



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

**Asociación entre Eventos Vitales y Traumáticos como marcadores de Estrés  
y aparición de Cáncer de Mama en mujeres chilenas, 2005.**

Tesis para optar al Título de Magíster en Salud Pública,  
Área de profundización Epidemiología

**Marisol Rocabado Quintero**

Profesor guía:

Maria Luisa Garmendia.

## INDICE

	Página
I. Introducción	3
II. Marco teórico	7
III. Hipótesis	20
IV. Objetivos	20
V. Contexto	21
VI. Métodos	21
VII. Resultados	29
VIII. Discusión	39
IX. Conclusión	42
X. Bibliografía	44
XI. Anexos	47

## **Introducción**

En el transcurso de los años, las patologías que afectan a la población han ido cambiando a nivel mundial. Este cambio ha sido reflejo de la también cambiante relación del ser humano con su entorno, apareciendo en ambos campos grandes fluctuaciones que han llevado a un replanteamiento de estrategias, conducentes a llegar a uno de los estados más deseados por los seres humanos, la Salud, entendida comúnmente como un estado de No-Enfermedad.

Entre todas las enfermedades que han afectado o afectan al hombre en la actualidad, el Cáncer es una de las más reconocidas, tanto por sus efectos como por la inalterabilidad del mismo. El termino Cáncer es usado genéricamente para más de 100 diferentes patologías que afectan a diversas partes del organismo. Común a todas ellas es la falla de los mecanismos de regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular, pudiendo incluso llegar esta falla a diseminarse a otras áreas del cuerpo, en un proceso multiseccional y multifactorial del cual falta mucho por conocer.

Ciertas características morfológicas diferencian al Cáncer de otras patologías, como por ejemplo, de aquellas causadas por agentes tóxicos, endocrinos y microbiológicos. Estas características, entre las cuales podemos nombrar la pérdida de control de la apoptosis celular, han llevado al Cáncer a ser considerado como uno de los factores más importantes en la carga de enfermedad en la

década 2000 – 2010, y del cual se espera que el número de casos anuales aumente desde los 10 millones el 2000, a 15 millones el 2020, a nivel mundial.

En la actualidad, se han identificado diversos factores causales o condiciones predisponentes para el desarrollo del mismo, los cuales no han podido dar cuenta más que de cierto porcentaje del total de la enfermedad. Entre estas, se menciona la participación del Sistema Inmune, basándose en la Vigilancia Inmunológica propia de este sistema (Surveillance Theory), ya que una de las funciones que se ve afectada por el Cáncer es la de eliminar células neoplásicas que los individuos producen normalmente en un número reducido, impidiendo así la proliferación de las mismas.

Es dentro del funcionamiento del sistema inmune en donde ha surgido un interés sobre la relación del Estrés y Sistema Inmune, ya que se ha comprobado que el Estrés puede alterar el funcionamiento del mismo, tanto a corto como a largo plazo, y de este modo podría tener un rol relevante tanto en la aparición como en el pronóstico y tratamiento del Cáncer.

Entre los diversos tipos de Cáncer que se conocen en la actualidad, el Cáncer de Mama es una de las neoplasias malignas más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por Cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos, Australia y algunos países de América Latina. En Chile, esta patología ocupa el tercer lugar entre las muertes por Cáncer, con una tasa de mortalidad bruta de 13.3 por 100.000 mujeres. De estas muertes, el 98.4% corresponde a muertes en

mujeres mayores de 35 años, con una tasa de Años de Vida Potencialmente perdidos de 100 por 100.000.

Por esto, la detección temprana y el acceso a un tratamiento adecuado y oportuno son las bases para lograr un impacto sobre esta patología, y es aquí donde radica la importancia de determinar los factores de riesgo y su posterior pesquisa, para de esta forma poder acceder a población en riesgo que hasta ahora no ha sido pesquisada como tal, y por lo tanto, no ha sido incorporada a ningún programa de prevención, y a su vez, para poder determinar el riesgo individual para cada paciente, hecho sumamente necesario pues esta patología afecta a personas individuales, con necesidades y carencias únicas.

Entre los factores de riesgos mencionados para el Cáncer, la relación entre Cáncer de mama y Estrés ha sido evaluada, pero no estudiada a profundidad. La literatura muestra estudios enfocados a los diversos factores causales, considerando al Estrés como un efecto, no una causa. Desde el año 2000, se ha empezado a considerar al Estrés como un factor causal, dedicándose diversos estudios a este tema, de los cuales ninguno ha sido enfocado a la población latinoamericana.

Este proyecto fue formulado con el objetivo de determinar si existe asociación entre Eventos Estresores a lo largo de la vida y la aparición de Cáncer, específicamente en la aparición del Cáncer de Mama

Para esta investigación, se operacionalizó la variable *determinación de aparición de Estrés* en base a la literatura existente. De este modo se optó por determinar la presencia de estresores, ocasionados por la presencia de eventos vitales y eventos traumáticos, para luego establecer su posterior relación con la aparición de Cáncer de mama en una muestra de mujeres Chilenas.

## Marco Teórico

Para que una célula normal se transforme en una célula cancerosa, básicamente hace falta que se dañe su ADN, o que esté ya este alterado por mutaciones hereditarias, y que este daño no sea o sea mal reparado. Además esta célula debe ser capaz de multiplicarse, y no debe ser eliminada, gracias a alteraciones de los genes de supresión tumoral. También debe ser capaz de nutrirse, formando vasos sanguíneos que la nutran, y en ciertos casos, obtener la capacidad de metástasis, teniendo la capacidad de movilización, entrar a un nuevo vaso sanguíneo o linfático y adherirse a un nuevo tejido, donde deberá volver a iniciar el ciclo. Todas estas alteraciones son disregulaciones del ciclo normal celular, y deben producirse de forma secuencial a distintos niveles, y se ven favorecidas en tejidos con alta proliferación celular.

El Cáncer de Mama se define como el *crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio en los conductos o lobulillos mamarios*, y que además posee la capacidad de diseminarse a cualquier sitio del organismo, siendo la mama un tejido que sigue un ciclo hormonal, y su crecimiento, proliferación y maduración está regulado por estas.

Es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por Cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos, Australia y algunos países de América Latina, y desde el año 2000 ocupa el segundo lugar entre las muertes por Cáncer en la mujer en la población chilena[1].

En las últimas décadas, se ha producido un avance en la investigación del Cáncer, tanto en sus factores etiológicos como en el tratamiento del mismo. Por ejemplo, se sabe que la interacción de factores genéticos y estímulos ambientales provoca alteraciones, generalmente del tipo proliferativo, las cuales se han relacionado con la posterior aparición de un Cáncer.

Una aproximación a la prevención del Cáncer ha sido identificar los agentes externos y factores responsables del cambio celular que conlleva al Cáncer. En general, para Cáncer de Mama, se definen los siguientes factores[2]:

- Factores genéticos
- Factores endocrinos
- Factores virales
- Factores inmunológicos
- Factores psicológicos
- Factores ambientales
- Factores medicamentosos
- Factores patológicos (benignos) de la glándula

Los cambios genéticos que caracterizan al Cáncer algunas veces ocurren como consecuencia de un defecto hereditario en el material genético. Sin embargo, las formas hereditarias del Cáncer son extremadamente raras, siendo lo más común la activación de estos debido a factores medio ambientales[2].



Se han descrito múltiples factores de riesgo y protectores asociados al Cáncer de mama. Entre los factores protectores de Cáncer de mama se han descrito la paridad, actividad física, dieta con alto contenido de carotenos, y como factores de riesgo la baja paridad, antecedentes familiares de Cáncer, consumo de alcohol, dieta alta en grasas y obesidad[1].

Específicamente para Cáncer de Mama, un Cáncer sexo-específico, se ha descrito su relación con factores endocrinos y reproductivos como, por ejemplo, la influencia por parte de los niveles de hormonas sexuales (estradiol), como también con la supresión de la función inmune, causada por diversos motivos, tanto por patologías que deprimen la función inmune (VIH-SIDA) como por depresiones farmacológicas, del tipo coadyuvante para diversos tratamientos.[1, 3]

Para eliminar las aberraciones anteriormente mencionadas, el sistema inmune posee una red intrincada de mecanismos, en la que participan diferentes tipos de células y moléculas, destinados a reconocer y eliminar estas células. Sin embargo, en algunas ocasiones, la respuesta inmune no es lo suficientemente efectiva para controlar el crecimiento celular anormal, lo que trae como consecuencia el desarrollo de un tumor.[4]

El papel que desempeña el sistema inmune en el control de tumores fue propuesto por Thomas y Burnet en 1957, con su teoría de la Vigilancia Inmunológica<sup>1</sup>. Esta teoría postula que, dentro de un organismo, continuamente se están generando

---

<sup>1</sup> *Burnet, F.M.:* Immunological surveillance. Oxford: Pergamon Press; Sydney: Pergamon (Australia) 1970

células malignas, pero que estas son identificadas y destruidas rápidamente por el sistema inmune, mecanismo específico destinado a evitar la aparición de células mutantes malignas. En esencia, una de las funciones de la vigilancia inmunitaria es reconocer y eliminar pequeños grupos de células neoplásicas por mediación del sistema inmune antes de que puedan descubrirse en el plano físico y sin que el huésped las reconozca de modo consciente, contribuyendo a la homeostasis.[4, 5]

Esto es posible ya que cuando una célula se aleja de su patrón de desarrollo característico, tanto en su fase de crecimiento o desarrollo, ve alterada la regulación de su ciclo celular y comienza a proliferar en forma descontrolada debido a mutaciones en su material genético, lo que se manifiesta en la sobreexposición de algunos genes o su activación en tejidos en los cuales normalmente no están presentes. Estos genes originan proteínas que pueden ser reconocidas como aberrantes por el sistema inmune, generando una respuesta antitumoral. De este modo, sujetos que están bajo supresión del sistema inmune por fármacos, o que tienen patologías inmuno-supresoras, tienen un incremento del riesgo de padecer Cáncer.[5, 6]

Pero es necesario hacer notar que las células neoplásicas no son reconocidas como tales por el sistema inmune, sino solo como portadoras de moléculas antigénicas, probablemente en su membrana. Tal reconocimiento resulta en la generación de todos los efectores de la respuesta inmune, pero la interacción con los antígenos dependerá de numerosos factores.[6, 7]

En la interacción entre la respuesta inmune y las células neoplásicas se menciona la existencia de mecanismos de escape, los cuales explicarían el fallo del sistema inmune, y la consecuente aparición de un tumor[6, 7].

### **Mecanismos de escape a la vigilancia del sistema inmune utilizada por los tumores[7-9]**

- Pérdida de la expresión de MHC para evitar el reconocimiento por los T-linfocitos
- Disminución o pérdida en el tumor de la expresión de antígenos asociados al tumor
- Disminución o pérdida de la expresión de moléculas coestimuladoras, en el tumor o en las células dendríticas, requeridas para una eficiente interacción con los T-linfocitos
- Neutralización de la respuesta inmune a través de la inducción de anergia o debido a la eliminación clonal de los T-linfocitos específicos
- Activación, mediada por el tumor, de células supresoras o células del sistema inmune que secretan citoquinas inhibitorias
- Cambios, inducidos por el tumor, en las moléculas transductoras de señales en los T-linfocitos
- Utilización de factores estimulantes, que favorecen el crecimiento tumoral, producidos luego de la activación del sistema inmune (TGF- $\beta$ )
- Secreción de factores inmunosupresivos por los tumores (prostaglandina E<sub>2</sub>, e IL-10)

En la literatura, la relación entre Estrés y depresión del Sistema Inmune ha sido estudiada desde la antigüedad. En la actualidad, el rol del Estrés en la etiología del Cáncer ha sido un área de emergente interés, en parte debido a la habilidad del Estrés de afectar el sistema hormonal, y específicamente, sobre la síntesis de estrógenos, en el caso de Cáncer de Mama[10-13]

Los mecanismos por los cuales el estrés influye en la función inmune incluyen la innervación directa del sistema linfático por el sistema nervioso central, y la posterior liberación de hormonas estrés-dependientes, como una serie de respuestas adaptativas, tales como Prolactina, Hormona del Crecimiento, ACTH, creando así un nexo multidireccional a la activación de células inmunológicas[13, 14-17].

En este caso, las alteraciones incluyen una respuesta proliferativa reducida a la estimulación mitogénica, reducción de la citotoxicidad de las Natural Killer Cell, como también cambios en la producción de citoquinas[18,19]. Estas alteraciones, en un sistema inmune saludable, son capaces de ser compensadas ante exposiciones prolongadas de estrés, y son altamente sensibles y rápidas. Pero investigaciones experimentales muestran que el riesgo de sufrir alguna enfermedad luego de los efectos adversos del estrés puede aumentar, y que exposiciones prolongadas al estrés agudo pueden tener efectos prolongados en el mismo. [18, 19].

En el tema del Estrés, hay que distinguir los términos *estresor*, *estrés* y *diestrés*. Estresor es un estímulo externo o interno (físico, químico, acústico, somático y/o sociocultural) que es una causa potencial, directa o indirectamente, de estrés (respuesta que el individuo desarrolla al enfrentar el estresor). Esta respuesta puede ser negativa (Diestrés) o positiva (Euestrés)[18, 20, 21]

La respuesta individual al estresor está afectada por la percepción del nivel de amenaza que este posee. Esta respuesta puede ser mediada por las estrategias individuales de enfrentamiento (coping) y por el apoyo social que el individuo puede recibir.[17, 20, 22]

De este modo, cualquier rol que los estresores pudieran tomar en la etiología del Cáncer deberá ser examinados dentro del contexto interacción individuo – medio ambiente[22, 23].

Sobre este punto, la teoría de Vigilancia Inmunológica sostiene que los factores psicológicos mediatizan las respuestas ante acontecimientos estresantes. A los factores psicológicos los define como dimensiones de personalidad, bien como estrategias de afrontamiento o bien como actitudes. Las respuestas psicológicas que emiten algunos individuos los hacen vulnerables al Estrés. Dichos individuos segregan más hormonas del Estrés en el torrente circulatorio, las cuales influyen sobre el sistema inmune disminuyendo sus funciones de defensa.[21]

Específicamente, el estrés provee uno de los mecanismos de promoción del Cáncer más posible, a través del sistema neuroendocrino y sistema inmune, basados en la acción de mediadores neuroendocrinos. Los ejes que pueden ejercer acción sobre las funciones inmunes son el eje Neocortex- Simpático – Inmune, el eje Hipotálamo – Pituitaria – Adrenal y el eje Tronco Encefálico – Vago Sistema Colinérgico, con la liberación de Noradrenalina, Cortisol y Acetilcolina respectivamente. [18, 19].

En estudios, tanto con animales como con humanos, la predictibilidad del estresor y el controlabilidad del mismo están inversamente relacionados con el grado de activación de estos ejes, demostrándose que una mala respuesta neuroadaptativa de estos, tanto Hipo o Hiper respuesta al estrés, puede ser un factor de riesgo para el inicio y desarrollo de enfermedades específicas, tales como inflamaciones, infecciones, y enfermedades autoinmunes. [12, 13].

Dicha respuesta al estrés incluye neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina por parte de la división simpática; así como liberación de hormonas, por las glándulas suprarrenales, que secretan adrenalina en su parte medular y glucocorticoides en su parte cortical, suceso que se ha relacionado con disminución de la función inmune, como también alteraciones a los ciclos circadianos de las mismas [12, 13].

Las situaciones y eventos capaces de detonar una respuesta de estrés en cualquiera de sus grados, pueden variar de una persona a otra. A menudo, los

individuos presentan ciertas disposiciones o vulnerabilidades que los hace más propensos a generar una respuesta extrema ante una situación, ya sea por una experiencia previa, disposición genética, o ambas. Y dado que estas predisposiciones persisten en el tiempo, los eventos o situaciones estresantes suelen no solo influir en el desencadenamiento de la respuesta, si no también en la persistencia del cuadro. [14]

Los estímulos que pueden detonar esta respuesta son denominados Estímulos Estresantes. R. Lazarus y D. Cohen (1977) hablan de tres tipos:

1. Cambios mayores tales como cataclismos que afectan a gran número de personas, por ejemplo inundación, terremoto. Se los considera fuera del control del individuo pudiendo corresponder a hechos prolongados en el tiempo o cambios agudos con efectos duraderos.
2. Los cambios mayores que afectan a una persona, por ejemplo, un estado de duelo, una enfermedad incapacitante, etc.
3. Situaciones adversas de la vida cotidiana, como desavenencias matrimoniales que pueden ser menos dramáticas y sin embargo también implicar procesos más importantes en la adaptación y conservación de la salud.

Estos estímulos pueden cumplir criterios de Eventos Vitales (serie de situaciones o elementos de carácter medio-ambiental que actúan como noxa sobre cualquier individuo, conflictos generadores de estrés), y/o Eventos Traumáticos (sucesos que provocan respuestas de miedo intenso, impotencia y horror)[22, 23].

Las situaciones que pueden considerarse como Eventos Vitales se clasifican en situaciones de entrada (nacimientos, matrimonios, compromiso matrimonial, incorporación de un familiar en el hogar) o de salidas (muerte, divorcio, separación, vida independiente por parte de los hijos, etc.), y otros sucesos que pueden ser considerados como negativos o positivos, según corresponda (crisis financieras, problemas de salud, etc.)[24]

Los Eventos traumáticos, definidos como situaciones ante las cuales la persona afectada comporta una experiencia personal directa que implica muerte actual o potencial y/o lesión grave, son generalmente un episodio único de duración limitada, fácilmente reconocibles por la persona[24].

Al estar expuesta la persona a un evento traumático, el individuo puede evidenciar Estrés o síntomas relacionados con el trauma, que se denominan colectivamente Trastornos de Tensión Post Traumática (TTPT). El Manual de Diagnóstico y estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV) establece criterios para diagnosticarlo, mencionándose los siguientes:

**A.** La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido 1 y 2:

**1.-** la persona ha experimentado o presenciado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para su integridad física o la de los demás

**2.-** la persona ha respondido con temor, desesperanza o un horror intensos



**B.** El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente a través de una (o más) de las siguientes formas:

1.- recuerdos del acontecimiento recurrentes e intrusos que provocan malestar y en los que se incluyen imágenes, pensamientos o percepciones

2.- sueños de carácter recurrente sobre el acontecimiento, que producen malestar

3.- el individuo actúa o tiene la sensación de que el acontecimiento traumático está ocurriendo (se incluye la sensación de estar reviviendo la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios disociativos de flashback, incluso los que aparecen al despertar o intoxicarse)

4.-malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático

5.- respuestas fisiológicas al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático

**C.** Evitación persistente de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general del individuo (ausente antes del trauma), tal y como indican tres (o más) de los siguientes síntomas:

1. Esfuerzos para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el suceso traumático

2. Esfuerzos para evitar actividades, lugares o personas que motivan recuerdos del trauma

3. Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma
4. Reducción acusada del interés o la participación en actividades significativas
5. Sensación de desapego o enajenación frente a los demás
6. Restricción de la vida afectiva
7. Sensación de un futuro desolador (p. ej., no espera obtener un empleo, casarse, formar una familia o, en definitiva, llevar una vida normal)

**D.** Síntomas persistentes de aumento de la activación (arousal) (ausente antes del trauma), tal y como indican dos (o más) de los siguientes síntomas:

1. Dificultades para conciliar o mantener el sueño
2. Irritabilidad o ataques de ira
3. Dificultades para concentrarse
4. Hipervigilancia
5. Respuestas exageradas de sobresalto

**E.** Estas alteraciones (síntomas de los Criterios B, C y D) se prolongan más de 1 mes.

**F.** Estas alteraciones provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Para ser diagnosticado como TTPT debe tener al menos un criterio de cada uno de los grupos. Si su duración es menor, o no los presenta en todos los grupos, se denomina Trastorno de Tensión Aguda (TTA), que es con frecuencia precursor del TTPT.

En base a lo anteriormente señalado, se ha estudiado la relación entre Estrés Agudo e incidencia en Cáncer de mama, como también la relación entre Eventos Vitales e incidencia de Cáncer de mama. También se estudia al Cáncer como detonante de un TTPT, pero ninguno ha mostrado una asociación relevante, en su mayoría posiblemente debidas a fallas metodológicas debido al grado de dificultad que implica la medición del grado de Estrés en los individuos.

Para realizar estas mediciones, realizadas por personal de área psicomédica, se han ocupado diversas herramientas diagnósticas, buscando una tal que permita discernir los diversos trastornos relacionados con el estrés. Es así que DSM-IV ha creado pautas de evaluación diagnósticos, las cuales han permitido a toda persona que estudie el tema tener un criterio unificado, pero a la vez, ha permitido comprender que, sobre todo en el tema del estrés, los síntomas y signos tienen diversas formas de manifestarse, tanto en el tiempo como en la forma, y que incluso para un sujeto entrenado, existen expresiones del mismo que quizás sería incapaz de percibir a primera vista. [24, 25].

### **III. HIPOTESIS**

*Existe asociación entre la existencia de Eventos Estresores a lo largo de la vida y la presencia del Cáncer de Mama en mujeres chilenas*

### **IV. OBJETIVOS**

#### **Objetivo General:**

- Determinar la fuerza de asociación entre la presencia de eventos estresores y la aparición de Cáncer de Mama en mujeres chilenas.

#### **Objetivos Específicos:**

- Describir y comparar las características socio–demográficas de la población en estudio, según casos y controles.
- Cuantificar la presencia de eventos vitales.
- Cuantificar la presencia de eventos traumáticos.
- Estimar la fuerza de asociación entre la existencia de eventos vitales y de eventos estresores a lo largo de la vida y la presencia de Cáncer de mama ajustando por posibles variables confusoras

## V. CONTEXTO

Esta investigación se realizó bajo el alero del estudio, ya finalizado, FONIS SAO4I2119<sup>1</sup>, el cual buscó establecer la relación entre obesidad y resistencia insulínica frente a la aparición de Cáncer de Mama.

Bajo esta premisa, esta tesis fue secundaria al mismo, y como tal, utilizó la misma muestra de pacientes.

## VI. METODOS

**Diseño del estudio:** Se utilizó un diseño de casos y controles pareado.

**Definición de casos y controles:** Los casos correspondieron a mujeres con diagnóstico histológico de Cáncer primario de mama en los meses de Abril – Noviembre del año 2005 y que fueron atendidas en establecimientos hospitalarios del sistema público de Salud de la Región Metropolitana. Los controles correspondieron a sujetos que acudieron a estos centros para control mamográfico. Según clasificación de BI-RADS se incluyeron pacientes solo con BI-RADS 1 (examen normal) y BI-RADS 2 (Hallazgos benignos), descartándose los otros estadios por la posibilidad de presentar Cáncer. Casos y controles fueron pareados por edad ( $\pm 5$  años).

---

<sup>1</sup> Garmendia Maria Luisa, Pereira Ana, Alvarado Maria Elena, Atalah Eduardo. Relation between Insulin Resistance and Breast Cancer among Chilean Women. AEP Vol. 17, No. 6 June 2007: 403–409

**Universo y Muestra:** El tamaño de muestra original fue calculado con la fórmula de Fleiss para casos y controles, basándose en las siguientes estimaciones: nivel de confianza 95% y poder de la prueba 80%, estimándose de esta forma que debe estudiarse 168 casos y 168 controles. Para esta investigación, debido a la escasa bibliografía que refiere estudios similares[24], se mantuvo los parámetros del estudio original, esperándose un OR: 2.0.

Una vez finalizada la etapa de recolección de datos, se obtuvieron datos de 165 sujetos, basándose en el número de encuestas completas realizadas, para luego realizar un pareamiento por edad (+- 5 años), obteniéndose un total de 134 sujetos, desglosándose en 67 casos y 67 controles. Con los datos anteriormente señalados, se obtiene, para un IC 95%, un OR de 2,44, con un 58% de poder muestral.

**Variables del estudio:** Se consideró variable respuesta a la presencia de Cáncer de mama confirmado través de diagnóstico histológico. Se consideró variables predictoras a la presencia de estresores, tanto vitales como traumáticos. Otras covariables estudiadas fueron edad, estado civil, años de educación, nivel educacional.

### **Operacionalización de variables**

- Cáncer de mama: para la presente investigación, cada caso o control fue clasificado según el diagnóstico positivo o negativo para esta patología. Variable de tipo dicotómico, clasificada como 0 (ausente) o 1 (presente)

- Eventos vitales: se establecen 8 eventos vitales a consignar para esta investigación, del tipo fallecimiento (cónyuge /pareja, hijos u otro familiar o amigo), del tipo social (separación del cónyuge, asalto con violencia y pérdida económica) y enfermedad (propia y/o familiar). Se consideró como variable cuantitativa en términos de número de eventos positivos y asimismo se recodificó como variable dicotómica, siendo categoría (1) si presenta 3 o más eventos vitales y (0) si presenta 2 o menos.
- Evento traumático: para determinar si el suceso cumple los requisitos establecidos por la DSM IV, se utilizaron 4 preguntas.
  - Evento traumático que atenta contra la vida
  - Evento traumático en el cual estuvo presente
  - Evento traumático ante el cual tuvo sentimiento de terror
  - Evento traumático ante el cual tuvo sentimiento de incapacidad de influir en el mismo.

Se consideró como variables cuantitativa en términos de respuestas positivas y asimismo se recodificó como variable dicotómica, considerándose presente (1) si cumple las 4 preguntas afirmativamente, y ausente (0) si cumple menos de 3.

- Años de Estudio.
- Hospital base: se consideró hospital base al hospital de referencia de donde fue referida la paciente, el cual pertenece a los hospitales participantes de este estudio.

### **Instrumento de recolección de información:**

Para cumplir los objetivos ya mencionados, se elaboró una Pauta de Evaluación sobre Presencia de Estresores, en base a preguntas semi-estructuradas. Esta pauta fue realizada en base a los criterios diagnósticos, en uso actual, establecidos en DSM IV (Ítem I) para Trastornos de Estrés Post Traumático, y a eventos vitales con repercusión en la vida diaria (criterios definitorios a crisis no esperadas en la dinámica familiar), que han sido reconocidos como tales, escogiendo 8 debido a la importancia referida de los mismos [24].

Esta pauta cuenta con Ítem de Identificación básico, Ítem Consentimiento informado, Ítem Eventos Vitales e Ítem Evento Traumático (Ver Anexo)

Específicamente en Ítem Evento Vital, se investigó la ocurrencia de los siguientes eventos, consignándose además fecha (año) del mismo:

- Fallecimiento de cónyuge / pareja
- Fallecimiento de hijo
- Fallecimiento de otro familiar / amigo
- Separación de cónyuge / pareja
- Enfermedad o accidente grave (personal)
- Enfermedad o accidente grave (familiar)
- Asalto con violencia
- Pérdida material o económica importante



En Ítem Evento Traumático se investigó la ocurrencia de un hecho traumático, tanto al sujeto como entorno cercano, que cumpla con las siguientes características:

- Que atente contra la vida / daño inminente
- El sujeto estuvo presente
- El sujeto experimentó sentimiento de completo terror
- El sujeto experimentó sentimiento de incapacidad de influir en el mismo,

También se consigna una descripción del mismo (cual, como, a quienes) y año de ocurrencia.

**Procedimiento de recolección de información:** La información general está basada en los datos recolectados en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán del Servicio de Salud Central, el Hospital San Juan de Dios del Servicio de Salud Occidente y el Hospital Dr. Luis Tisné del Servicio de Salud Oriente.

Para la obtención de datos sociodemográficos, patrones de comportamiento y variables relacionadas al Cáncer, se utilizó la base ya recolectada de los hospitales anteriormente descritos.

La información recogida en este estudio fue obtenida por encuesta telefónica directa al sujeto, previo un consentimiento informado de manera verbal.

Con el fin de efectuar la validación del instrumento elaborado para esta tesis, tanto en sus aspectos de adaptación lingüística y semántica como en cuanto a su validez, criterio, contenido y constructo, se realizó una etapa de pilotaje, la cual permitió reformular la estructura de la encuesta para la mejor comprensión por parte del sujeto.

### **Recolección de datos**

Del total del universo, se determinó como sujeto para este estudio a un individuo perteneciente a la base de datos del estudio madre, que cumpliera con todos los criterios de inclusión del mismo, quien fuera ubicable en un número de teléfono que fue entregado como dato de contacto. Este sujeto debía aceptar voluntariamente a realizar una encuesta vía telefónica, y responder todas las preguntas de la misma.

Se procedió a llamar a todos los individuos pertenecientes al estudio madre, en base al número telefónico dejado por ellos para establecer contactos posteriores. Se llamó un máximo de 3 veces por individuo, siendo tanto teléfonos de red fija o celular, y procediendo a llamar a otros números de referencia cuando fue posible conseguir ese dato, en los horarios sugeridos si ese era el caso.

### **Pérdidas.**

Se consideró como pérdidas las siguientes situaciones:

- Sujetos con números telefónicos fuera de servicio
- Sujetos con números telefónicos que no corresponden

- Sujetos a los cuales se llamó 3 ocasiones sin respuesta efectiva
- Sujetos que no desearon contestar la encuesta.
- Sujetos a los cuales no fue posible aparear por edad.

### **Análisis de información**

Con la información obtenida a través de las encuestas, se procedió a traspasar la misma a una base de datos, a fin de realizar un análisis descriptivo, en relación a las variables en estudio, con el fin de tener una idea inicial de la información contenida en el conjunto de datos así como detectar la existencia de posibles errores en la codificación de los mismos o la existencia de datos faltantes.

Del total de llamados con encuestas realizadas, 165 encuestas fueron contestadas de forma completa. Considerando que este estudio se realizó con un apareamiento por edad entre casos y controles (+/- 5 años), se obtuvo un número final de 134 sujetos, siendo 67 correspondientes a casos y 67 a controles.

A continuación se realizó un modelo conceptual, para identificar posibles variables confusoras, determinándose que Años de estudio podía corresponder a una variable confusora.

Para evitar posibles sesgos, se procedió a comparar las muestras obtenidas del estudio original y del presente estudio. De esta forma, se encontró que en criterios

de edad del sujeto y estado civil, al presentar promedios y D.S comparables, categorizadas por caso o controles, ambas muestras son comparables. (Anexo 3)

A continuación, para estimar la asociación entre cáncer de mama y estrés se realizaron modelos de regresión logística condicional univariados y multivariados, donde se calcularon los Odds Ratio y los intervalos de confianza al 95%, para cada una de las variables respuesta, ajustándose por la variable Años de Estudio.

**Aspectos éticos:** El proyecto original fue sometido y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Chile.

En cuanto al consentimiento informado, este estudio, al basarse en una investigación que posee su propio consentimiento informado, autorizado por cada participante y que es factible de aplicarse a este estudio, fue revalidado al volver a pedir al participante su consentimiento específicamente para estas preguntas.

Toda la información generada en este estudio fue manejada de forma anónima y confidencial.

## VII. RESULTADOS

Del total de la muestra, un total de 134 sujetos, se muestra a continuación un análisis exploratorio de los individuos.

En lo referente a la descripción de la muestra, en cuanto a número y origen de los casos y controles, se presenta el siguiente cuadro resumen.

**Tabla N°1: Descripción de la muestra**

Variables	Casos (n=67)		Controles (n=67)		P-value
	N	%	N	%	
Hospital					0.65
<i>San Borja</i>	22	32.84	21	31.34	
<i>San Jose</i>	28	41.79	24	35.82	
<i>Luis Tisne</i>	17	25.37	22	32.84	
Edad (promedio y DS)	56.04	12.64	53.94	10.58	
Años de estudio (promedio y DS)	9.9	3.96	8.89	3.31	0.267

**Tabla N°1: Continuación**

Estado Civil					0.071
<i>Soltero</i>	10	15.15	10	14.93	
<i>Casado</i>	33	50.00	44	65.67	
<i>Separado</i>	13	19.70	3	4.48	
<i>Viudo</i>	7	10.61	5	7.46	
<i>Conviviente</i>	3	4.55	5	7.46	

De la tabla presentada, se puede observar que las variables Hospital de Referencia y Estado Civil no presentan una diferencia significativa entre casos y controles para la muestra en estudio, por lo que ambas muestras son comparables.

**Tabla N°2: Total de eventos vitales y traumáticos**

Variables	Casos (n=67)		Controles (n=67)		P-value
	N	%	N	%	
<b>Evento Vital*</b>	199		166		0.021
<i>Evento Vital 1</i>	21	31.34	7	10.44	
<i>Evento Vital 2</i>	10	14.92	9	13.43	
<i>Evento Vital 3</i>	61	91.04	67	100	
<i>Evento Vital 4</i>	26	38.80	18	26,86	
<i>Evento Vital 5</i>	14	20.89	12	17.91	
<i>Evento Vital 6</i>	32	47.76	31	46.26	
<i>Evento Vital 7</i>	18	26.86	13	19.40	
<i>Evento Vital 8</i>	17	25.37	9	13.43	
<b>Evento Traumático</b>					0.594
<i>No sufrió evento traumático</i>	58	86.56	60	89.55	
<i>Sufrió evento traumático</i>	9	13.53	7	10.44	

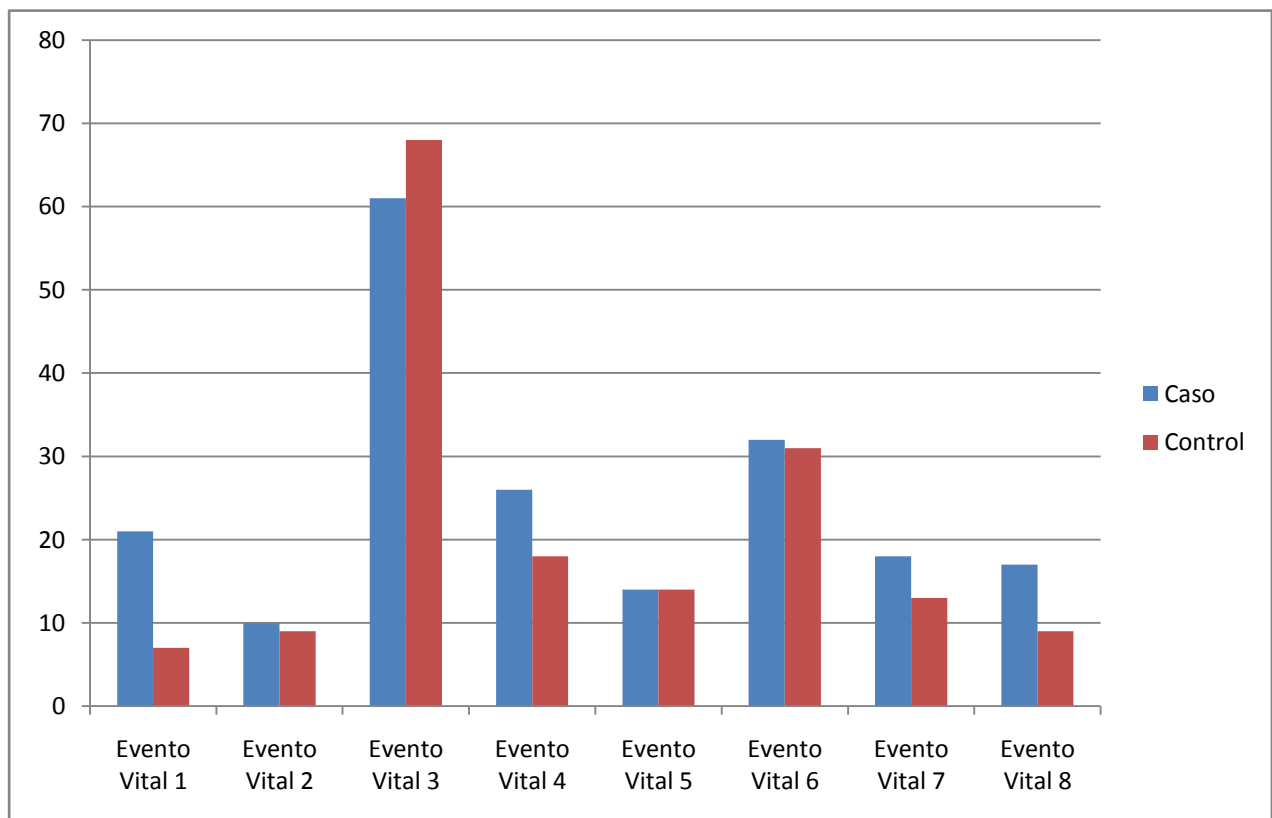
\* **Evento Vital 1:** Fallecimiento de cónyuge, **Evento Vital 2:** Fallecimiento de hijo, **Evento Vital 3:** Fallecimiento de familiar u otro amigo cercano, **Evento Vital 4:** Separación de cónyuge o pareja, **Evento Vital 5:** Enfermedad o accidente grave personal, **Evento Vital 6:** Enfermedad o accidente grave familiar, **Evento Vital 7:** Asalto con violencia, **Evento Vital 8:** Pérdida económica importante

En esta tabla se consigna la frecuencia relativa de eventos de los sujetos pertenecientes a la muestra, categorizándola entre casos y controles. Al comparar los resultados obtenidos en la relación a frecuencia total de eventos, se encontró

una diferencia significativa para Evento Vital (P-value 0.021), no así para Evento Traumático (P-value 0.594), pero se puede observar en estos una frecuencia más elevada, pero no estadísticamente significativa, presente en los casos.

De forma grafica, para el ítem Eventos Vitales, se puede observar en el grafico 1 la distribución de estos eventos, evidenciando la alta frecuencia del evento Vital 3: Fallecimiento de familiar o amigo cercano.

**Grafico 1: Distribución de Eventos Vitales**



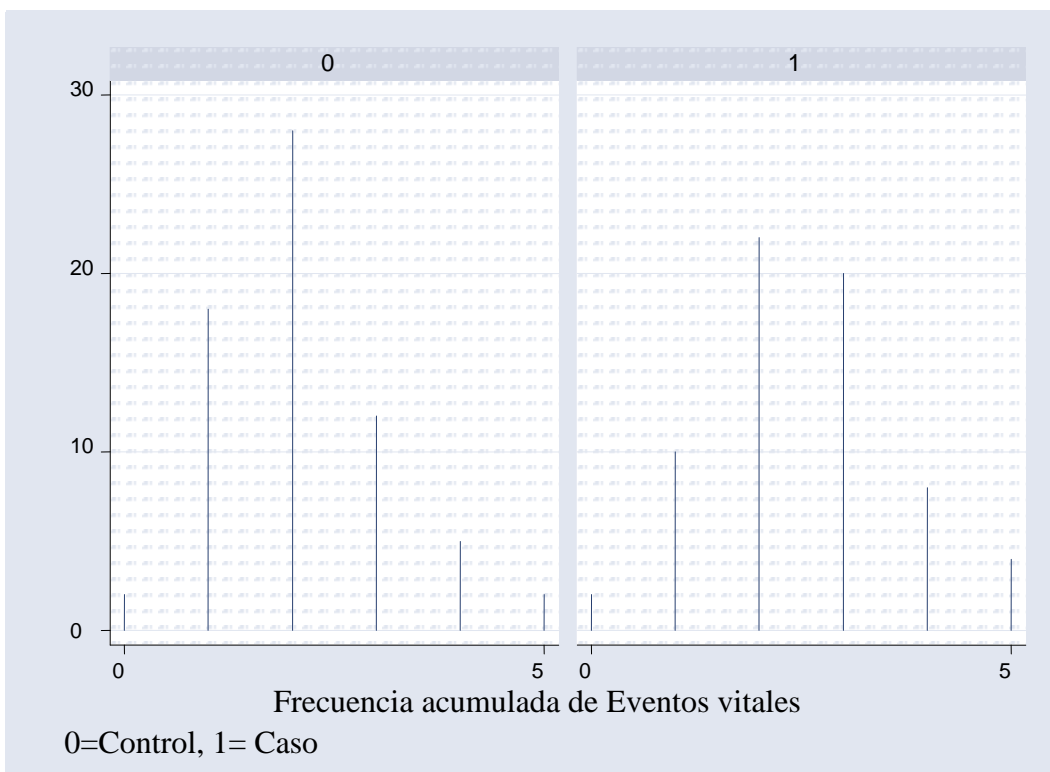
\* **Evento Vital 1:** Fallecimiento de cónyuge, **Evento Vital 2:** Fallecimiento de hijo, **Evento Vital 3:** Fallecimiento de familiar u otro amigo cercano, **Evento Vital 4:** Separación de cónyuge o pareja, **Evento Vital 5:** Enfermedad o accidente grave personal, **Evento Vital 6:** Enfermedad o accidente grave familiar, **Evento Vital 7:** Asalto con violencia, **Evento Vital 8:** Pérdida económica importante



Para efectos de análisis, el Evento 3 se categorizó en 4 ítems: Fallecimiento de Padres, fallecimiento de Hermano, Fallecimiento de hijo, Fallecimiento de otro familiar o amigo, siendo el Fallecimiento de Padres el rubro más mencionado, tanto en casos como en controles (caso: 49.37% - control: 51.81%)

Considerando que cada sujeto podía referir de 0 a 8 categorías de eventos vitales, se calculó la frecuencia acumulada de eventos vitales, la cual esta expresada de forma gráfica en el Grafico 2:

**Grafico 2: Comparación de la frecuencia acumulada de eventos vitales**

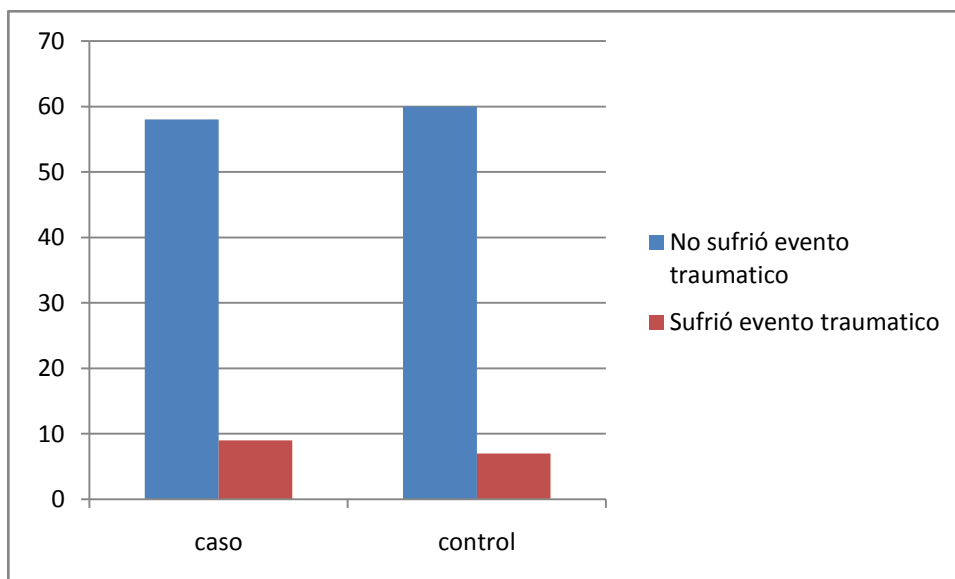


Con respecto a este grafico, se puede observar que la mediana son 2 Eventos Vitales por sujeto, en este caso, 28 controles refirieron haber sufrido 2 Eventos Vitales, contra 22 Casos.

En relación a Eventos Traumáticos, debe considerarse que para cumplir el criterio de Evento Traumático Presente el sujeto debe contestar positivamente las cuatro preguntas contenidas en la encuesta.

En base a la tabla 1, la información obtenida para este rubro puede ser traducida gráficamente en el gráfico 3:

**Gráfico 3: Ocurrencia Evento Traumático**



Como se puede observar, aproximadamente de un 10% a un 13% de los sujetos refirieron haber sufrido algún evento traumático. De los sujetos encuestados, 9 casos y 7 controles refirieron sucesos que cumplían con los requisitos para ser

considerados un Evento traumático. Basados en estos datos, se obtuvo un p-value de 0.594, que muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

Al analizar las causales de los eventos traumáticos, se obtiene la siguiente descripción de causas:

**Tabla 3: Causa evento Traumático**

Causa	Casos (n)	Controles (n)
Sin Evento Traumático	58	60
Evento traumático	9	7
<i>Suicidios, intentos</i>	2	2
<i>Accidentes automovilísticos:</i>	2	1
<i>Homicidios, intentos:</i>	2	0
<i>Atropellos, intentos:</i>	1	0
<i>Otros eventos</i>	2	4

El número de eventos traumáticos fue muy bajo y similar en ambos grupos. Por esto, no se realizaron pruebas estadísticas de significancia entre los grupos. Como se puede observar, al agrupar las causas detonantes del Evento Traumático, dado el número de casos, podemos encontrar que no hay un patrón para compararlas, siendo esto relacionable al p-value obtenido (0.594).

Para estimar la relación entre Eventos Vitales, Eventos Traumáticos y la incidencia de Cáncer de Mama, se realizaron modelos de regresión logística condicional Uni y Multivariados, ajustado por años de educación.

Para el Análisis Univariado, se presentan los resultado en forma de variable continua (Evento Vital) y, basándonos en el hecho de que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles, se decidió dicotimizar esta variable para efectos del análisis, en base a la mediana calculada para Evento Vital en su frecuencia acumulada, considerándose que el sujeto que refirió de 3 o más eventos vitales como sujeto que Sufrió Evento Vital, y al que refirió 2 o menos eventos vitales como sujeto que No Sufrió Evento Vital. Respecto a Evento Traumático presente fue considerado aquel sujeto que refirió positivamente la presencia de los 4 criterios.

Los datos obtenidos se presentan en la tabla n°4.

**Tabla 4: Asociación entre Eventos Vitales y Cáncer de Mama. Análisis Univariado**

Variable	OR	IC (95%)	P-value
Evento Vital	1.38	0.99 – 1.90	0.054
Evento Vital 3 o más	2.44	1.13 – 5.31	0.024
Evento Traumático presente	1.33	0.46 – 3.84	0.595

De los datos presentados en la tabla se puede observar que los intervalos de confianza para Evento Vital están al borde de la significancia estadística, con un P-value 0.054 y un intervalo de confianza que fluctúa entre 0.99 y 1.90. A la vez, se desprende que sufrir 3 o más eventos vitales a lo largo de la vida sería un factor riesgo para la aparición del Cáncer de mama, con un OR de 2.44, un IC 1.13 – 5.31, con un p-value estadísticamente significativo, lo cual no se aprecia tan claramente en esta variable en su forma continua. Para los Eventos traumáticos no se encontró relación con la incidencia del Cáncer de Mama, aunque la dirección obtenida lo dirige hacia un factor de riesgo.

Al añadir al análisis las variables confusoras, en este caso Años de Estudio, se obtiene lo siguiente:

**Tabla n°5: Asociación entre Eventos Vitales y Cáncer de Mama. Análisis Multivariado**

Variable	OR	IC (95%)	P-value
Evento Vital	1.33	0.95 – 1.87	0.099
Evento Vital 3 o más	2.22	1.01 – 4.89	0.048
Evento Traumático presente	1.17	0.39 – 3.53	0.781

Como se puede observar, al ajustar por años de estudio, sufrir 3 o más eventos vitales continúan siendo un factor de riesgo para el cáncer de mama, lo que no se observa en la variable de forma continua (p-value 0.099). Respecto a los eventos

traumáticos, no se encontró una relación entre estos y el cáncer de mama, con un p-value estadísticamente no significativo..

## VIII. DISCUSION

Este estudio exploró por primera vez en Chile la relación entre Estrés y Cáncer de Mama, enfocándose a dos tipos de eventos que originan Estrés en la población, Eventos Vitales y Eventos Traumáticos.

Este eje temático no ha sido una prioridad de estudio, debido, en su mayor parte, a la dificultad inherente de medir, de forma concreta, el nivel de estrés que puede provocar cada situación en cada sujeto. Es sabido que una misma situación puede causar respuestas diametralmente opuestas en el mismo sujeto, dependiendo de numerosos factores, tanto anímicos, biológicos, socioculturales, etc, y a su vez, que esta respuesta puede verse reflejada en varios sistemas, como el sistema nervioso, sistema inmune, etc.

De aquí nace una dificultad real para mensurar los niveles de estrés ante diversas situaciones. Para fines de este estudio, se consideraron algunos de los eventos estresantes más conocidos, según la literatura, categorizándolos según eventos de salida (muerte), eventos de transición (enfermedad) o eventos aleatorios (pérdida material), o eventos traumáticos.

Esta categorización permite enfocar las respuestas de los sujetos, enfocándolos en situaciones preestablecidas, en donde deben señalar la presencia o ausencia de determinada situación, para así poder utilizar las herramientas creadas en pos de determinar y mensurar los niveles de estrés. Estas herramientas, sin embargo,

no han mostrado una significancia objetiva real, siendo muchas veces necesario complementarlas con el criterio clínico propio de personal del área de la salud, entrenada para este fin.

La presente encuesta permitió consignar la presencia, ausencia y año de ocurrencia de cada evento, y a su vez, consignar si un evento ocurría más de una vez a lo largo del ciclo vital. Esta multiplicidad de eventos, lamentablemente, no fue posible incluirla en este estudio, dado que las variables fueron determinadas como dicotómicas, con criterios de Presente – Ausente. Este hecho hace considerar la necesidad de establecer otros criterios para futuras investigaciones, en donde esta multiplicidad de respuestas pueda ser mensurada y evaluada de forma adecuada.

Es necesario mencionar, que para efectos de análisis, se dicotomizó la variable Evento Vital Total, como Presente o Ausente, en base a la mediana. Esta decisión fue arbitraria, solo para efectos estadísticos, pero es necesario hacer notar que en la variable continua existe una direccionalidad, y que esta dicotomización permitió observar más claramente las relaciones entre Evento Vital Y Cáncer de Mama, estableciendo un punto de quiebre.

Otra limitación que afectó los resultados de este estudio, fue el bajo tamaño muestral, factor que tuvo repercusión en los análisis realizados, siendo más notorio en el número de Eventos traumáticos que fue posible rescatar, ya que, debido a los criterios de inclusión, muchas situaciones no fue posible



categorizarlas como tal, aunque hayan tenido características muy marcadas de Evento traumático. En cuanto a los sesgos, los datos aquí presentados pudieran estar afectados por un sesgo de memoria, debido a la naturaleza de los datos recogidos.

La literatura estudiada no hace mucha referencia a estudios similares, ya que se considera al Estrés una consecuencia, no una causa. Varios estudios encontrados [24] refieren al Estrés como una más de las múltiples variables en estudio. Los Estudios que hacen mención al Estrés como causa determinante no encontraron relación estadísticamente significativa[24], haciendo mención de la dificultad de determinar la presencia/ausencia de Estrés en todos sus tipos.

Existe plausibilidad biológica para explicar la relación. Bajo estos datos, la explicación se basaría que la mayor incidencia de eventos vitales resultaría en un desgaste de la respuesta, generándose una desorganización del sistema inmune ante el estímulo, al estar este expuesto constantemente a estimulación, modulando y respondiendo a los mismos.

## **IX. CONCLUSIONES**

El objetivo principal de la presente tesis era determinar la fuerza de la asociación entre Cáncer de Mama y Eventos Estresantes, los cuales podían ser de dos tipos, Vitales o Traumáticos.

En relación a los datos obtenidos, con un IC 95 y un 58% de poder muestral, en cuanto a eventos vitales, la prevalencia en casos fue 199 eventos y de controles fue 166 eventos, siendo esta diferencia de proporciones estadísticamente significativas. Al estudiar su asociación con cáncer de mama, los modelos univariados y multivariados mostraron su asociación con Cáncer de Mama, de forma que las personas que sufrieron 3 o más eventos vitales en la vida tuvieron dos veces o más riesgo de tener cáncer de mama.

La prevalencia a lo largo de la vida de eventos traumáticos en este estudio fue muy baja y similar entre casos y controles. Al estimar su asociación con Cáncer de Mama, no se encontró relación entre estas dos variables.

A pesar de sus limitaciones, este es un primer estudio en área de relevancia de salud pública. Son necesarios más estudios de mayor tamaño y con herramientas de medición más precisos, para poder así encontrar una relación estadísticamente significativa entre el Estrés y el cáncer de mama que pueda ser de utilidad para mejorar la Salud de las personas, pudiéndose enfocar desde la planificación de

una política de salud pública hasta una anamnesis diagnóstica de un control de salud de rutina.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Peralta M, O., *CANCER DE MAMA EN CHILE: DATOS EPIDEMIOLOGICOS*. Rev. chil. obstet. ginecol., 2002. **67**(6): p. 439-445.
2. Jackson, A.A., *Integrating the ideas of life course across cellular, individual, and population levels in cancer causation*. J Nutr, 2005. **135**(12 Suppl): p. 2927S-2933S.
3. Russo, J., et al., *Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2000(27): p. 17-37.
4. de Vladar, H.P. and J.A. Gonzalez, *Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy*. J Theor Biol, 2004. **227**(3): p. 335-48.
5. Klein, G. and E. Klein, *Surveillance against tumors--is it mainly immunological?* Immunol Lett, 2005. **100**(1): p. 29-33.
6. Hickey, W.F., *Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system*. Glia, 2001. **36**(2): p. 118-24.
7. Finn, O.J., *Tumor immunology at the service of cancer immunotherapy*. Curr Opin Immunol, 2004. **16**(2): p. 127-9.
8. Barrera-Rodríguez, R., *Bases Moleculares de la Inmunología del Cancer*. SALUD PUBLICA DE MEXICO, 1995. **37**(4): p. 344-353.
9. Foss, F.M., *Immunologic mechanisms of antitumor activity*. Semin Oncol, 2002. **29**(3 Suppl 7): p. 5-11.
10. Roberts, F.D., et al., *Self-reported stress and risk of breast cancer*. Cancer, 1996. **77**(6): p. 1089-93.

11. Morin, C.I. and J. Huot, *Recent advances in stress signaling in cancer*. Cancer Res, 2004. **64**(5): p. 1893-8.
12. Schernhammer, E.S., et al., *Job stress and breast cancer risk: the nurses' health study*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(11): p. 1079-86.
13. Kemeny, Margaret, et al., *Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression*. Brain, Behavior, and Immunity, 2007, 21: 1009 - 1018.
14. Trucco, Marcelo. *Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales*. Rev. chil. neuro-psiquiatr., nov. 2002, vol.40 supl.2, p.8-19..
15. Janerich, D.T., *Can stress cause cancer?* Am J Public Health, 1991. **81**(6): p. 687-8.
16. Cohen, S. and B.S. Rabin, *Psychologic stress, immunity, and cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(1): p. 3-4.
17. Graham, J., et al., *Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study*. Bmj, 2002. **324**(7351): p. 1420.
18. McGee, R., *Does stress cause cancer? There's no good evidence of a relation between stressful events and cancer*. Bmj, 1999. **319**(7216): p. 1015-6.
19. Levy, S., et al., *Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 1987. **5**(3): p. 348-53.
20. Duijts, S.F., M.P. Zeegers, and B.V. Borne, *The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2003. **107**(6): p. 1023-9.

21. Barraclough, J., et al., *Life events and breast cancer prognosis*. Bmj, 1993. **307**(6899): p. 325.
22. Protheroe, D., et al., *Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study*. Bmj, 1999. **319**(7216): p. 1027-30.
23. Nielsen, N.R., et al., *Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study*. Bmj, 2005. **331**(7516): p. 548.
24. Oramas, I., *Eventos Vitales y demanda de atencion*. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, 2005.
25. González Benítez, I., *Las crisis familiares*. Rev Cubana Med Gen Integr, 2000. 16(3): p. 280 - 286.

## X. ANEXOS.

### ANEXO 1: PAUTA DE EVALUACION SOBRE PRESENCIA DE ESTRESORES.

#### 1. IDENTIFICACION

Nombre\_\_\_\_\_

Rut\_\_\_\_\_

ID\_\_\_\_\_ CASO/CONTROL\_\_\_\_\_

Teléfono\_\_\_\_\_

#### 2. CONSENTIMIENTO

Estimada Sra....., nosotros le estamos llamando de la Universidad de Chile respecto a un estudio que Ud. participó en relación al cáncer de mama ¿Aceptaría Ud. responder unas preguntas adicionales relacionadas con el mismo tema?

SI NO

#### 3. EVENTOS VITALES

¿Ha sufrido Ud alguna vez en su vida alguno de los hechos siguientes?

Evento	Si	No	Cuando (Año)
Fallecimiento de cónyuge / pareja			

Fallecimiento de hijo			
Fallecimiento de otro familiar / amigo			
Separación de cónyuge / pareja			
Enfermedad o accidente grave (personal)			
Enfermedad o accidente grave (familiar)			
Asalto con violencia			
Pérdida material o económica importante			

#### 4. EVENTO TRAUMÁTICO

¿Ha sufrido Ud. alguna vez en su vida un hecho traumático (usted o familiar/amigo)?

- |   |    |    |
|---|----|----|
| - Que atenta contra la vida/ daño inminente         | SI | NO |
| - Estuvo presente                                   | SI | NO |
| - Sentimiento de completo terror                    | SI | NO |
| - Sentimiento de incapacidad de influir en el mismo | SI | NO |

¿Cuál? :descripción, cómo, a quienes	¿Cuándo? (año)



## ANEXO 2: ENCUESTA Y CONSENTIMIENTO ESTUDIO FONIS

### Anexo 1: Consentimiento informado



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

Yo ..... identificado(a) con cédula de identidad No. .... manifiesto que he recibido la siguiente información:

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile está desarrollando un estudio de investigación que tiene como objetivo establecer asociaciones entre algunos factores de riesgo, los cuales son del tipo de alimentación, consumo de cigarrillos, ejercicio físico, obesidad y resistencia a la insulina, entre otros con la aparición de Cáncer de Mama. En este estudio se considerarán además antecedentes familiares.

Declaro que se me informó sobre los objetivos del estudio y sobre la completa ausencia de riesgos y de beneficios para mi persona. Mi participación consiste en suministrar la información solicitada en la encuesta elaborada por el grupo investigador, y autorizar la medición del peso, presión arterial, talla y circunferencia de cintura además de la toma de muestra de sangre, equivalente a una cuchara sopera, en la cual se determinará glicemia basal, insulina y perfil lipídico.

De igual manera se me dio a conocer que los resultados de la presente investigación serán divulgados en la literatura científica como aporte al conocimiento médico, sin mencionarse los nombres ni las identidades de los participantes, ni de sus familiares.

Yo, habiendo recibido y entendido la información anterior, acepto participar como sujeto de investigación en el proyecto. Declaro también que se me ha informado que podré abstenerme de dar mayor información para la investigación en el momento que lo desee. En caso de querer verificar algún dato adicional me podré dirigir a la Dra. M.Luisa Garmendia M. fono: 6786142, Médico Epidemiólogo de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, o a la Dra. M. Elena Alvarado B. fono: 6786142, Médico Epidemiólogo de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

---

Firma del participante y fecha

---

Firma del Investigador responsable y fecha



## ESTUDIO SOBRE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CANCER DE MAMA

### I. DATOS DE LA ENTREVISTA

Caso /\_\_/\_/\_\_/

Control /\_\_/\_/\_\_/

HOSPITAL: \_\_\_\_\_ /\_\_/\_/\_\_\_/ FECHA DE ENTREVISTA:  
/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

ENTREVISTADOR: \_\_\_\_\_ /\_\_/\_/\_\_\_/ mes día  
año

### II. IDENTIFICACIÓN GENERAL

Nombre(s): \_\_\_\_\_

Apellidos (2): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

RUT: \_\_\_\_\_

Dirección de residencia: \_\_\_\_\_

Comuna de residencia: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

### III. ANTECEDENTES SOCIODEMOGRAFICOS

1. Edad:

2. ¿Cuál es su estado civil?

- a. Soltero
- b. Casado
- c. Separado
- d. Viudo
- e. Conviviente.

3. Lugar de nacimiento (comuna):  
\_\_\_\_\_

4. ¿Cuál es su último curso aprobado? \_\_\_\_\_

5. Nivel de educación

- a. Sin escolaridad
- b. Básica incompleta
- c. Básica completa
- d. Media incompleta
- e. Media completa

- f. Técnica incompleta
- g. Técnica completa
- h. Universitaria incompleta
- i. Universitaria completa
- j. Postgrado

6. Fue a una escuela:

- privada
- pública rural
- pública urbana
- subvencionada

7. Ud se dedica a:

- a. Estudiar
- b. Trabajar en forma estable
- c. Trabajar esporádicamente.
- d. Desempleada pero buscando trabajo
- e. Desempleada
- f. Realizar labores en el hogar
- g. Jubilada o pensionada
- h. Otra (¿cuál?) \_\_\_\_\_

8. Profesión u oficio (sólo a las que trabajan, jubiladas o pensionadas): \_\_\_\_\_

9. ¿Está afiliada a alguna institución para la atención de tu salud?

- a. FONASA A
- b. FONASA B
- c. FONASA C
- d. FONASA D
- e. ISAPRE
- f. Ninguna
- g. Otra (¿cuál?) \_\_\_\_\_

10. ¿Cuántas personas viven regularmente en su casa?            / \_\_\_ / \_\_\_ / personas

11. ¿Cuántas personas comen regularmente en su casa?            / \_\_\_ / \_\_\_ / personas

12. En cuál de los siguientes tramos se encuentra la renta de su hogar:

- |      |      |                               |
|------|------|-------------------------------|
| (Si) | (No) | Menos de \$100.000            |
| (Si) | (No) | Entre \$100.000 y \$300.000   |
| (Si) | (No) | Entre \$300.000 y \$500.000   |
| (Si) | (No) | Entre \$500.000 y \$700.000   |
| (Si) | (No) | Entre \$700.000 y \$900.000   |
| (Si) | (No) | Entre \$900.000 y \$1.100.000 |
| (Si) | (No) | Más de \$1.100.000            |

13. ¿De cuánto es el ingreso total aproximado de la familia por mes? \$ \_\_\_\_\_

14. ¿Quién aporta la mayor parte del ingreso familiar? \_\_\_\_\_

15. En total ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted? \_\_\_\_\_

**IV.ANTECEDENTES GINECO - OBSTÉTRICOS**

16. A que edad tuvo usted su primera menstruación?\_\_\_\_\_ años No recuerda \_\_\_\_\_

17. Ha tomado o toma anticonceptivos orales para control de embarazo? Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_años

18. Con relación a su menstruación:

- a. Actualmente usted tiene ciclos regulares
- b. Actualmente usted tiene ciclos irregulares
- c. Ya no tiene menstruación

19. Si contestó que no tiene menstruación, a que edad fue su última menstruación? \_\_\_\_\_años

20. Cual fue la causa de la menopausia?

- a. Le llegó la menopausia con la edad
- b. La operaron y le sacaron el útero
- c. La operaron y le sacaron los ovarios
- d. La irradiaron

17. Ha recibido terapia de sustitución hormonal? Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Fármaco	Vía dérmica, oral, inyectable	tiempo(años)

18. Cuántos hijos ha tenido usted? \_\_\_\_\_

19. A que edad tuvo su primer hijo? \_\_\_\_\_

20. Tiempo de lactancia total (meses)

Numero de hijos	Meses de lactancia
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
Total	

## V. ESTILO DE VIDA

### 5.1. Consumo de tabaco

21. Ha fumado alguna vez en su vida? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

22. A que edad inició? \_\_\_\_\_ años

23. ¿Cuántos años ha fumado? \_\_\_\_\_ años

24. Fuma ud actualmente? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tipo (cigarro, puros, pipa)	Frecuencia (diaria, semanal, mensual)	Cantidad (n°)

### 5.2. Consumo de alcohol

25. ¿Acostumbra a consumir alcohol? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

26. En caso afirmativo, especifique:

Tipo (vino, cerveza, licores)	Frecuencia (diaria, semanal, mensual)	Cantidad (n° vasos 100 ml)

### 5.3. Consumo de frutas y verduras

27. ¿Acostumbra a consumir frutas? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

28. ¿Acostumbra a consumir verduras crudas? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

29. ¿Acostumbra a consumir guisos con verduras? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

30. En caso afirmativo de alguna de las tres anteriores, especifique

Frecuencia	Frutas	Verduras crudas	Guisos con verduras
Una vez al mes			
Cada 15 días			
Una vez a la semana			
2-4 veces por semana			
5-6 veces por semana			
Una vez al día			
2 veces al día			
Tres o más veces al día			

#### 5.4. Actividad física

Las preguntas a continuación se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los últimos 7 días. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las *actividades intensas* que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades físicas intensas se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta? \_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física intensa Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en todas las *actividades moderadas* que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? No incluya caminar.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada Vaya a la pregunta 5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a *caminar* en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted *sentado* durante los días hábiles de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el

tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

## VI. OTROS ANTECEDENTES

31. ¿Ha sido alguna vez diagnosticada de diabetes? Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ Años desde diagnóstico\_\_\_\_\_

32. ¿Ha estado en tratamiento alguna vez por diabetes? Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

33. Su diabetes está compensada? Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

34. ¿Cuál es su peso habitual? \_\_\_\_\_ kg

## VII. ANTECEDENTES FAMILIARES

35. Número de hermanas incluída Usted (tenga en cuenta las fallecidas) \_\_\_\_\_

36. Alguna de sus hermanas ha tenido diagnóstico de cáncer de mama? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Cuantas\_\_\_\_\_

37. Número de hijas \_\_\_\_\_

38. Alguna de sus hijas ha tenido diagnóstico de cáncer de mama? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Cuantas\_\_\_\_\_

39. Su madre ha tenido diagnóstico de cáncer de mama: Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ A qué edad \_\_\_\_\_

40. Su abuela ha tenido diagnóstico de cáncer de mama: Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ A qué edad \_\_\_\_\_

41. Alguna tía materna ha tenido diagnóstico de cáncer de mama: Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ cuantas

\_\_\_\_\_

## VIII. PATOLOGIA

42. ¿Cuánto tiempo pasó desde que aparecieron los síntomas de su actual enfermedad hasta que consultó por primera vez? \_\_\_\_\_ Días

43. ¿Cuánto tiempo ha pasado desde que consultó por primera vez hasta la fecha?\_\_\_\_\_ Días



**A RESPONDER INTERNAMENTE:**

**IX. EXAMEN FISICO**

51. P° Arterial: Sistólica\_\_\_\_\_ Diastólica\_\_\_\_\_

52. Peso: \_\_\_\_\_ Kg

53. Talla: \_\_\_\_\_ cm

54. Circunferencia de cintura: \_\_\_\_\_ cm

55. IMC (interno): \_\_\_\_\_

**X. OTROS ANTECEDENTES**

56. El sujeto corresponde a:

- a. Caso de cáncer mama
- b. Control del Caso N° \_\_\_\_\_

Motivo de Consulta del control\_\_\_\_\_

Mamografía BIRADS control\_\_\_\_\_ Fecha mamografía: / /

57. Fecha de diagnóstico del cáncer mama: / /

58. Ubicación de la lesión: \_\_\_\_\_

59. Tipo histológico: \_\_\_\_\_

**XI. RESULTADOS DE LABORATORIO**

60. Glicemia basal: \_\_\_\_\_

61. Insulina basal: \_\_\_\_\_

62. HOMA: \_\_\_\_\_

63. Colesterol total \_\_\_\_\_

64. Colesterol LDL \_\_\_\_\_

65. Colesterol HDL \_\_\_\_\_

66. Triglicéridos \_\_\_\_\_

### ANEXO 3: Comparación de muestras entre Estudio FONIS y Estudio actual

#### 1.- Comparación de Edad.

FOSIS:

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
-----+-----					
edad	384	55.125	11.48753	33	86

. ESTUDIO:

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
-----+-----					
edad	134	54.99254	11.66674	33	86

#### 2.- Comparación de Estado Civil.

FOSIS

estadocivil	Freq.	Percent	Cum.
-----+-----			
1	54	14.10	14.10
2	213	55.61	69.71
3	48	12.53	82.25
4	44	11.49	93.73
5	24	6.27	100.00
-----+-----			
Total	383	100.00	

## ESTUDIO

estadocivil	Freq.	Percent	Cum.
-------------	-------	---------	------

-----+-----

1	20	15.04	15.04
---	----	-------	-------

2	77	57.89	72.93
---	----	-------	-------

3	16	12.03	84.96
---	----	-------	-------

4	12	9.02	93.98
---	----	------	-------

5	8	6.02	100.00
---	---	------	--------

-----+-----

Total	133	100.00	
-------	-----	--------	--

## ESTUDIO

dicoeduc	Freq.	Percent	Cum.
----------	-------	---------	------

-----+-----

0	79	58.96	58.96
---	----	-------	-------

1	55	41.04	100.00
---	----	-------	--------

-----+-----

Total	134	100.00	
-------	-----	--------	--