

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN FARMACIA



# ¿PUEDE EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A BAJA DOSIS INFLUIR EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA?

Autoras: **Paula CICUÉNDEZ BRASAL**  
**Isabel EZQUERRA LÁZARO**

Tutora: **Lucía CEA SORIANO**  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Curso Académico 2016/2017  
Convocatoria de febrero

## **ÍNDICE:**

<b>1. ABSTRACT/RESUMEN</b>	<b>Págs. 3-4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>Págs.5-6</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>Págs. 7-11</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>Págs. 11-13</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>Págs. 13-17</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>Pág. 17</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>Págs. 18-20</b>
<b>8. ANEXOS</b>	

## 1. RESUMEN/ ABSTRACT

**Introducción:** A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y la segunda causa de mortalidad en mujeres. Estudios previos han demostrado una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) a baja dosis, lo cual abre nuevos interrogantes para el cáncer de mama.

**Objetivos:** Los objetivos de interés del presente estudio, incluyen la descripción de una cohorte de mujeres que inician el tratamiento con AAS a baja dosis y su cohorte de comparación y calcular la tasa de incidencia en ambas cohortes e identificar los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes retrospectivas, identificando una cohorte de mujeres de entre 40 y 84 años que iniciaban un tratamiento con AAS a baja dosis y otra de comparación que no usaba AAS usando la base de datos de atención primaria del Reino Unido THIN. Se realizó un seguimiento al primer diagnóstico de cáncer de mama y se calculó la tasa de incidencia y el Hazard ratio (HR) de cáncer de mama asociado a factores de riesgo por medio de una regresión de COX ajustando por principales confusores.

**Resultados:** La media de edad de ambas cohortes fue de 65,2 años. La tasa de incidencia de cáncer de mama fue de 3,22 (IC 95%: 3,06-3,39) y 4,90 (IC 95%: 4,70-5,11) casos por 1.000 mujeres-año en la cohorte de AAS y en la de comparación resultando en un HR ajustado de 0,65 (IC 95%: 0,61-0,70). Entre otros factores predictores destacan la historia familiar de cáncer de mama (1,64 (IC 95%: 1,27-2,11)), las edades comprendidas entre 70-74 años (1,27 (IC 95%: 1,16-1,39)) y el uso de terapia hormonal sustitutiva (1,49 (IC 95%: 1,35-1,64)).

**Conclusiones:** Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de AAS y la disminución de desarrollar cáncer de mama.

**Palabras clave:** cáncer de mama, predictores, aspirina, epidemiología, incidencia.

**Background:** Breast cancer is the most frequent tumour among women and the second cause of death. Prior studies have shown that the use of low-dose aspirin can reduce the risk of colorectal cancer development and therefore this reduction could also affect to breast cancer onset.

**Objectives:** To describe the characteristics of a cohort of women initiating low-dose ASA as well as its comparison cohort; to calculate the incidence rate of breast cancer in both cohorts and to identify risk factors associated with breast cancer.

**Methods:** Two cohorts aged 40 and 84 years old from 2000-2011 were identified, new users of low dose ASA and an individual matching cohort using data from THIN database. Cohorts were followed up to identify incident cases of breast cancer. Incidence rates (IRs) with 95% confidence intervals (CIs) of breast cancer were calculated by each cohort. A COX regression analysis was performed to study principal risk factors.

**Results:** Mean age of both study cohorts was 65.2 years. IRs (95% CI) per 1,000 person-years for breast cancer in the low dose ASA cohort was (95% CI: 3.06-3.39) and 4.90 (95% CI: 4.70-5.11) in the comparison one. After adjusting for major confounders, the hazard ratio of breast cancer associated with low dose ASA was 0.65 (95% CI: 0.61-0.70). The HR of breast cancer for established risk factors were as follows: 1.64 (95% CI: 1.27-2.11) for family history of breast cancer and (1.49 (95% CI: 1.35-1.64)) associated to HRT.

**Conclusion:** Women initiating low dose ASA treatment showed a statistically significant protective effect against breast cancer onset.

**Key words:** breast cancer, risk, aspirin, epidemiology, incidence.

## **2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

A escala mundial, el cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y la segunda causa de mortalidad en mujeres, por detrás del cáncer de pulmón. Su frecuencia, está aumentando en los países en vías de desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales. No obstante, los avances en el diagnóstico y en la caracterización de la enfermedad junto con la aparición de nuevos tratamientos sistémicos, han permitido aumentar la supervivencia de las pacientes y mejorar su calidad de vida<sup>1</sup>.

En 2012, se estima que se diagnosticaron aproximadamente 1,7 millones de nuevos casos en todo el mundo (el 25% del total de cánceres) y se calcula que murieron alrededor de 522.000 mujeres a causa de esta enfermedad<sup>2</sup>. La incidencia varía en función del país; se estima que en España a lo largo del año 2014 se diagnosticaron 26.354 casos nuevos de cáncer de mama. Esto supone una tasa ajustada a la población europea de 85 por cada 100.000 mujeres. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida<sup>3,4</sup>.

Entre los factores predictores asociados de forma positiva con el desarrollo de cáncer de mama destacan: el sexo femenino, la edad avanzada, la obesidad y sobrepeso, la menarquía antes de los 12 años, la menopausia después de los 55 años, el uso de terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales, mujeres nulíparas o primíparas tras los 35 años de edad, antecedentes familiares de cáncer de mama -especialmente el número de familiares de primer grado afectados-, el consumo de alcohol, un elevado consumo de grasa en la dieta, el sedentarismo y determinadas mutaciones en de los genes BRCA1, BRCA, p53<sup>5,6</sup>.

Los síntomas del cáncer de mama pueden incluir un bulto en la mama, un cambio de tamaño o forma de la mama, y/o secreciones del pezón. El autoexamen a partir de los 20 años y la mamografía a partir de los 40, pueden ayudar a diagnosticar el cáncer de mama de forma temprana, es decir, cuando las posibilidades de tratamiento y cura son más favorables. Un posible tratamiento es la cirugía, siendo las opciones más frecuentes la lumpectomía o una mastectomía. Otros tratamientos incluyen radioterapia,

quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida. Esta última emplea sustancias que atacan las células cancerígenas sin dañar las células normales<sup>7</sup>.

El ácido acetilsalicílico (AAS) pertenece al grupo de fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sin embargo, es ampliamente utilizado, a baja dosis, para el tratamiento de prevención secundaria de patología cardiovascular.<sup>8</sup>

La US PreventiveServiceTaskForce recomienda el AAS como “prevención del cáncer colorrectal en personas de entre 50 y 59 años si su esperanza de vida es mayor a 10 años. En esta línea, se ha observado un efecto acumulativo que requiere de una duración respuesta de al menos 6 meses. Entre los mecanismos de acción propuestos destaca como la AAS interfiere en el desarrollo precoz de adenomas en la mucosa intestinal.<sup>9</sup>

Tras estas evidencias en la disminución del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes tratados con AAS a baja dosis, el presente estudio tiene como objetivo evaluar si la incidencia de cáncer de mama podría verse disminuida en mujeres que comienzan la terapia de AAS a baja dosis, con el fin de examinar si el papel protector de la aspirina se ve reflejado también en este cáncer, el cual sigue siendo el más prevalente en mujeres.

Los objetivos de interés del presente estudio fueron los siguientes:

- Describir las características en términos de datos demográficos, comorbilidades, uso de medicamentos de una cohorte de mujeres que inician el tratamiento con AAS a baja dosis y una cohorte de comparación libre de AAS.
- Calcular la tasa de incidencia global de desarrollo cáncer de mama en ambas cohortes y estratificado por rangos de edad.
- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama en ambas poblaciones de estudio.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. Diseño de estudio**

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivas. Para ello, se identificaron dos cohortes: una que incluía mujeres que iniciaban el tratamiento con AAS a baja dosis y otra de comparación que constaba de mujeres que no usaban AAS. En ambas cohortes, se realizó un seguimiento a la aparición del primer diagnóstico de cáncer de mama.

#### **2. Fuente de datos**

Para el presente estudio, se utilizó como fuente de información la base de datos de atención primaria The Health Improvement Network (THIN) que pertenece al Reino Unido. THIN es una base de datos de atención primaria informatizada en la que colaboran médicos de atención primaria que registran de forma sistemática datos de más de 5 millones de pacientes activos procedentes de distintos centros de atención primaria en Reino Unido. La base de datos es representativa de la población de este país en cuanto a edad, sexo y distribución geográfica, y ha sido validada para su uso en estudios fármaco-epidemiológicos y epidemiológicos en múltiples ocasiones<sup>10, 11</sup>. Los historiales médicos incluidos en la base de datos están completamente anonimizados e incluyen factores demográficos y de estilo de vida de los pacientes, derivaciones a especialistas, hospitalizaciones, resultados de test de laboratorio, diagnósticos y prescripciones, además de otra información que los médicos de cabecera pueden redactar en una sección de texto libre. Para codificar los diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, los médicos de atención primaria usan los diccionarios “READ”, empleados en el sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS: National Health System) y clasificados en base a una jerarquía con cuatro términos alfanuméricos; y el “Gemstrip”, diccionario de fármacos donde aparecen todas las especialidades farmacéuticas incluyendo posología, dosis y duración.<sup>12</sup>

### **3. Identificación de la cohorte de AAS**

Se seleccionó a todas las mujeres incluidas en la base de datos con una edad comprendida entre los 40 y 84 años a lo largo del periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2009. Como criterio de inclusión y para asegurar la calidad de la información, las participantes debían haber estado en seguimiento (adscritas) con su médico de cabecera al menos dos años y debían tener al menos tres años de historial de recetas. Toda mujer que, pese a cumplir los criterios de inclusión, presentara antes de iniciar al estudio alguno de las siguientes condiciones que se muestran a continuación, fue excluida del estudio: un diagnóstico previo de cáncer, consumo de AAS o edad superior a 84 años.

Todas las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión anteriormente mencionados fueron seguidas hasta la aparición de cualquiera de los eventos presentados a continuación, parando en el primero que apareciese: detección de cáncer de mama, edad de 90 años, muerte, final del periodo de estudio (Diciembre de 2009), cambio de médico, fecha final de baja del centro de salud.

Durante este seguimiento se identificaron un total de 80628 mujeres que recibieron por primera vez el tratamiento de AAS a baja dosis, considerándose la cohorte de usuarias de AAS a baja dosis. La fecha de inicio de tratamiento con AAS se consideró la fecha de comienzo de seguimiento del cáncer de mama.

#### **3.4. Identificación de la cohorte de comparación**

De la misma población de estudio de la que se identificaron aquellas mujeres que recibieron su primera prescripción de AAS a baja dosis durante el seguimiento, se seleccionó una población que no había recibido dicho fármaco. Con el fin de conseguir cohortes homogéneas y comparables, se emparejó a cada mujer que recibió al menos una receta durante el seguimiento (cohorte de AAS) con otra mujer que no hubiera sido tratada a la fecha de aspirina, de la misma edad y con el mismo número de visitas al médico de atención primaria en el año previo a la fecha de la primera receta de aspirina.

Esta cohorte estuvo compuesta por 80.628 mujeres.



La fecha de emparejamiento se consideró la fecha de comienzo de seguimiento del cáncer de mama (que coincide con la fecha de prescripción de AAS en la cohorte de usuarias).

### **3.5. Seguimiento cáncer de mama**

Se realizó un seguimiento a desarrollo de cáncer de mama para ambas cohortes, por medio de búsquedas automatizadas usando un listado de códigos diagnósticos READ indicativos de cáncer de mama. Dado que durante el seguimiento algunas mujeres han podido cambiar de médico o el centro de salud adscrito ha podido darse de baja de participar con la base de datos THIN, el número final de ambas cohortes a seguimiento de cáncer de mama fue de 80.628 en la cohorte de AAS y 80.070 en la cohorte de comparación.

Todas las mujeres incluidas en la cohorte de tratadas con AAS a baja dosis y en su cohorte de comparación, fueron seguidas hasta la aparición de uno de los siguientes criterios de censura, parando por el primero registrado: aparición de registro de diagnóstico de cáncer de mama, 90 años, muerte o fin del periodo de estudio (31 de diciembre de 2011).

### **3.6. Variables de ambas poblaciones**

A continuación se exponen las características que se tuvieron en cuenta para realizar nuestro estudio. Para la recogida de todas las variables, se tomó como ventana temporal cualquier momento antes del comienzo del seguimiento a cáncer de mama (fecha de primera prescripción de AAS/fecha de emparejamiento) a menos que se especifique lo contrario y tomando los datos más cercanos a dicha fecha de comienzo de seguimiento de cáncer de mama.

En cuanto a las variables relacionadas con el estilo de vida incluimos: la edad, el medio de vida (ej. rural, urbano, etc.), el nivel socio-económico, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo (categorizado en no fumador, fumador actual, ex fumador y dato desconocido), el consumo de alcohol (categorizado en unidades de alcohol por semana, es decir, 10mL u 8g de alcohol puro), la polimedicación en los 30

días previos a la fecha de seguimiento, el número de visitas al médico de atención primaria, número de derivaciones a un especialista y el número de hospitalizaciones en el año previo al seguimiento a cáncer de mama para las tres últimas variables.

En relación a la comorbilidad, se recogieron las siguientes patologías en función del órgano afectado: sistema nervioso central (ansiedad, depresión y migrañas), sistema respiratorio (asma, enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC)), enfermedades o intervenciones del sistema reproductor (abortos, muertes fetales intrauterinas, miomas, infertilidad, síndrome del ovario poliquístico, histerectomías), metabólicas (diabetes, hiperlipidemia e hipotiroidismo), cardíaco y circulatorio (enfermedad isquémica cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidente isquémico transitorio, hipertensión, enfermedad tromboembólica venosa, insuficiencia cardíaca) y otras como la úlcera péptica y la osteoartritis.

El uso de los fármacos se categorizó teniendo en cuenta las siguientes ventanas temporales:

- Exposición actual: Cuando el fármaco se había empleado en el año anterior a la fecha de comienzo de seguimiento.
- Exposición reciente: Cuando el fármaco se había usado más allá del año anterior a la fecha de comienzo de seguimiento.
- No uso: Cuando no se registró nunca el uso del fármaco.

### **3.7. Análisis estadístico**

Para la caracterización de la población tratada con AAS a baja dosis y la cohorte de comparación, se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se calcularon las proporciones. A los datos desconocidos de cada variable se les asignó una categoría independiente (categoría desconocida). Para el análisis de variables cuantitativas categóricas medimos la  $\chi^2$  (Chi cuadrado). Se calculó la tasa de incidencia expresada en 10.000 persona-año con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), global y por cada cohorte y por estratos de edad. Por otra parte, se calculó mediante el programa estadístico STATA el Hazard Ratio (HR, (IC 95%)) ajustado por los siguientes confusores: la edad, el número de visitas al médico, el tipo de cohorte, el tabaquismo, el

IMC, el consumo de alcohol, la historia de aborto, la historia familiar de cáncer de mama, el uso de terapia hormonal de reemplazo y el uso de anticonceptivos orales con el objetivo de identificar factores predictores del cáncer de mama.

#### **4. RESULTADOS**

##### **4.1. Caracterización de ambas cohortes:**

La *tabla 1*, muestra los datos en relación a información demográfica y de estilo de vida. En cuanto a la edad al inicio de seguimiento, el grupo de edad más frecuente fue el de 60 a 70 años (corresponde a un 32,4% para ambas cohortes). La edad media de ambas cohortes fue de 65.2 años (IC 95%: 65.1-65.3 años).

El 31,1% de las pacientes tratadas con AAS mostraron sobrepeso (IMC: 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>). En cambio, en la cohorte de comparación, el grupo más frecuente con un 31,2% de las mujeres era el de 20-24,99 kg/m<sup>2</sup> (normopeso). En cuanto a los hábitos tabáquicos y consumo de alcohol, ambas poblaciones mostraron proporciones similares: el 55,4% de las mujeres tratadas con AAS eran no-fumadoras, frente a un 55,3% de la cohorte de comparación; por otro lado, el 49% en ambas cohortes consumía entre 1 y 2 unidades por semana.

En relación a los fármacos (*Tabla 2*), los más empleados en el año previo al comienzo de seguimiento destacan aquellos indicados para enfermedad cardiovascular, así la prevalencia de uso de estatinas resultó de 24,7% en la cohorte de AAS frente al 12,4% en la cohorte de comparación. En cuanto a los antihipertensivos, su uso fue del 61,5% y de 42,2% respectivamente. Sin embargo, la prevalencia para inhibidores de la bomba de protones y anticoagulantes no superó el 20% en cada cohorte.

El 9,7% de las mujeres en ambas cohortes, consumieron terapia hormonal sustitutiva en el año previo mientras que el porcentaje de mujeres que utilizó anticonceptivos orales no superó el 1,6% en el grupo de AAS frente al 2,2% en la cohorte de comparación.

La *Tabla 3* muestra la prevalencia de las comorbilidades en cada cohorte. En lo relacionado con el aparato reproductor, ambas cohortes mostraron proporciones bajas en cuanto a número de abortos, muerte fetal intrauterina, miomas, infertilidad, síndrome

del ovario poliquístico e historia familiar de cáncer de mama. Aproximadamente un quinto de ambas poblaciones tenía registrado una histerectomía.

En cuanto a las patologías cardiovasculares, la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue mayor en la cohorte de AAS que en la cohorte de comparación. Estudiamos las siguientes enfermedades cardiovasculares: enfermedad isquémica cardíaca (14,4% vs. 4,1%), ictus isquémico (4,1% vs. 0,8%), accidente isquémico transitorio (3,5% vs. 0,8%), insuficiencia cardíaca (2,6% vs. 1,5%), hipertensión arterial o HTA (53,2% vs. 35,0%) como enfermedad tromboembólica venosa (7,4% vs. 5,8%).

#### **4.2. Seguimiento a cáncer de mama**

A lo largo del seguimiento se detectaron un total de 3.689 casos de cáncer de mama de los cuales 1.500 formaban parte de la cohorte de AAS y 2.189 de la cohorte de comparación. El tiempo total de contribución fue de 912.286 persona-años. La media de seguimiento fue de 5,5 años en la cohorte de AAS y 5,3 años en la cohorte de comparación.

#### **4.3. Tasa de incidencia en ambas cohortes**

La tasa de incidencia de la cohorte de AAS fue de 3,22 (IC 95%: 3,06-3,39) casos por 1.000 personas-año mientras que la de la cohorte de comparación fue de 4,90 (IC 95%: 4,70-5,11) casos por 1.000 personas-año.

En la *Figura 1* se observa una tendencia creciente de la tasa de incidencia conforme aumenta la edad alcanzando el pico en el grupo etario de 60-79. La tasa de incidencia expresada en 1.000 mujeres-año en la cohorte de AAS fue de 1,9 casos por 1.000 mujeres-año en aquellas con una edad comprendida entre los 40 y 49 años, de 2,82 entre 50 y 59 años, de 3,73 en 60 a 69 años, 3,15 entre 70 y 79 años y 3,52 entre 80 y 90 años. Los datos en la cohorte de comparación son: 3,81; 5,13; 5,66; 4,54 y 4,33, respectivamente.

#### **4.4. Factores predictores del cáncer de mama**

Para conocer los factores predictores asociados al cáncer de mama, calculamos el

Hazard ratio (HR) ajustado por confusores.

Haciendo referencia a las características demográficas de nuestra población de estudio, la edad se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama. El HR de cáncer de mama en las mujeres de edades comprendidas entre 60-69 y 70-84 con respecto al grupo de mujeres de 40 a 59 años, fue de 1,22 (IC 95%: 1,12-1,33) y 1,27 (IC 95%: 1,16-1,39), respectivamente. Las visitas anuales realizadas al médico no resultaron ser un factor de riesgo de esta patología. En cuanto al tipo de cohorte de nuestro estudio, se observa cómo el consumo de AAS se muestra como un factor de protección (HR 0,65; (IC 95%: 0,61-0,70)) comparado con la cohorte de comparación.

En cuanto al estilo de vida de nuestras pacientes, el consumo de tabaco no se asoció con mayor riesgo de cáncer de mama con respecto al grupo de no fumadoras (HR 0,99(IC 95%: 0,90-1,08)). El consumo de alcohol tampoco presentó asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, sí se observó asociación con el IMC de las pacientes: el HR de cáncer de mama de las mujeres con un IMC de 25-29,99 y de 30 o más fue de 1,14 (IC 95%: 1,04-1,24) y 1,19 (IC 95%: 1,08-1,30) tomando como referencia el grupo de mujeres con “normopeso”.

Se observó asociación entre la historia familiar de cáncer de mama y el desarrollo de esta enfermedad, con un HR de 1,64 (IC 95%: 1,27-2,11) al compararlo con las mujeres sin antecedentes familiares. Los abortos espontáneos también mostraron asociación con el desarrollo de cáncer de mama con un HR de 1,15 (IC 95%: 1-1,33) al equipararlo con el grupo de “no abortos”.

En lo que respecta al tratamiento con fármacos hormonales el HR de cáncer de mama en mujeres asociado al uso de terapia hormonal sustitutiva en el año anterior al seguimiento fue de 1,11(IC 95%: 1,01-1,22) y de 1,13 (IC 95%: 0,99-1,28) en aquellas tratadas en el año anterior con anticonceptivos orales.

## **5. DISCUSIÓN**

El objetivo principal del presente estudio, fue evaluar si el tratamiento con AAS disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama. Para ello y utilizando una base de datos de atención primaria representativa de Reino Unido, se identificó una cohorte de

mujeres libres de cáncer que comenzaban el tratamiento con AAS y una cohorte de comparación, constituyendo cada grupo alrededor de 80.000 mujeres. Además del tratamiento de interés, se evaluaron otros factores predictores que juegan un papel en el desarrollo del cáncer de mama.

La tasa de incidencia de cáncer de mama fue de 3,22 por 1.000 personas-año en la cohorte de AAS mientras que en la de comparación fue de 4,90 por 10.000 personas-año, siendo el HR 0,65 (IC 95%: 0,61-0,70). Por lo tanto el consumo de AAS parece disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama. Estudios previos como el de Harris et al<sup>13</sup>, observaron cómo las mujeres que tomaron aspirina o ibuprofeno al menos dos veces a la semana durante 5 años o más presentaron un riesgo menor de padecer cáncer de mama.

En relación a posibles factores predictores, la edad ha demostrado ser un factor de riesgo de cáncer en general, aumentando su incidencia con el aumento de la edad, dado que los mecanismos de reparación de ADN se ven afectados al igual que aumenta la probabilidad de mutaciones en el mismo. En lo que se refiere al cáncer de mama y según la AECC<sup>14</sup>, menos del 20% de los cánceres de mama se diagnostican en la década de los 40 de edad, disminuyendo el riesgo por encima de los 75 años. Nuestros resultados son acordes con estos datos pues la tasa de incidencia por grupos de edad en ambas cohortes aumentaron paulatinamente con la edad, obteniendo la tasa de incidencia más alta en mujeres de entre 60 a 69 años (3,73 por 1.000 personas año y 5,66 por 1.000 personas año en la cohorte de comparación).

En cuanto a los factores de estilo de vida, comparado con mujeres con normopeso, aquellas mujeres con un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> mostraron tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (HR de cáncer de mama de 1.14 (IC 95%: 1,04-1,24) para IMC de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> y de 1,19 (IC 95%: 1,08-1,30) para IMC>30kg/m<sup>2</sup>). Estos resultados concuerdan con un estudio donde se encontró un OR de 3,82 para aquellas mujeres con IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup> frente al 7,38 hallado para las mujeres con obesidad, en comparación con mujeres con normopeso<sup>15</sup>.

En lo que respecta al consumo de alcohol, nuestro estudio ha demostrado que se trata de un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. La AECC<sup>14</sup> lo califica como

factor de riesgo claro, apoyado por estudios previos entre los que destacan, los resultados del estudio WHS<sup>16</sup>. Este último encontró un aumento del 43% en el riesgo de padecer cáncer de mama asociado al consumo de dos o más bebidas alcohólicas con respecto a abstemias<sup>17</sup>. Esto se explica porque el alcohol aumenta los niveles plasmáticos de estrógenos y puede disminuir las reservas de folato y vitaminas esenciales en la replicación y reparación del ADN conduciendo al desarrollo tumores.

A día de hoy, la relación entre el tabaquismo y el desarrollo de cáncer de mama sigue siendo controvertida, nuestro estudio no mostró un aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad, (HR de 0.99 (IC 95%: 0.90-1.08) en mujeres fumadoras y un HR de 1.04 (IC 95%: 0.95-1.12) en ex-fumadoras, comparado con aquellas no fumadoras). A pesar de estos resultados, un estudio de breastcancer.org<sup>18</sup> contradice nuestros resultados al encontrar un aumento de los casos del 24% en fumadores y del 13% en ex-fumadoras frente al de las no fumadoras.

La historia familiar del cáncer de mama también ha demostrado en nuestro estudio ser uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer (HR: 1.64 (IC 95%: 1.27-2.11)). Coincidiendo con este resultado, estudios previos han demostrado cómo las mujeres con cáncer de mama y con antecedentes familiares de primer grado presentaban un aumento de riesgo de 1,8 veces superior y casi 3 veces más si eran al menos dos familiares<sup>14</sup>; a su vez, el estudio llevado a cabo por *Schottenfeld D, et al* encontró un aumento de riesgo de 1,5 veces comparado con mujeres sin antecedentes.

Por último, nuestro estudio se centró en la influencia de determinados fármacos con el desarrollo de cáncer de mama, como es el uso de la terapia hormonal sustitutiva y de anticonceptivos orales combinados. Estas asociaciones siguen siendo heterogéneas entre estudios. Nuestro estudio obtuvo un HR de 1,11 (IC 95%: 1,01-1,22) asociado al uso de terapia hormonal sustitutiva en el año anterior al seguimiento. La AECC<sup>14</sup> calcula que el riesgo de cáncer de mama aumenta hasta un 83% con este tipo de tratamiento, cuando el tratamiento es de larga duración. Un metanálisis<sup>19</sup> concluyó que la terapia hormonal de reemplazo compuesta exclusivamente por estrógenos incrementa un 2% anualmente el riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas que utilizan la

terapia al menos cinco años. En lo referente a la administración de anticonceptivos orales obtuvimos un HR de 1,13 (IC 95%: 0,99-1,28) asociado al uso en el año anterior al seguimiento. El libro “Comprender el cáncer de mama”<sup>20</sup> y “Clínica Mayo sobre el Cáncer de Mama”<sup>21</sup> admiten que la relación entre los anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar cáncer de mama es muy controvertida pues no depende sólo de la duración o la edad al comienzo del tratamiento sino también de los tipos y cantidades de hormonas que éstos contienen.

### ***Limitaciones y fortalezas del presente estudio***

La principal fortaleza de nuestro estudio es el empleo de una base de datos masiva representativa de la población de Reino Unido que nos ha permitido tanto obtener cohortes amplias que disminuyen los errores debidos al azar, como llevar a cabo un seguimiento prospectivo de las mismas con un periodo total de contribución de 912.286 años. Es importante señalar que la base de datos THIN ha sido validada para la realización de estudios epidemiológicos y que aporta mucha información sobre el estilo de vida de los pacientes -pocas bases de datos incluyen esta información-, tratamientos empleados y datos de comorbilidades, entre otros<sup>10</sup>.

Otra de las grandes fortalezas del estudio es la identificación de factores de riesgo reales que contribuyen al desarrollo de cáncer de mama, así como los factores de protección relacionados tanto con el estilo de vida como con fármacos, que pueden ayudar a la generación de conocimiento y evidencia científica para una futura prevención del mismo

Aunque nuestro estudio tiene fortalezas, también tiene limitaciones que obligan a seguir profundizando en otros aspectos no abordados. Sería conveniente introducir otras variables que no hemos empleado como son las variedades de cáncer de mama, la duración del tratamiento con AAS a baja dosis, el uso concomitante con otros fármacos y ciertas características fisiológicas de las mujeres. En lo que respecta a las variedades de cáncer mama, no sabemos si se comportan de la misma manera frente al AAS a baja dosis. Por otro lado, la duración del tratamiento con AAS podría modificar el efecto protector del fármaco. Además, no hemos evaluado si la toma conjunta de AAS y otros



medicamentos supone algún tipo de interacción y por lo tanto una variación en el supuesto efecto protector de padecer cáncer de mama. Ciertos estudios demuestran que algunas características fisiológicas de las mujeres influyen en el riesgo de padecer dicho cáncer como son la edad de menarquía y de menopausia, la edad del primer parto, ser nulípara o la lactancia materna, información no disponible de forma homogénea ni completa en la base de datos.

## **6. CONCLUSIONES**

Podemos concluir que el consumo de AAS a baja dosis disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama. La tasa de incidencia de este tumor aumenta paulatinamente con la edad alcanzando su pico en el grupo etario de 60-69 años.

Otros factores de riesgo que destacan en nuestro estudio son: IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, consumo de alcohol, historia familiar de cáncer y uso de fármacos como anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva en el año previo al seguimiento.

Por último, sería fundamental que futuros estudios en este campo evaluaran si la relación riesgo-beneficio de la administración de AAS a baja dosis indicado como profilaxis de cáncer de mama es positiva, o por el contrario los riesgos que supone la terapia de forma crónica en relación a episodios hemorrágicos lo hace desfavorable. De concluir que es así, habría que hallar la dosis que obtiene mayor índice beneficio-riesgo, la duración mínima del tratamiento para obtener dichos beneficios y sobre todo la población diana más favorable para poder recibir este tratamiento a largo plazo.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Tomado de: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>  
Último acceso: 03/01/2017.
2. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.  
Tomado de: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>  
Último acceso: 15/12/2016.
3. Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Tomado de: [http://redecan.org/es/download\\_file.cfm?file=257&area=196](http://redecan.org/es/download_file.cfm?file=257&area=196)  
Último acceso: 15/12/2016.
4. Tomado de:  
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/cancerdemama.aspx>  
Último acceso: 04/01/2017.
5. Tomado de: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-causas-factores-de-riesgo>  
Último acceso: 26/12/2016.
6. Tomado de:  
<http://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/factores-de-riesgo>  
Último acceso: 06/01/2017.
7. Tomado de: <https://medlineplus.gov/spanish/breastcancer.html>  
Último acceso: 03/01/2017.
8. Roffi, M., C. Patrono, et al. (2016). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients

Presenting without Persistent ST-Segment of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J 37(3): 267–315.

9. Patrignani P., Patrono C., Aspirin and Cancer. J Am CollCardiol. 2016 Aug 30; 68(9):967-76

10. Blak B, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. Journal of Innovation in Health Informatics 2011; 19(4): 251-255.

11. Bourke A, Dattani H, Robinson M. Feasibility study and methodology to create a quality-evaluated database of primary care data. Journal of Innovation in Health Informatics 2001; 12(3): 171-177.

12. Tomado de: <http://dmd.medicines.org.uk/>

Último acceso: 20/11/2016.

13. Tomado de:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/investigacion/aspirina>

Último acceso: 06/01/2017.

14. Tomado de:

<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCER/MAMA/PREVENCIÓN/Paginas/factoresriesgo.aspx>

Último acceso: 22/12/2016.

15. Rojas-Camayo J, Huamaní I. Historia de obesidad como factor asociado al cáncer de mama en pacientes de un hospital público del Perú. Rev Peru Med ExpSaludPública.2009; 26(3): 343-48.

16. Preventing common cancers after menopause: what you need to know. Tomado de:

<http://whs.bwh.harvard.edu/images/WHSfall08.pdf>

Último acceso: 15/01/2017.

17. Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C. and Corrao G. (2001) "Meta-analysis

of alcohol drinking and cancer risk” British Journal of Cancer (2001) 85(11), 1700–1705.

**18.** Tomado de:

<http://www.breastcancer.org/es/noticias-investigacion/20130313-2>

Último acceso: 22/12/2016.

**19.** Epidemiología del cáncer de mama. Tomado de:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2006/gom0611f.pdf>

Último acceso: 29/12/2016.

**20.** Pérez García J. M., Cortés Castán J., Comprender el cáncer de mama (El médico en casa). Amat editorial. 2013.

**21.** Clínica Mayo. El libro de la clínica mayo sobre el cáncer de mama. 2013.

## 8. ANEXOS

**Tabla 1:** Características demográficas en ambas cohortes

	COHORTE AAS N=80.628		COHORTE COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>EDADES (años)</b>				
40-49	7.583	9,4	7.579	9,5
50-59	16.242	20,1	16.214	20,2
60-69	26.098	32,4	25.980	32,4
70-79	22.684	28,1	22.323	27,9
80-84	8.021	9,9	7.974	10
<b>MEDIO DE VIDA</b>				
Urbano	50.525	62,7	50.108	62,6
Ciudad	9.072	11,3	9.884	12,3
Rural	5.060	6,3	5.744	7,2
Desconocido	15.971	19,8	14.334	17,9
<b>NIVEL SOCIO-ECONÓMICO</b>				
Levemente desprovisto	3.222	4	3.634	4,5
Poco desprovisto	18.248	22,6	21.284	26,6
Desprovisto	17.174	21,3	18.886	23,6
Menos desprovisto	16.481	20,4	15.608	19,5
Muy desprovisto	14.957	18,6	12.727	15,9
Desconocido	10.546	13,1	7.931	9,9
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
15-19,99	3.025	3,8	3.876	4,8
20-24,99	19.876	24,7	24.996	31,2
25-29,99	25.110	31,1	23.645	29,5
30 o más	23.952	29,7	16.046	20
Desconocido	8.665	10,7	11.507	14,4
<b>FUMADORES</b>				
No	40.650	50,4	44.318	55,3
Sí	15.479	19,2	12.620	15,8
Ex-fumador	20.929	26	18.535	23,1
Desconocido	3.570	4,4	4.597	5,7

**Tabla 1:** Características demográficas en ambas cohortes

	COHORTE AAS N=80.628		COHORTE COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>ALCOHOL (ups)</b>				
0-1	19.297	23,9	16.559	20,7
1-2	39.538	49	39.324	49,1
2-3	7.199	8,9	7.825	9,8
3-4	1.239	1,5	1.146	1,4
4-9	437	0,5	374	0,5
9 o más	12.918	16	14.842	18,5
<b>POLIMEDICACIÓN (n° fármacos)</b>				
0-1	40.895	50,7	46.240	57,7
2-4	26.835	33,3	23.777	29,7
5 o más	12.898	16	10.053	12,6
<b>VISITAS ANUALES AL MÉDICO</b>				
0-1	1.942	2,4	2.092	2,6
2-4	8.356	10,4	9.067	11,3
5-9	21.300	26,4	22.828	28,5
10-14	19.740	24,5	23.282	29,1
15-19	13.118	16,3	8.976	11,2
20 o más	16.172	20,1	13.825	17,3
<b>DERIVACIONES A UN ESPECIALISTA</b>				
0-1	41.702	51,7	47.868	59,8
2-4	23.300	28,9	20.230	25,3
5-9	11.652	14,5	9.407	11,7
10 o más	3.974	4,9	2.565	3,2
<b>HOSPITALIZACIONES AÑO ANTERIOR</b>				
No	64.225	79,7	71.528	89,3
1	10.235	12,7	5.834	7,3
2	3.885	4,8	1.806	2,3
3 o más	2.283	2,8	902	1,1

**Tabla 2:** Descripción de utilización de medicamentos en ambas cohortes

	COHORTE ASA N=80.628		COH COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>				
No Uso	55.434	68,8	59.619	74,5
Uso en el año anterior	15.755	19,5	13.333	16,7
Uso desde el año anterior en adelante	9.432	11,7	7.113	8,9
<b>ANTIHIISTAMÍNICOS</b>				
No Uso	63.177	78,4	66.275	82,8
Uso en el año anterior	4.072	5,1	3.623	4,5
Uso desde el año anterior en adelante	13.375	16,6	10.170	12,7
<b>INSULINAS</b>				
No Uso	77.664	96,3	79.240	99
Uso en el año anterior	2.863	3,6	803	1
Uso desde el año anterior en adelante	101	0,1	27	0
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>				
No Uso	71.091	88,2	76.789	95,9
Uso en el año anterior	8.801	10,9	3.017	3,8
Uso desde el año anterior en adelante	735	0,9	264	0,3
<b>ANTICOAGULANTES</b>				
No Uso	77.899	96,6	77.606	96,9
Uso en el año anterior	1.586	2	1.848	2,3
Uso desde el año anterior en adelante	1.141	1,4	616	0,8
<b>ESTATINAS</b>				
No Uso	59.092	73,3	69.217	86,4
Uso en el año anterior	19.922	24,7	9.935	12,4
Uso desde el año anterior en adelante	1.609	2	918	1,1
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>				
No Uso	23.202	28,8	39.046	48,8
Uso en el año anterior	49.582	61,5	32.965	41,2
Uso desde el año anterior en adelante	7.840	9,7	8.058	10,1

**Tabla 2:** Descripción de utilización de medicamentos en ambas cohortes

	COHORTE ASA N=80.628		COH COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA</b>				
No Uso	58.019	72	60.459	75,5
Uso en el año anterior	7.840	9,7	7.764	9,7
Uso desde el año anterior en adelante	14.769	18,3	11.847	14,8
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>				
No Uso	73.030	90,6	72.121	90,1
Uso en el año anterior	1.271	1,6	1.778	2,2
Uso desde el año anterior en adelante	6.324	7,8	6.170	7,7
<b>CORTICOIDES ORALES</b>				
No Uso	68.356	82,1	66.188	85,4
Uso en el año anterior	5.376	7,4	5.962	6,7
Uso desde el año anterior en adelante	6.331	10,5	8.465	7,9
<b>ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS</b>				
No Uso	23.532	29,2	30.930	38,6
Uso en el año anterior	23.708	29,4	20.861	26,1
Uso desde el año anterior en adelante	33.358	41,4	28.261	35,3
<b>ANTIMIGRAÑOSOS</b>				
No Uso	75.643	93,8	76.271	95,3
Uso en el año anterior	1.626	2	1.463	1,8
Uso desde el año anterior en adelante	3.359	4,2	2.335	2,9
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>				
No Uso	47.854	59,4	53.652	67
Uso en el año anterior	16.914	21	14.312	17,9
Uso desde el año anterior en adelante	15.848	19,7	12.095	15,1
<b>HIPNÓTICOS</b>				
No Uso	54.310	67,4	58.651	73,3
Uso en el año anterior	10.791	13,4	9.615	12
Uso desde el año anterior en adelante	15.516	19,2	11.794	14,7
<b>CORTICOIDES INHALADOS</b>				
No Uso	67.534	83,8	69.064	86,3
Uso en el año anterior	8.897	11	7.960	9,9
Uso desde el año anterior en adelante	4.193	5,2	3.041	3,8



**Tabla 3:** Descripción de comorbilidad en ambas cohortes

	COHORTE AAS N=80.628		COHORTE COMPARACIÓN N=80.070	
	%	N	%	N
<b>ANSIEDAD</b>				
No	79,4	64.054	83,1	66.527
Si	20,6	16.574	16,9	13.543
<b>DEPRESIÓN</b>				
No	71,4	57.532	76,2	60.977
Si	28,6	23.096	23,8	19.093
<b>MIGRAÑA</b>				
No	90,8	73.194	92,5	74.050
Si	9,2	7.434	7,5	6.020
<b>ASMA</b>				
No	84,4	68.066	86,6	69.317
Si	15,6	12.562	13,4	10.753
<b>ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA</b>				
No	84,4	68.066	86,6	69.317
Si	15,6	12.562	13,4	10.753
<b>ABORTOS</b>				
No	88,8	71.632	89,1	71.378
Espontáneo	4,9	3.990	4,8	3.861
Voluntario	5,2	4.230	5,3	4.206
Desconocido	1,0	776	0,8	625
<b>MUERTE FETAL INTRAUTERINA</b>				
No	99,1	79.925	99,3	79.516
Si	0,9	703	0,7	554
<b>MIOMA</b>				
No	96,4	77.758	96,7	77.418
Si	3,6	2.870	3,3	2.652
<b>INFERTILIDAD</b>				
No	98,2	79.188	98,3	78.716
Si	1,8	1.440	1,7	1.354
<b>SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO</b>				
No	99,7	80.356	99,8	79.919
Si	0,3	272	0,2	151

**Tabla 3:** Descripción de comorbilidad en ambas cohortes

	COHORTE ASA N=80.628		COH COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>HISTERECTOMÍA</b>				
No	61.922	76,8	64.023	80
Si	18.706	23,2	16.047	20
<b>HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA</b>				
No	79.770	98,9	79.183	98,9
Si	858	1,1	887	1,1
<b>DIABETES</b>				
No	65.526	81,3	75.112	93,8
Si	15.102	18,7	4.958	6,2
<b>HIPERLIPIDEMIA</b>				
No	64.637	80,2	70.301	87,8
Si	15.991	19,8	9.769	12,2
<b>HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR</b>				
No	78.550	97,4	78.889	98,5
Si	2.078	2,6	1.181	1,5
<b>ENFERMEDAD ISQUÉMICA CARDIACA</b>				
No	68.980	85,6	76.750	95,9
Si	11.648	14,4	3.320	4,1
<b>ICTUS ISQUEMICO</b>				
No	77.305	95,9	79.418	99,2
Si	3.323	4,1	652	0,8
<b>ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO</b>				
No	77.843	96,5	79.466	99,2
Si	2.785	3,5	604	0,8
<b>HIPERTENSIÓN</b>				
No	37.757	46,8	52.048	65
Si	42.871	53,2	28.022	35
<b>ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA</b>				
No	74.627	92,6	75.453	94,2
Si	6.001	7,4	4.617	5,8

**Tabla 3:** Descripción de comorbilidades en ambas cohortes

	COHORTE ASA N=80.628		COH COMPARACIÓN N=80.070	
	N	%	N	%
<b>OSTEOPOROSIS</b>				
No	75.060	93,1	74.589	93,2
Si	5.568	6,9	5.481	6,8
<b>OSTEOARTRITIS</b>				
No	51.288	63,6	55.711	69,6
Si	29.340	36,4	24.359	30,4
<b>HIPOTIROIDISMO</b>				
No	71.013	88,1	72.194	90,2
Si	9.615	11,9	7.876	9,8
<b>ÚLCERA PÉPTICA</b>				
No	78.249	97	77.676	97
Si	2.379	3	2.394	3

**Tabla 4:** HR de desarrollar cáncer de mama asociado a ciertas características de nuestras poblaciones (IC 95%)

	HR (IC 95%) *
<b>EDAD (años)</b>	
40-59	1 (-)
60-69	1,22(1,12-1,33)
70-84	1,27(1,16-1,39)
<b>TIPO DE COHORTE</b>	
No AAS/Comparación	1 (-)
AAS	0,65(0,61-0,70)
<b>VISITAS ANUALES AL MÉDICO</b>	
0-1	1 (-)
2 a 4	0,87 (0,72-1,03)
5 a 9	0,73(0,61-0,86)
10 a 14	0,65(0,55-0,77)
15 a 19	0,66(0,54-0,79)
más de 20	0,59(0,49-0,70)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
15-19,99	0,96(0,80-1,15)
20-24,99	1 (-)
25-29,99	1,14(1,04-1,24)
30 o más	1,19(1,08-1,30)
Desconocido	0,96(0,85-1,09)
<b>ABORTOS</b>	
No	1 (-)
Espontáneo	1,15(1,00-1,33)
Voluntario	0,96(0,82-1,12)
Desconocido	0,53(0,33-0,85)
<b>FUMADORES</b>	
No	1 (-)
Sí	0,99(0,90-1,08)
Ex-fumador	1,04(0,95-1,12)
Desconocido	1,40(1,21-1,63)
<b>ALCOHOL (ups)</b>	
0-1	1 (-)
1 a 2	1,07(0,98-1,16)
2 a 3	1,23(1,09-1,40)
3 a 4	1,31(1,01-1,71)
4 a 9	0,74(0,40-1,39)
9 o más	1,06(0,93-1,19)
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>	
No Uso	1 (-)
Uso en el año anterior	1,39 (1,13-1,71)
Uso desde el año anterior en adelante	1,13 (0,99-1,28)
<b>TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA</b>	
No Uso	1 (-)
Uso en el año anterior	1,49 (1,35-1,64)
Uso desde el año anterior en adelante	1,11 (1,01-1,22)
<b>HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER DE MAMA</b>	
No	1 (-)
Si	1,64 (1,27-2,11)

\*Modelo ajustado por: edad, número de visitas al médico, tipo de cohorte, tabaquismo, IMC, consumo de alcohol, historia de aborto, historia familiar de cáncer de mama, uso de terapia hormonal de reemplazo y uso de anticonceptivos orales.

**Figura 1:** Tasa de incidencia de cáncer de mama en función de la edad en ambas cohortes

