: Se describe que la primogestación en edad materna avanzada en mujeres con cáncer mamario fue 31.0% y sin cáncer mamario fue 17.2% obteniéndose un ORa de 4,64 veces con IC 95% de 1.02 hasta 21.17; $p=0.048$. El consumo de anticonceptivos orales obtuvo un ORa de 2.06 con $p=0,042$ y el tener antecedentes familiares de cáncer de mama un ORa de 2.12 con una $p=0,032$.

Conclusiones: La primogestación en edad materna avanzada es factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, además se halló relación entre el cáncer mamario y las variables intervinientes: consumo de anticonceptivos orales y antecedentes familiares de cáncer de mama.

Palabras claves: Primogestación edad materna avanzada, cáncer de mama.

Abstract

The objective was to demonstrate first gestation in advanced maternal as a risk factor for breast cancer at the Trujillo Regional Teaching Hospital, 2007-2019.

Material and methods: An investigation of cases and controls was developed. The study population consisted of 174 patients from the Gynecology and Obstetrics service, attended on an outpatient basis, divided into: 58 cases who are patients diagnosed with breast cancer confirmed with anatomical study pathological and 116 control group of patients without breast cancer, ruled out by mammography or other means of screening.

Results: It is described that first pregnancy in advanced maternal age in women with breast cancer was 31.0% and without breast cancer was 17.2%, obtaining an ORa of 4.64 times with 95% CI from 1.02 to 21.17; $p=0.048$. The consumption of oral contraceptives obtained an ORa of 2.06; $p=0.042$ and having a family history of breast cancer an ORa of 2.12; $p=0.032$

Conclusions: First gestation in advanced maternal age is a risk factor for developing breast cancer, in addition, the intervening variables were relation consumption of oral contraceptives and family history of breast cancer.

Keywords: Primogestation, advanced maternal age, breast cancer.

ÍNDICE

I. Introducción	8
II. Plan de Investigación	13
2.1. Enunciado del problema:	13
2.2. Objetivos:	13
2.3. Hipótesis:	13
III. Material y método.	14
3.1. Población de estudio:	14
3.2. Muestra:	14
3.3. Diseño de Estudio:	16
3.4. Variables:	17
3.5. Definición Operacional:	18
3.6. Procedimiento y Técnicas:	19
3.7. Plan de análisis de casos:	20
3.8. Aspectos éticos:	21
IV. Resultados	22
V. Discusión	27
VI. Conclusiones.	31
VII. Recomendaciones.	32
VIII. Bibliografía.	33
IX. Anexos	38

I. Introducción

Alrededor del 15% de las neoplasias mamarias se produce previo a la cuarta década de existencia, particularmente durante la gestación, donde la frecuencia varía según el escenario continental. (1) Por ejemplo, en África, más del 25% de todas las neoplasias malignas mamarias se relacionan con la etapa del embarazo, particularmente en primigestas, pero en los Estados Unidos, la proporción de casos relacionados con el cáncer en el embarazo es de alrededor del 4%. Cuando la primogestación se produce en el segundo periodo de vida, la probabilidad de riesgo de sufrir cáncer mamario maligno se triplica. Además, gran porcentaje de estos cánceres se desarrollan en dos años antes de ser diagnosticada clínicamente. Asimismo, aquellos cánceres diagnosticados doce meses después de sucedido el parto se desarrolló a lo largo del embarazo. (2)

Hay factores de carácter reproductivo que impactan significativamente en el riesgo para cáncer del tejido mamario. La primogestación en edad materna juvenil se considera como protección elevada contra el cáncer mamario en etapa tardía. (3) Por el contrario, retrasar el primer nacimiento hasta después de los treinta y cinco años y acortar la duración de la etapa de lactancia materna aumenta la posibilidad del cáncer mamario. (4)

La herencia genética por parte de madre o padre es uno de los factores de riesgo, entre el 10% y el 15% de todos los cánceres maternos están relacionados. Los genes BRCA1 y BRCA2 son los más comúnmente asociados con la neoplasia maligna de mama. (5) La portadora de BRCA1 tiene una probabilidad del 80-85% de desarrollar cáncer de mama y del 62% de desarrollar neoplasia en ambos senos. Otro riesgo es un antecedente personal de cáncer de mama, que eleva la posibilidad de desarrollar cáncer de mama nuevamente en un área o seno diferente. La exposición a largo plazo a la progesterona y al estrógeno también lo eleva. La menarquia antes de los diez años aumenta este riesgo. Las mujeres que no tuvieron hijos y las que han tenido su primer hijo posterior a los treinta y cinco años de vida, presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer mamario. (6)

Los cánceres se clasifican en estadios. En primer lugar, se tiene al cáncer in situ, cuya frecuencia se sitúa entre el 10% y 30%. Además, tiene dos subtipos histopatológicos como el cáncer ductal in situ y el cáncer lobulillar in situ. En segundo lugar, se encuentra el cáncer invasivo, que tiene una prevalencia de entre el 70% y el 90%, con subtipos histopatológicos que incluyen el carcinoma infiltrante ductal, el carcinoma infiltrante lobulillar y los carcinomas tubulares de tipo infiltrante (7)

La edad materna avanzada se considera cuando la gestación ocurre a una edad superior a los treinta y cinco años de vida, la cual es considerada como un factor de riesgo alto en obstetricia por sus complicaciones maternas. (8) Dicha definición es utilizada desde 1958 por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, siendo corroborada en diversas publicaciones patrocinadas por dicha institución internacional.(9)

La ocurrencia de la primera gestación se asocia con un incremento de la división de las células mamarias, después del cual ocurre la diferenciación terminal de las células que conforman el tejido glandular. En la oncogénesis mamaria existen varios mecanismos que se activan comúnmente durante el embarazo, incluida la proliferación celular aumentada, la apoptosis celular disminuida, la expresión génica alterada y las modificaciones de la matriz extracelular, mecanismos que ocurren con más frecuencia en los embarazos a edades más avanzadas, contrario a los resultados que se obtienen a una edad temprana del embarazo. (10)

Monteiro D et al (2018) realizaron en Brasil un estudio que identificó ciertos factores de riesgo que se asoció al cáncer mamario. Este estudio de casos y controles se llevó a cabo entre el 2004 y diciembre de 2014 en un hospital materno de referencia en Río de Janeiro, se seleccionaron 21 casos y 42 controles. La edad materna avanzada durante la primera gestación fue 28,6% de las pacientes con cáncer de mama y 2,4% del grupo control estimándose un OR ajustado de 1.27 con su intervalo de confianza al 95% de 1.05 hasta 1.54 y una $p=0.02$. Además, el riesgo de cáncer de mama aumenta un 27% por cada

año adicional de edad de la madre en el primer embarazo ($p < 0.02$), Concluyeron la existencia de asociación de primiparidad en edad materna avanzada y bajo nivel de escolaridad se asociaron con el cáncer de mama. (11)

Kang EJ et al (2016), evaluaron la paridad como factor de riesgo relacionado con el cáncer mamario posparto en dos grupos de población. El Grupo I integrado por 1,384,551 puérperas y 317 con cáncer de mama (mujeres que habían dado a luz durante el período 2010-2012 y seguimiento de 1 año post parto). Para el Grupo II, fueron datos de las mujeres que dieron a luz en 2010 y tuvieron seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2013 de 3 años post parto. En el Grupo I, se halló riesgo para cáncer mamario en mujeres mayores de treinta y cinco años con un OR de 2,0 e intervalo de confianza 95 % de 1,57–2,56; $p = 0.01$, además se observó un riesgo más bajo en mujeres primíparas con un OR de 0,74 con IC 95 %, 0,59–0,93; $p = 0.02$. En el Grupo II, también la edad mayor de treinta y cinco años, y el parto por cesárea se asociaron con un alto riesgo de cáncer mamario, mientras que el estado de primípara se asoció con un bajo riesgo de cáncer mamario. En conclusión, la edad avanzada mayores de treinta y cinco años representó un factor de riesgo significativo para el cáncer mamario posterior al parto, y las mujeres primíparas presentan un menor riesgo para el desarrollo cáncer mamario posterior al parto. (12)

Surdyka JA. et al, realizado en Polonia en el año 2014, tuvo como finalidad evaluar la correlación entre algunos factores de riesgo y la neoplasia mamaria maligna. El método de casos y controles se utilizó en 8014 mujeres que se inscribieron en un programa para la detección de cáncer mamario. Además, la primogestación en edad materna avanzada caracterizó al 8,1% de mujeres con cáncer de mama y en el 6,6% de las mujeres que no tenían cáncer mamario estimándose un OR de 1.3 con un IC 95% de 0.6 hasta 2.9; con una p de 0.619. Según el estudio realizado, tener una primogestación en edad materna avanzada no constituye factor de riesgo para padecer de cáncer mamario. (13)

Alsaker M. et al, realizado en Noruega, en el año 2013, estudiaron los factores reproductivos que influyen en el cáncer mamario y su pronóstico. Se ejecutó

una investigación analítica en 16.970 mujeres con neoplasia mamaria maligna y sus correspondientes controles. El estudio analizó la relación entre la neoplasia mamaria maligna y la edad del primer parto. Según los informes, las mujeres en la cual su primer embarazo se produjo pasado los treinta y cinco años se enfrentan a un mayor riesgo de desarrollar el cáncer con un OR de 1.2 e IC 95% de 1.1 hasta 1.5; con una $p < 0,05$. (14)

Osorio N. et al, en su publicación realizada en Cuba en el año 2020, profundizaron los factores de riesgo que estuvieron asociados con el cáncer mamario. Fue una investigación de revisión bibliográfica, observacional y retrospectiva aplicada a veinticinco artículos desde septiembre de 2018 hasta enero de 2019. Se logró evidenciar que la obesidad, el tabaquismo, el alcoholismo, la raza, la edad, el sobrepeso, los antecedentes de enfermedades mamarias benignas, antecedentes de cáncer en la familia, la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, el consumo de hormonas de reemplazo o anticonceptivos orales, el tiempo de práctica de lactancia materna, la cantidad de hijos, la actividad física entre otros, estos son factores que elevan el riesgo para la ocurrencia del cáncer mamario, y su reconocimiento es fundamental para la detección temprana y la prevención. (15)

El presente estudio se llevó a cabo considerando que en el Perú entre las neoplasias malignas el cáncer de mama se ubica el primer lugar de frecuencia, reportándose en el 2020 la existencia de 69,849 nuevos casos representando el 18.5% del total de cánceres que afecta a la mujer peruana, registrándose en el mismo año 34,793 decesos por dicha neoplasia, situación preocupante porque dicha enfermedad detectada a tiempo resulta curable y que además tiene un gran impacto en el entorno familiar por su efecto devastador en la paciente desde el punto de vista físico, mental y social. El cáncer mamario es multifactorial, lo que motivó la búsqueda de ciertos factores maternos como es el caso de la primogestación en edad materna avanzada, la cual en las dos últimas décadas ha incrementado. (16)

En el Perú el Instituto Materno Perinatal informó que en el 2016 de un total de 21,983 de partos el 19,6% correspondieron a mujeres en edad materna avanzada es decir de treinta y cinco años a más, apreciándose que debido a los cambios globalizados en los componentes económicos, culturales y sociales, se registra una tendencia por parte de las mujeres a retrasar el embarazo a edades cada vez mayores incluso después de los treinta y cinco años de vida, convirtiéndose en un importante cambio en el patrón reproductivo que incrementa el riesgo de resultados adversos maternos. (17) Los resultados obtenidos en la presente investigación servirán para informar a aquellas mujeres que desean tener primogestación en edad materna avanzada sobre el riesgo de cáncer mamario y en aquellas que están llevando la gestación o en etapa puerperal realizar tamizajes exhaustivos de manera que se detecte oportunamente dichas neoplasias.

II. Plan de Investigación

2.1. Enunciado del problema:

¿Es la primogestación en edad materna avanzada un factor de riesgo de cáncer de mama en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019?

2.2. Objetivos:

2.2.1. Objetivo General:

Demostrar la primogestación en edad materna avanzada como factor de riesgo de cáncer de mama en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019.

2.2.2. Objetivo Específicos:

- Establecer la frecuencia de primogestación en edad materna avanzada en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
- Establecer la frecuencia de primogestación en edad materna avanzada en pacientes sin diagnóstico de cáncer de mama.
- Comparar las tasas porcentuales de primogestación en edad materna avanzada en ambos grupos de mujeres con y sin cáncer.
- En la asociación de la primogestación en edad materna avanzada con el cáncer de mama, establecer la participación como variables intervinientes: el antecedente familiar de cáncer de mama, consumo de anticonceptivos orales, obesidad, consumo crónico de tabaco y menarquia precoz.

2.3. Hipótesis:

- H_0 : La primogestación en edad materna avanzada no es factor de riesgo de cáncer mamario en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019.
- H_1 : La primogestación en edad materna avanzada es factor de riesgo de cáncer mamario en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019.

III. Material y método.

3.1. Población de estudio:

Fueron considerados 174 mujeres que se atendieron en los consultorios de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2007 al 2019.

Criterios de Inclusión: casos

- Mujeres con cáncer de mama, confirmado mediante estudios anatomopatológico.

Criterios de Inclusión: controles

- Mujeres sin cáncer de mama, descartado por mamografía u otro examen para el tamizaje para cáncer de mama.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con enfermedad neoplásica maligna concomitante.
- Mujeres con datos incompletos registrados en sus historias clínicas.

3.2. Muestra:

Unidad de análisis:

Se consideró la historia clínica de la mujer que fue seleccionada considerando los criterios de exclusión como inclusión.

Unidad de Muestreo:

Lo constituyó el historial clínico de la paciente considerada como unidad de análisis.

Tipo de Muestreo:

Probabilístico tanto para los casos como los controles, para lo cual se realizó un listado para cada grupo y posteriormente se sorteó mediante número aleatorios.

Tamaño Muestral:

En este estudio de casos y controles para calcular el tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística siguiente (18):

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Tamaño de muestra usado en la aplicación de la prueba χ^2 con su corrección de Yates χ_c^2 o el uso de la prueba exacta de Fisher:

$$m_1 = \frac{n_1}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\varphi)}{\varphi n_1 |P_1 - P_2|}} \right]^2; m_2 = \varphi m_1$$

Donde:

n_1 ó m_1 es la cantidad de casos en la muestra,

n_2 ó m_2 es cantidad de controles en la muestra,

φ es el razón de los controles por caso,

P_1 es la proporción de los casos expuestos,

P_2 es la proporción de los controles expuestos,

$\bar{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$ resulta ser un promedio ponderado

P_1 y P_2 se relacionan con el odds ratio del modo siguiente:

$$P_1 = \frac{OR P_2}{(1 - P_2) + OR P_2}, \quad P_2 = \frac{P_1}{OR(1 - P_1) + P_1}$$

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$ = Coeficiente de confiabilidad correspondiente al 95 %

$z_{1-\beta} = 1,2816$ = Coeficiente que se asocia considerando una potencia del 90 % para la prueba.

Método para calcular la muestra: (19)

USO DE EPIDAT 4.2

Datos:

Proporción de casos expuestos:	39,100%
Proporción de controles expuestos:	15,200%
Odds ratio a detectar:	3,582
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

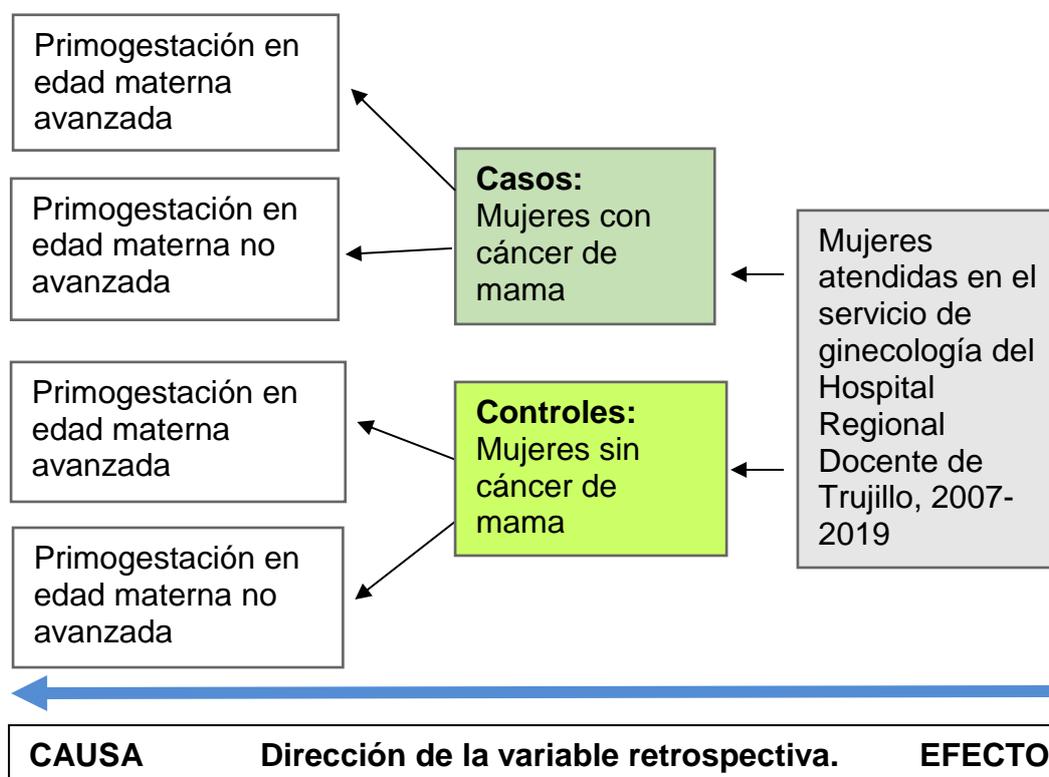
Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
90,0	58	116	174

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

3.3. Diseño de Estudio:

La investigación consiste con un diseño de carácter observacional, analítico, representado por el tipo de caso-control. (20,21)



3.4. Variables:

ENUNCIADO DE LA VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	REGISTRO
Primogestación en edad materna avanzada	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Primera gestación a partir de los 35 años	Si No
Cáncer de mama	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Diagnóstico de cáncer de mama confirmado por histopatología	Si No
Antecedente familiar de cáncer de mama	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Tener familiar directo con cáncer de mama	Si No
Uso de método anticonceptivo hormonal	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Uso de método anticonceptivo hormonal en los últimos cinco años	Si No
Menarquia precoz	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presentó menarquia antes de los diez años de vida	Si No
Obesidad	Cualitativa	Nominal Dicotómica	IMC > 30	Si No
Consumo crónico de tabaco	Cualitativa	Nominal Dicotómica	consumo de tabaco mínimo un cigarrillo diario en los últimos seis meses	Si No

3.5. Definición operacional

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Primogestación en edad materna avanzada (Variable independiente)	Se considera como una maternidad en edad avanzada, posteriormente a los 35 años, el cual se da por primera vez la gestación (22,23). Para este caso se consideró la formula obstétrica de las gestaciones registradas mediante historias clínicas perinatal base, en donde la primera gestación haya ocurrido posterior a los 35 años con parto satisfactorio.
Cáncer de mama (Variable dependiente)	Se considera como el aumento incontrolado de células, producto de una anomalía de muchos factores, que pueden basarse o no en la genética, donde el mecanismo de la apoptosis se halla suprimida. (24) El dato tendrá que ser confirmado con el estudio anatomopatológico correspondiente
Antecedente familiar de cáncer de mama	Presencia de cáncer de mama en un familiar en segundo grado de consanguinidad (25,26). El dato se obtendrá en los antecedentes registrados en la historia clínica perinatal base de la paciente.
Uso de método anticonceptivo hormonal	Se basa en el uso de productos que causa inhibición de la ovulación, que por lo tanto evita la fertilización y embarazo. (27) Se considera como uso el consumo de cualquier hormona elaborado a base de estrógenos y/o progesterona en los últimos cinco años, El dato se obtendrá de la historia clínica perinatal base.
Menarquia precoz	Ocurrencia de la primera menstruación en una fémina cuya edad es menor a los diez años (28). Este dato será obtenido a partir de la historia clínica
Obesidad	Es considerará como el acumulo exagerado de tejido adiposo, que para efectos del estudio se considerará un índice cuya masa corporal es similar o por encima a

treinta. (29) Dato descrito en la historia clínica y que es estimada en el momento que se descartó o se confirmó el cáncer mamario.

Consumo crónico de tabaco Es el consumo de por lo menos un cigarrillo diario en los últimos seis meses. (30) El dato se conseguirá en la parte de anamnesis del historial clínico.

3.6. Procedimiento y Técnicas:

La propuesta de aprobación e inscripción del proyecto fue entregada al presidente del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UPAO, junto con el documento de constancia del asesor. Luego de emitir una resolución aprobando el proyecto, se solicitó al director representante del Hospital Regional Docente de Trujillo para ayudar con el desarrollo de la investigación.

Al aprobarse las solicitudes, se analizaron todas las historias clínicas correspondientes del referido nosocomio, determinando al grupo perteneciente de casos o controles y prosiguiendo con la elaboración de un listado para tal fin, se consideró un seguimiento máximo de 10 años desde el parto hasta el momento que se diagnosticó o descartó el cáncer mamario.

Se completó el número que se requería en el tamaño de la muestra, para lo cual se aplicaron criterios de homogeneización con el fin de reducir los sesgos de selección como la paridad, en la cual tanto los casos como sus respectivos controles tuvieron la misma paridad. Asimismo, en la eliminación del sesgo de la temporalidad, se tomó en cuenta el mes de investigación del caso, abarcando el mismo criterio para los controles. Además, toda la data se incluyó en la ficha destinada para recolectar la información correspondiente. (Anexo 1)

Posteriormente, toda la información se depositó en las hojas correspondientes y se realizó el análisis respectivo.

3.7. Plan de análisis de casos:

El procesamiento de la base de datos se realizó de manera automática con el apoyo del software SPSS v. 25 (estadística inferencial) y del programa Microsoft Excel 2016 (estadística descriptiva).

Estadística Descriptiva:

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas cruzadas donde se registraron tanto frecuencias absolutas como las porcentuales aplicándose la comparación de los mismos.

Estadística Inferencial:

Se ha empleado χ^2 para variables cualitativas. Se llevo a cabo el análisis multivariado para lo cual se aplicó la regresión logística con el propósito de evaluar la independencia de las variables. Se consideró $p \leq 0.05$ como diferencia significativa.

Estadígrafos del estudio:

Para la evaluación de los resultados obtenidos se llevó a cabo el análisis bivariado del Odds ratio aplicando su correspondiente intervalo de confianza al 95%, para conocer el riesgo menor y mayor al generalizarse los resultados y la prueba Chi Cuadrado de Pearson, con la finalidad de poder diferenciar las frecuencias observadas y esperadas entre las variables nominales de tipo cualitativas. (21)

Para estimar el Odds ratio en esta población se usó:

$$OR = \frac{a/c}{b/d}$$

Intervalo de confianza aproximado para OR, Método de Woolf:

Se llevó a cabo una transformación logarítmica obteniéndose:

$$\ln(OR) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} e. e. (\ln(OR))$$

$$\text{donde } e. e. (\ln(OR)) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}. \text{ Ver Tabla N}^{\circ} 01.$$

Esquema de la inclusión de sujetos en el estudio de casos y controles en una tabla de 2 x 2.

	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
	a + c	b + d	n

3.8. Aspectos éticos:

El presente estudio fue autorizado por las autoridades correspondientes en cada escenario, tanto hospitalario como universitario, teniéndose en cuenta el diseño de casos y medidas de control, manteniéndose en secreto y anonimato los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados.(31) Asimismo se tomó en cuenta la normatividad de la declaratoria de Helsinki II específicamente los Numerales: 21 y 24.(32) y el artículo 25 de la Ley General de Salud (33). No se solicitó consentimiento informado a los pacientes, ya que los datos se obtuvieron de los registros de historias clínicas de del Hospital Regional Docente de Trujillo. Asimismo, se solicitó la aprobación del comité de Bioética en investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

IV. Resultados

El presente estudio se ejecutó en base a la selección de 174 historias clínicas de pacientes adultos que fueron atendidos de forma ambulatoria, en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2007 al 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, las 174 historias clínicas, se dividieron en 58 casos y 116 controles.

En la Tabla 1 se evaluó la asociación de las variables intervinientes con el cáncer de mama. La edad promedio de las mujeres con cáncer mamario fue 40.0 ± 7.1 años y de las mujeres sin dicho cáncer fue 38.8 ± 6.5 años sin diferencias estadísticas al estimar una $p=0.260$. El antecedente familiar de cáncer mamario estuvo presente en el 63.8% de mujeres con cáncer mamario y 45.7% de aquellas que no presentaron el mencionado cáncer, estimándose un OR crudo de 2.1 interpretándose que el mencionado antecedente familiar incrementa en 110% o 1,1 veces más el riesgo de cáncer mamario, cuyo resultado fue significativo al tener una p de 0.024. Otra variable interviniente fue el consumo de anticonceptivos orales que caracterizó al 44.8% de mujeres con cáncer mamario y 27.6% de mujeres sin cáncer mamario con un OR crudo de 2.1 con una p de 0.023, interpretándose que el consumo de anticonceptivo oral aumenta en 1,1 o 110% veces más el riesgo de cáncer mamario comparado con las que no consumieron anticonceptivos orales.

La obesidad estuvo presente en el 44.8% de mujeres con cáncer mamario y 58.6% de mujeres sin dicho cáncer, no encontrándose diferencias estadísticas al obtenerse una p de 0,085 por tanto el resultado del Odds ratio puede ser motivo de la casualidad, descartándose dicha asociación.

En cuanto al consumo de crónico del tabaco estuvo presente en el 17.2% de las mujeres con cáncer mamario y en el 16.4% de mujeres que no tuvieron cáncer mamario no hallándose diferencias estadísticamente significativas al estimarse una p de 0.886, por tanto, se descartó que el mencionado consumo tabáquico sea un factor de riesgo para neoplasia maligna de mama.

La última variable interviniente analizada fue la menarquia precoz la cual estuvo presente en el 56.9% de las mujeres con cáncer mamario y el 43.1% de mujeres sin el mencionado cáncer, obteniéndose una p de 0.086, por tanto, la menarquia precoz no representa factor de riesgo para cáncer mamario.

Al analizar la Tabla 2 se aprecia que el tener una primogestación en edad materna avanzada caracterizó al 31% de las mujeres con cáncer de mama y 17.2% de mujeres que no presentaron cáncer de mama, siendo significativa las diferencias estadísticas tras aplicar la estadística del Chí cuadrado se obtuvo un valor de 4,31 con una p de 0.038, el OR crudo obtenido fue 2.16 interpretándose que aquellas mujeres que tuvieron la primogestación a una edad materna avanzada tuvieron 116% más riesgo de tener cáncer mamario que aquellas mujeres cuya primogestación no fue en edad materna avanzada.

En la tabla 3 se llevó a cabo la técnica de Regresión Logística o estadística de tipo multivariante que ayudó a estimar la relación que pueda existir entre las variables dependientes dicotómicas con la variable independiente e intervinientes. En este análisis las variables primogestación en edad materna avanzada, antecedente familiar de cáncer de mama y el consumo de anticonceptivos orales mantuvieron su independencia en el desarrollo del cáncer mamario. Los Odds Ratio ajustados (ORa) obtenidos fueron 2,12 con una p de 0,032 para antecedente familiar de cáncer de mama, un ORa de 2,06 con una p de 0,042 para consumo de anticonceptivos orales y un ORa de 4,64 con una p de 0,048 para la primogestación en edad materna avanzada.

Tabla 1

VARIABLES INTERVINIENTES ASOCIADAS A CÁNCER DE MAMA MATERNA EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO, 2007-2019

Variables intervinientes	Cáncer de mama				Valor p	Odds ratio IC95%	
	SI		No				
	(n=58)	%	(n=116)	%			
Edad promedio materno		40.0	± 7.1	38.8	± 6.5	0.260	No aplica
Antecedente familiar de cáncer de mama:	Si	37	63.8%	53	45.7%	0.024	2.1(1.1-4.0)
	No	21	36.2%	63	54.3%		
Consumo de anticonceptivos orales	Si	26	44.8%	32	27.6%	0.023	2.1(1.1-4.1)
	No	32	55.2%	84	72.4%		
Obesidad	Si	26	44.8%	68	58.6%	0.085	0.6(0.3-1.1)
	No	32	55.2%	48	41.4%		
Consumo crónico de tabaco	Si	10	17.2%	19	16.4%	0.886	1.1(0.5-2.5)
	No	48	82.8%	97	83.6%		
Menarquia precoz	Si	33	56.9%	50	43.1%	0.086	1.7(0.9-3.3)
	No	25	43.1%	66	56.9%		

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2007- 2019.

Tabla 2

La primogestación en edad materna avanzada como factor de riesgo de cáncer de mama en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019

Primogestación en edad materna avanzada	Cáncer de mama				ORc (IC 95%)	p
	Si		No			
	Frecuencia (n=58)	%	Frecuencia (n=116)	%		
Si	18	31.0%	20	17.2%	2.16 (1.04 – 4.51)	0.038
No	40	69.0%	96	82.8%		

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2007 - 2019.

ORc: ODD RATIO CRUDO

$X^2 = 4,310$

Tabla 3

Primogestación en edad materna avanzada ajustado por variables intervinientes como factor de riesgo de cáncer de mama en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2007-2019

Variables intervinientes	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	Inferior	Superior
Edad promedio materno	0,047	0,048	0,964	1	0,326	0,95	0,87	1,05	
Antecedente Familiar de Cáncer de mama	0,751	0,350	4,605	1	0,032	2,12	1,07	4,21	
Consumo de anticonceptivos orales	0,720	0,354	4,140	1	0,042	2,06	1,03	4,11	
Obesidad	-0,576	0,352	2,670	1	0,102	0,56	0,28	1,12	
Consumo crónico de tabaco	-0,024	0,461	0,003	1	0,958	0,98	0,40	2,41	
Menarquia precoz	0,416	0,344	1,457	1	0,227	1,52	0,77	2,98	
Primogestación en edad materna avanzada	1,534	0,775	3,924	1	0,048	4,64	1,02	21,17	

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2007 - 2019.

V. Discusión

En la Región La Libertad después del cáncer de útero, la neoplasia mamaria maligna ocupa el segundo lugar en prevalencia. Según el Ministerio de Salud a pesar del aumento del uso de tecnología y equipos para la detección del cáncer materno a nivel nacional, la cobertura y la calidad de la atención en mujeres de 50 a 64 años siguen siendo bajas y por lo tanto los casos de cáncer de mama se diagnostican en etapas avanzadas con pobre sobrevida. (34) En un estudio nacional realizado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática en el 2019, acerca del uso de mamografía, reportó que sólo el 17.4% de mujeres entre 40 y 59 años de edad, procedieron a realizarse la mamografía en los últimos 2 años, para la detección de anomalías que puedan indicar cáncer mamario, siendo mayor su uso en las residentes de la zona urbana con 20.3% comparada al área rural que fue 4.4% (35). Observándose ligero incremento de la tendencia del uso de la mamografía al comparar con el 2017 donde su uso fue 15.9%, demostrando así una tendencia creciente del uso de la mamografía, aunque sigue siendo muy baja. (36)

En este estudio al describir la asociación de las diversas variables intervinientes con el cáncer de mama; se halló que el promedio de la edad materna, la obesidad, el consumo crónico de tabaco y la menarquia precoz no se relacionaron con la neoplasia maligna de mama ($p > 0.05$). En cambio, el tener antecedente familiar con el cáncer de mama y haber consumido anticonceptivos orales incrementó para cada variable en un 110% la posibilidad de desarrollar cáncer mamario, tras estimarse una $p = 0.024$ y $p = 0.023$ respectivamente.

Hay estudios que evaluaron simultáneamente diversas variables con el cáncer mamario, en la cual algunos coinciden y otros descartan la relación. El estudio de Moncada-Madrazo M, et al. halló que la obesidad se relacionó con el cáncer mamario con una $p = 0,006$, mientras que el consumo crónico de tabaco y el uso de métodos anticonceptivos orales no se relacionaron con el cáncer mamario al obtenerse una $p = 0.87$ y $p = 0.99$ respectivamente (37). El estudio en Perú publicado por Hilazaca A. reportó que la obesidad con una $p = 0.27$ y la edad al

momento de la detección del cáncer no se relacionaron con el cáncer mamario con una $p=0,16$; mientras que el uso de anticonceptivos orales si existió relación con el mencionado cáncer al tener una $p=0.00$ (38).

Otros estudios que corroboraron el hallazgo en la presente investigación, está el de Osorio N. et al, quienes afirmaron que tanto el uso de anticonceptivos orales y el antecedente familiar de cáncer de mama incrementa el desarrollo del cáncer mamario al estimarse una $p<0.05$ (15). También Nindrea RD et al, reportaron que el uso de anticonceptivos orales obtuvo un OR de 1,27; $p=0.007$ y el antecedente familiar de cáncer de mama con un OR de 2,53; $p=0.03$, se asociaron al cáncer mamario. (39). Un estudio en el ámbito nacional realizado por Hilazaca A. informó que el uso de anticonceptivos estuvo relacionado con el cáncer de mama al describir un ORa de 8.09 y una p de 0.000 (38). Sin embargo Moncada-Madrado M, et al, no halló dicha relación al estimar una $p=0,99$.(37)

En el caso de los anticonceptivos orales su relación con el cáncer de mama va a depender con la duración, la dosis, el patrón de uso, el tipo de anticonceptivo oral y la edad en que se inició su uso. En cuanto al cáncer hereditario este depende del historial de cáncer y grado de parentesco de los familiares de las primíparas, siendo la posibilidad mayor cuando hay el antecedente en los familiares de primer grado en comparación con los de tercer grado. Debido a la herencia autosómica dominante del cáncer de mama hay una estrecha relación con las mutaciones genéticas heredadas como BRCA1 y BRCA2, que representan el 30-50% de las mutaciones conocidas que causan cáncer de mama. (40)

En la presente investigación tras analizar los resultados de la asociación de la primogestación en edad materna avanzada con el cáncer mamario se interpretó que el tener primogestación en edad materna avanzada eleva el 2.16 veces más la posibilidad de tener cáncer mamario comparado con las que tuvieron primogestación en edad materna no avanzada obteniéndose una p de 0.038.

Tras realizar comparación con estudios previos se encontró similitud con los estudios publicados por Monteiro D et al describió un OR de 1.27; $p=0.02$ (11), por su parte Kang EJ et al halló un OR de 2 con una $p=0.01$ (12) y Alsaker M. et al con un OR de 1.2 con una $p<0.05$ (14), todos ellos describieron que la primogestación en edad materna avanzada representa factor de riesgo para la neoplasia maligna de mama. En cambio, se hallaron publicaciones que descartaron dicho riesgo como el de Surdyka JA. et al, tras encontrar un OR de 1.3 pero sin diferencias estadísticas al obtener una $p=0.619$. (13)

Estas diferencias de resultados de los estudios previos se justificarían por un sesgo de selección de los casos; debido que al incluir en la investigación un mayor número de casos de primogestaciones en edad materna avanzada con edades más extremas habrá mayor asociación con el cáncer de mama, tal como lo propuso Monteiro D et al, al señalar que el riesgo de cáncer de mama aumenta un 27% por cada año adicional de edad de la madre en el primer embarazo ($p<0.02$), por tanto, a mayor edad en la que ocurre la primogestación aumenta la posibilidad de cáncer mamario. (11)

Es importante señalar que el primer embarazo se asocia con una elevada multiplicación celular mamaria seguida por una diferenciación terminal del tejido glandular. Entre los mecanismos de la oncogénesis mamaria se describe la proliferación celular aumentada, la apoptosis celular disminuida, la expresión génica alterada y las modificaciones de la matriz extracelular es más alta y frecuente en las mujeres cuya gestación ocurren en una edad materna avanzada comparada con embarazos a edades más jóvenes o tempranas. (10)

Tras aplicar la regresión logística se confirmó la independencia de riesgo de la primiparidad en edad materna avanzada como factor de riesgo para cáncer de mama al conseguirse un ORa=4.64 y una $p=0.048$. En cuanto a las variables intervinientes como es el antecedente familiar de cáncer de mama y consumo de anticonceptivos orales obtuvieron una $p=0.032$ y $p=0.042$ respectivamente se relacionaron también con el carcinoma mamario, confirmándose así los resultados discutidos en la tabla 1 y 2.

Finalmente, el estudio presentó diversas limitaciones, como demarcación unicéntrica, además para la muestra sólo se pudo obtener las historias clínicas a partir del año 2007, con detalles deficientes que no permitieron determinar hallazgos más precisos. Al momento de realizar la recolección de datos se encontraron historias clínicas con datos incompletos y algunos casos la información no estaba clara por lo que se tuvieron que excluir. Además, algunas historias señalaban la indicación de mamografías no hallándose la descripción del resultado, sólo el diagnóstico, puesto que algunos pacientes lo realizaron de manera particular y no entregaron los resultados para incluirla en el historial clínico. También se hallaron historias clínicas que no tuvieron diagnóstico definitivo por ser referidas al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

En cuanto a las referencias son pocos los estudios recientes que discriminan específicamente la asociación entre la primiparidad en edad materna avanzada y el cáncer mamario, incluso algunos no señalan el tiempo de seguimiento. Debido a dicha escases de investigaciones, se ha considerado la inclusión de algunos artículos que definen como edad materna avanzada a la mujer que inicia su gestación a una edad mayor a los treinta años, teniendo en cuenta que a partir de esa edad se incrementa el riesgo de cáncer mamario.

VI. Conclusiones.

1. La primogestación en edad materna avanzada es factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en la población estudiada con una $p=0.038$.
2. La frecuencia de primogestación avanzada en mujeres con cáncer mamario fue 31% y en mujeres sin cáncer mamario alcanzó el 17.2%.
3. Con el análisis multivariado se encontró que tanto el antecedente familiar de cáncer mamario y el uso de anticonceptivos orales se asociaron estadísticamente con el desarrollo de cáncer mamario.

VII. Recomendaciones.

1. Realizar un estudio con una muestra poblacional más grande, multicéntrico, prospectivo de las pacientes con primogestación en edad avanzada, que incluya el tiempo de seguimiento antes del diagnóstico de cáncer mamario.
2. Realizar un abordaje más completo de los factores de riesgo de cáncer mamario, que incluya factores medioambientales, sociales y neoplasias benignas.
3. Se sugiere contar con un registro de información más eficiente y completo inherente a las historias clínicas, como soporte para futuras investigaciones sobre el tema.

VIII. Bibliografía

1. Ministerio de Salud de Chile. Guías clínicas AUGE cáncer de mama [Internet]. Santiago; 2015. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
2. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM. Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016;2(10):1295–302. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/oncology/articlepdf/2524829/doi160024.pdf>
3. Wallace TR, Tarullo SE, Crump LS, Lyons TR. Studies of postpartum mammary gland involution reveal novel pro-metastatic mechanisms. *HHS Public Access*. 2019;5.
4. González LY, Vargas FS, Muñoz JS, Ramírez J, Saldarriaga W. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016;67(1):36–49.
5. Sibio A Di, Abriata G, Buffa R, Viniegra M, Forman D, Sierra M. Etiology of breast cancer (C50) in Central and South America. *Lyon Int Agency Res Cancer* [Internet]. 2016;1–13. Available from: https://gco.iarc.fr/includes/CSA_Chapter_4-8_Breast.pdf
6. Fernández Á, Reigosa A. Cáncer de mama hereditario. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2016;14(1):52–60. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3757/375746275008.pdf>
7. Sociedad Argentina de Mastología. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Programa Nac Consensos Inter-Sociedades [Internet]. 2016;1–23. Available from: <https://www.samas.org.ar/archivos/consfacpron.pdf>
8. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of pregnancy in women of advanced maternal age: Improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2021;13:751–9.
9. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and

- prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(1):1–33.
10. Slepicka PF, Cyrill SL, dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends Mol Med.* 2019;25(10):866–81.
 11. Monteiro DLM, Nunes CL, Rodrigues NCP, Antunes CA, Almeida EM, Barmpas DBS, et al. Factors associated with gestational breast cancer: Case-control study. *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(6):2361–9.
 12. Kang EJ, Seo JH, Kim LY, Park GU, Oh MJ, Park PJ, et al. Pregnancy-Associated risk factors of postpartum breast cancer in Korea: A nationwide health insurance database study. *PLoS One.* 2016;11(12):1–12.
 13. Surdyka JA, Surdyka D, Stanisławek A, Starosławska E, Patyra KI. Selected breast cancer risk factors and early detection of the neoplasm in women from Lublin region attending screening program in St . John ’ s Cancer Center , years 2005 – 2006. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(4):792–8.
 14. Alsaker MDK, Opdahl S, Romundstad P I R, Vatten LJ. Association of time since last birth , age at first birth and parity with breast cancer survival among parous women : A register-based study from Norway. *Int J Cancer* [Internet]. 2013;181(132):174–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.27593>
 15. Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2020;36(2):1–13. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v36n2/1561-3038-mgi-36-02-e1147.pdf>
 16. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC). *Globocan 2020* [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
 17. Ayala F, Guevara E, Rodriguez MA, Ayala R, Quiñones LA, Luna A, et al. Edad materna avanzada y morbilidad obstétrica. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2016;5(2):9–15.
 18. Madrid UCI de. Estudios de casos y controles [Internet]. *Bioestadística.* 2016. p. 76–89. Available from: <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/amalonso/esp/bstat->

tema6.pdf

19. Machin D, Campbell MJ, Fayers PM, Pinol APY. Sample size tables for clinical studies. 2^a ed [Internet]. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990228\)18:4%3C494::AID-SIM56%3E3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19990228)18:4%3C494::AID-SIM56%3E3.0.CO;2-T)
20. Soto A, Cvetkovic-Vega A. Case - control studies. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2020;20(1):138–43. Available from: http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n1/en_2308-0531-rfmh-20-01-138.pdf
21. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Rev Clínica Las Condes [Internet]. 2019;30(1):36–49. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300057>
22. Macías HLG, Hernández A, Iglesias J, Bernárdez I, Braverman A. Edad materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. Acta Médica Grup Ángeles [Internet]. 2018;16(2):125–32. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v16n2/1870-7203-amga-16-02-125.pdf>
23. Ospina JM, Manrique FG, Herrera GM. Gestación y parto en mujeres con edad materna avanzada en Tunja, Colombia. 2011-2015. Rev Fac Med [Internet]. 2018;66(1):9–12. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n1/0120-0011-rfmun-66-01-00009.pdf>
24. Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. Med Leg Costa Rica Edición Virtual [Internet]. 2018;35(1). Available from: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-44.pdf>
25. Melendi SE, Chaparro RM, Damián LÁ, Gutiérrez L, Calandrelli M, Mores N, et al. Antecedentes familiares de cáncer de mama y colorrectal en una cohorte de población general en dos ciudades de Argentina. Rev Argent Salud Pública [Internet]. 2019;10(39):19–24. Available from: <https://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen39/19-24.pdf>
26. Organización Mundial de la Salud. Prevención: Factores de riesgo y prevención del cáncer de mama [Internet]. 2015. p. 12. Available from:

- <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/prevencion-factores-riesgo.pdf>
27. López M, Pesci A, García I, Guida V, Fernandes A, Blach R. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. Rev Venez Oncol [Internet]. 2017;29(2). Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/264/280>
 28. Martínez-Aedo MJ, Godoy E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. Protoc diagn ter pediater [Internet]. 2019;1:239–52. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_pubertadp.pdf
 29. López I, Casado PR, Santos RS, Méndez O, Estrada R, Guzmán AJ. Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina. Rev Arch Med Camagüey [Internet]. 2019;23(5):563–72. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v23n5/1025-0255-amc-23-05-563.pdf>
 30. Roco Á, Cerda B, Cayún JP, Lavanderos A, Rubilar JC, Cerro R, et al. Farmacogenética , tabaco, alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2018;89(4):432–40. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v89n4/0370-4106-rcp-00709.pdf>
 31. Antomás J, Del Barrio SH. Confidencialidad e historia clínica . Consideraciones ético-legales. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2011;34(1):73–82. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v34n1/revision2.pdf>
 32. Universidad de Navarra. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 p. 1–7. Available from: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1>
 33. Ministerio de Salud del Perú. Ley N° 26842 - Ley General de Salud [Internet]. 1997 p. 27. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/leyn26842.pdf>
 34. Ministerio de Salud del Perú. Plan nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017 - 2021 [Internet]. 2017. p. 36. Available

- from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
35. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2019 [Internet]. 2019. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1734/cap01.pdf
 36. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Programa de prevención y control del Cáncer [Internet]. 2017. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1526/cap02.pdf
 37. Moncada M, Aranda A, Isojo R, Issa ME, Elizondo C, Ramos Á, et al. Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88(3):131–8.
 38. Hilazaca AE. Factores de riesgo asociados a cáncer de mama en pacientes atendidas en el servicio de ginecología del Hospital IV Augusto Hernández Mendoza de Ica en el año 2018 [Internet]. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2019. Available from: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12773/12127/UPhimuma.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 39. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(12):3201–6.
 40. Liu L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11:1–12.

IX. Anexos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

LA PRIMOGESTACIÓN EN EDAD MATERNA AVANZADA COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de Historia clínica: _____

1.2. Edad.....años

1.3 Antecedente Familiar de Cáncer de mama SI () NO ()

1.4. Consumo de anticonceptivos orales SI () NO ()

1.5. Obesidad SI () NO ()

1.6. Consumo crónico de tabaco SI () NO ()

1.7. Menarquia precoz SI () NO ()

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Primogestación en edad materna Avanzada SI () NO ()

Edad cuando ocurrió la primera gestación:.....

III: VARIABLE DEPENDIENTE:

Cáncer de mama SI () NO ()