



¿El consumo de alcohol a edades tempranas incide en la densidad mamaria de las adolescentes?

Magíster en Salud Pública

Santiago de Chile

**Estudiante: Tamara Bustamante Gómez
Profesor/a guía: Dra. Ana Pereira Scalabrino, INTA.**

Índice

Índice	2
Agradecimientos	4
Índice de tablas	5
Índice de Figuras	6
Listado de abreviaturas	7
Resumen	8
I: Introducción	9
II: Marco teórico	10
1. Epidemiología del cáncer de mama	10
2. Densidad mamaria como factor de riesgo para cáncer de mama.....	11
3. Alcohol y cáncer de mama.....	13
4. Alcohol y densidad mamaria.....	14
5. Mecanismos propuestos entre alcohol, densidad mamaria y su relación con cáncer de mama.	15
III: Hipótesis y objetivos	16
1. Hipótesis:	16
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo general:	16
2.2 Objetivos específicos:.....	16
IV: Metodología	17
1. Tipo de estudio/Diseño:.....	17
2. Universo/muestra:	18
3. Variables y su operacionalización:	18
3.1 Variable dependiente:.....	18
3.2 Variable independiente:.....	19
3.3 Co-variables:	20
3.4. Operacionalización de las variables	21
4. Plan de análisis de la información:	23
Análisis exploratorio	23
Análisis bivariado.....	23
Análisis multivariado.....	24
5. Implicancias éticas	24

V: Resultados	25
VI: Discusión.....	36
Consumo de alcohol en la adolescencia.....	36
Consumo de alcohol y densidad mamaria.....	37
Mecanismo de asociación entre consumo de alcohol y densidad mamaria.....	38
Limitaciones y fortalezas.....	39
VIII: Conclusiones.....	40
IX. Referencias bibliográficas	41
ANEXOS.....	46

Agradecimientos

En primer lugar, a mi familia, novio y padres por acompañarme de manera incondicional en cada desafío que asumo en la vida y por nunca soltar mi mano.

A mi tutora, Dra. Ana Pereira Scalabrino por su dedicación, vocación infinita y confianza para poder culminar este proceso.

A la Universidad de Aysén, su ex rectora Sra. María Teresa Marshall por darme la oportunidad de perfeccionarme y haber confiado en mí.

A la actual Rectora, Srta. Natacha Pino por apoyarme para poder seguir desarrollándome académicamente.

A mis amistades y colegas; que contribuyeron de alguna manera en cada proceso, gracias por ser incondicionales y por su comprensión.

Índice de tablas

Tabla N° 1. Características descriptivas de tipo sociodemográficas, ginecológicas y antropométricas de las participantes de la cohorte ECO y sus madres.

Tabla N° 2. Características descriptivas respecto al consumo de alcohol según edad, frecuencia y cantidad en adolescentes entre 12 y 14 años pertenecientes al estudio ECO.

Tabla N° 3: Composición mamaria de las niñas (VFG (%) y VFGA) a los cuatro años postmenarquia.

Tabla N° 4. Tabla descriptiva asociación entre consumo de alcohol, porcentaje fibroglandular y volumen fibroglandular absoluto en participantes con y sin consumo de alcohol pertenecientes a la cohorte ECO.

Tabla N° 5: Asociación entre consumo de alcohol según edad de inicio, frecuencia y cantidad en VFG (%), coeficiente β crudo y ajustado.

Tabla N° 6: Asociación entre consumo de alcohol según edad de inicio, frecuencia y cantidad en Volumen fibroglandular absoluto (VFGA), coeficiente β crudo y ajustado.

Índice de Figuras

Figura N°1: Flujograma de participantes del estudio.

Figura N° 2: Histogramas de las variables de composición mamaria (VFG (%) y VFGA) a los cuatro años post menarquia.

Figura n°3: Gráficos de distribución de los residuos para consumo de alcohol y variables dependientes (%VFG-VFGA) a los 4 años post menarquia, en el modelo de regresión lineal ajustado por características de la niña y educación materna.

Figura n°4: Gráficos de distribución de los residuos para consumo de alcohol y variables dependientes (%VFG-VFGA) a los 4 años post menarquia, en el modelo de regresión lineal ajustado por características de la niña y educación materna.

Figura N°5: Modelo de Pike de carcinogénesis mamaria (A) e incidencia edad específica de cáncer de mama (B) observada y predicha por el modelo de Pike.

Listado de abreviaturas

DM: DENSIDAD MAMARIA

VFGA: VOLUMEN FIBROGLANDULAR ABSOLUTO

%VFG: PORCENTAJE DE VOLUMEN FIBROGLANDULAR

OH: ALCOHOL

VMT: VOLUMEN MAMARIO TOTAL

DXA: DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY

RNM: RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA.

EMB: ENFERMEDAD MAMARIA BENIGNA.

CM: CÁNCER DE MAMA.

PADM: PORCENTAJE DE AREA DENSA DE LA MAMA.

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

SENDA: SERVICIO NACIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y REHABILITACIÓN
DEL CONSUMO DE DROGAS Y ALCOHOL.

IGF-1: FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINICO TIPO 1

ECO: ESTUDIO DE CRECIMIENTO Y OBESIDAD

IC: INTERVALO DE CONFIANZA

WCRF: WORLD CANCER RESEARCH FUND

DE: DESVIACIÓN ESTANDAR

Resumen

Antecedentes: El consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de mama, sin embargo el efecto del consumo de alcohol en la composición mamaria durante la adolescencia es inconclusa. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el consumo de alcohol con el porcentaje de volumen fibroglandular (%VFG) y volumen fibroglandular absoluto (VFGA) de la mama en la adolescencia.

Metodología: Estudio transversal, inserto en la cohorte del estudio Chileno de crecimiento y obesidad (n=303). Consumo de alcohol se evaluó mediante cuestionario SENDA y la densidad mamaria por DXA. Se estimaron los coeficientes B e IC95% mediante modelos de regresión lineal ajustados por estado nutricional, peso nacimiento y densidad mamaria y escolaridad materna.

Resultados: Las niñas que refieren consumo de alcohol durante la adolescencia tienen un mayor %VGF en relación a niñas que nunca han consumido (β 3,9; IC95%: 1,2; 6,7), y también en aquellas que inició el consumo antes de los 13 años (β : 5,0, IC95%:1,1; 8,8). No se encontró asociación con AVGF.

Conclusiones: Un consumo de alcohol antes de los 13 años incrementa el %VGF. Esta modificación de la composición mamaria en la adolescencia podría ser un mayor riesgo de cáncer de mama en la adultez.

I: Introducción

El Cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres del mundo. Acorde a lo publicado en el último informe de expertos de la World Cancer Research Foundation (WCRF) el cáncer de mama alcanzó un 25,4% del número total de casos nuevos diagnosticados en mujeres el año 2018 (1) y se espera que para el año 2040 aumente su incidencia en un 46%(2).

En Chile, acorde a datos publicados en el Plan Nacional del Cáncer 2018-2028, la primera causa de muerte en las mujeres lo ocupa el cáncer de mama (con una tasa de mortalidad de 16,6 por 100.000 habitantes)(3). Este presenta una etiología compleja y de múltiples factores tales como: edad, número de hijos, edad de la menarquia, consumo de tabaco, alcohol y densidad mamaria, entre otros(4).

La densidad mamaria (DM) es considerada un marcador temprano o intermedio de cáncer de mama(5). Esta se puede medir desde edades tempranas, lo cual nos permitiría evaluar exposiciones a temprana edad y cómo cambia la composición de la mama en el transcurso de la vida. La identificación de factores de riesgo de manera temprana en niñas y/o adolescentes permitiría desarrollar mecanismos de prevención para disminuir el riesgo de esta patología en la adultez.

Acorde a la última Encuesta Nacional de Salud (6) en Chile, destacan cifras que dejan en evidencia la alta prevalencia de hábitos de vida poco saludables en la población menor a 19 años y que son considerados factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, específicamente de mama. Entre ellos encontramos: el sedentarismo, la malnutrición por exceso, consumo de tabaco, baja ingesta de frutas y verduras y el consumo de alcohol. Este último es uno de los de mayor impacto a nivel mundial, sobre todo en la población adolescente e infantil y que tiene graves repercusiones en la salud de las personas sobre todo si este consumo inicia a edades tempranas.

En el contexto descrito, en la presente tesis se plantea evaluar la composición de la mama, tanto en porcentaje de densidad mamaria y tejido absoluto, y su asociación al consumo de alcohol en adolescentes 4 años postmenarquia.

II: Marco teórico

1. Epidemiología del cáncer de mama

La incidencia del cáncer de mama ha aumentado en los últimos años. Acorde a las proyecciones otorgadas por Globocan 2018 a nivel mundial, esta patología tiene una tasa de incidencia de 46,3 por cada 100.000 habitantes(3), mientras que en Chile tiene una incidencia con una tasa de 40,9 y una tasa de mortalidad de 11,1 por 100 mil habitantes(7), siendo hoy en día la patología por tumor más frecuente en la mujer chilena. Es un cáncer que se encuentra asociado a la exposición estrogénica durante la vida de una mujer; lo cual se asocia con una menarquía temprana, menopausia tardía, retraso de edad del primer hijo, baja lactancia y nuliparidad. Además tiene otros factores tales como: edad, sedentarismo, historia familiar, exposición ambiental, factores nutricionales (8,9), entre otros.

Una temprana edad de la menarquia es un factor de riesgo conocido para cáncer de mama (CM). En un estudio realizado en Venezuela se determinó que el riesgo de desarrollar CM aumentaba en 1,05 por cada año menor a 13 (años) que apareciera la menarquía. En otro estudio realizado en Cuba, se demuestra que la asociación de padecer CM es 1,28 veces más frecuente en las mujeres con menarquia precoz, que en las mujeres sin antecedentes (10).

La principal hormona encargada de la proliferación y desarrollo mamario es el estrógeno(11). Durante la pubertad (menarquia) y hasta el primer embarazo, es aquí donde el tejido mamario experimenta una rápida proliferación celular, debido a la exposición estrogénica (12), siendo más hiperactivo, sensible a influencias hormonales y expuesto a posibles mutaciones celulares. Por lo tanto, este periodo es clave para la influencia de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de cáncer de mama en la adultez y en consecuencia el prolongamiento de este periodo aumenta el riesgo de esta enfermedad(13,14). Si la mujer se embaraza previo a los 24 años se reduce de manera significativa la incidencia del cáncer de mama (15). Un embarazo previo a los 20 años reduce en un 50% el riesgo de desarrollar cáncer de mama versus mujeres nulíparas y un 40% respecto a las mujeres que tienen sus hijos después de los 35 años(16).

Las mujeres entre la edad de la menarquia y el primer embarazo presentan lóbulos mamarios indiferenciados tipo 1 o lóbulos tipo 2 que son más bien proliferativos. Cuando la mujer se embaraza, estos pasan a lóbulos tipo 3 (diferenciados) y luego se preparan para

la lactancia (lóbulo tipo 4). Los lóbulos tipo 1 y tipo 2 son los más susceptibles a carcinógenos y por ende, a sufrir una transformación neoplásica(17). En este sentido se sustenta que las mujeres nulíparas presentan mayor susceptibilidad a la carcinogénesis(18) producto de la existencia de una mayor exposición estrogénica(19) y presencia de lóbulos tipo 1 y tipo 2. A diferencia de lo que ocurre con las mujeres con un embarazo temprano que se diferencia a lóbulo 3 tempranamente, en el que ocurre diferenciación completa de la glándula mamaria, generándose un mecanismo de protección conferido por el embarazo temprano.

2. Densidad mamaria como factor de riesgo para cáncer de mama.

La densidad mamaria (DM) es definida como la cantidad de tejido estromal y epitelial radiográficamente denso en la mama(20), siendo considerado un potente factor hereditario e independiente para desarrollar cáncer de mama. La mama está compuesta por tejido fibroglandular y tejido graso. Se distinguen 3 áreas principales; el área densa: conformada por células epiteliales y tejido conectivo que aparece de un color claro en la mamografía (tejido fibroglandular), el área no densa: que es el otro componente mayoritario de la mama y es el que aparece oscuro (tejido graso) y por último, el área total de la mama: siendo ésta la sumatoria del área densa y no densa. Se ha estimado la DM como el porcentaje de área densa de la mama (PADM) que se obtiene dividiendo el área densa absoluta (cm²) por el área total (cm²) multiplicado por 100. La medición de PADM refleja la composición del tejido mamario, alcanzando su máximo desarrollo al finalizar la pubertad y se correlaciona positivamente con el contenido de células epiteliales y estromales, mientras que negativamente con el contenido graso(21).

Existe evidencia que afirma que las mujeres con una mama más densa alcanzan un riesgo de 4 a 6 veces más de presentar CM en comparación con aquellas de predominancia adiposa(22). Esto se ha observado tanto en mujeres pre y post-menopáusicas(23) debido a que las mujeres con alta densidad mamaria poseen mayor número de células estromales y epiteliales, esto conlleva a que se encuentren más expuestas al desarrollo de alguna patología mamaria si comparamos con las mujeres con una densidad mamaria más baja(24). El tejido estromal de la mama cumple un rol fundamental, ya que, será el responsable de originar ambientes que faciliten el crecimiento neoplásico debido a las modificaciones producto de la densidad mamográfica(20) y de los cambios asociados al proceso. En este sentido se da una paradoja que confirma que la densidad mamográfica disminuye con la edad, pero el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad debido al

riesgo acumulativo. Estos argumentos se basan en el modelo propuesto por Pike et al.,(25) quien acuñó el concepto de tasa de “exposición o envejecimiento” del tejido mamario y se relaciona estrechamente con toda la actividad mitótica de las células epiteliales mamarias y la susceptibilidad que éstas presentan al daño genético. Se evidencia que la tasa de exposición o envejecimiento del tejido mamario es mucho más rápida en el momento que ocurre la menarquia y que se enlentece con el embarazo, periodo pre menopáusico y disminuye considerablemente con la menopausia. Por lo tanto, tener hijos a edad temprana y la multiparidad disminuye el riesgo de cáncer de mama debido a que existe un menor envejecimiento mamario. Ésto se puede poner en paralelo con el concepto de DM, ya que la DM es máxima entre la pubertad y edad del primer hijo y disminuye posteriormente con la edad y principalmente al llegar a la menopausia(26,27).

Shepherd y Novotny han evidenciado que la cantidad de tejido denso aumenta (VFGA) hasta el estadio de Tanner mamario 4, decayendo en la etapa 5 donde comienza una mayor infiltración de adiposidad (28)

La evaluación de la composición mamaria a tempranas edades no es factible con mamografía (gold standard) dado que no se puede utilizar por la exposición que conlleva. Por lo mismo, diferentes grupos han desarrollado técnicas para estimar la cantidad de tejido denso, volumen mamario y porcentaje de densidad mamaria mediante Dual-energy X-ray Absorptiometry o absorciometría de rayos X con doble energía (DXA) y resonancia nuclear magnética (RNM)(29,30). Estos métodos son de baja o nula radiación, pero esta última es de alto costo. Shepherd et al(31)., en el año 2002, desarrolló el DXA como un método preciso y válido para evaluar DM obteniendo los siguientes datos: porcentaje de volumen fibroglandular (%VFG), volumen fibroglandular absoluto (VFGA) y volumen mamario total (VMT). Estudios desarrollados en mujeres adultas han descrito una precisión de 1,2% y una correlación con mamografía moderada a buena ($r^2=0,52 - 0,76$). Además otorga una adecuada correlación en niñas entre mama derecha e izquierda ($r^2= 0,97 P<0,001$). Esta técnica tiene ventajas, entre ellas: menor costo, mayor disponibilidad, menor dosis de radiación y buena reproducibilidad en niñas (32,33).

La DM comparte algunos factores de riesgo con el cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico, entre los cuales encontramos que aumenta con: antecedentes de enfermedad mamaria benigna, factores hormonales y nutricionales como el consumo de alcohol. Sin embargo se da una paradoja, ya que, ciertos factores tales como la obesidad, sobrepeso o la edad, disminuyen la DM, pero aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico (34–36).

3. Alcohol y cáncer de mama

El consumo de alcohol ha aumentado a nivel mundial, acorde a datos otorgados por la OMS se confirma que el consumo de alcohol por habitante en mayores de 15 años aumentó de 5,5 a 6,4 litros durante el año 2016(37). En Chile, acorde a los datos otorgados por la última Encuesta Nacional de Salud (2016-2017) una de cada diez personas en la población tiene consumo riesgoso de alcohol y la edad de inicio de consumo es a los 13 años. Según datos otorgados por SENDA, el 16,6% de los estudiantes de octavo básico habían consumido alcohol durante el último mes, situación que es aún más preocupante para alumnos de enseñanza media, específicamente para cuarto medio, donde este valor se triplica al 51,4%. El alcohol es responsable de un 5,9% de todas las defunciones a nivel mundial(38) situación que es bastante preocupante considerando que es un factor de riesgo para diversas patologías y cáncer, transformándose en un problema de salud pública(39). Asimismo diversos estudios confirman que la ingesta diaria de alcohol se relaciona directamente con un aumento en el riesgo para desarrollar cáncer de mama(29). Esta asociación se ha visto tanto en mujeres pre y posmenopáusicas(40) y se estima que por cada 10 gramos de aumento de alcohol consumido por día hay un alza en el riesgo de cáncer de mama entre un 2% y 12%. Inclusive, otros estudios han demostrado que el consumir alcohol en dos bebidas diarias aumenta en casi un 30% el riesgo para el desarrollo de cáncer mamario(41). El consumo de alcohol entre la menarquia y el primer embarazo, tiene un riesgo relativo de un 1,11 por ingesta de 10g/día para cáncer de mama. A esto se suma que el beber antes del primer embarazo se asocia fuertemente y de forma dependiente de la dosis con un mayor riesgo de neoplasias mamarias(42) y que es independiente del consumo de alcohol después del primer embarazo(9).

Otro estudio informó de un aumento del 50% de riesgo para desarrollar enfermedad mamaria benigna (EMB) por cada bebida adicional durante el período de 9 a 15 años(43). En este sentido se confirma que el consumo de alcohol entre la menarquia y el primer parto se asocia con mayor riesgo para desarrollo de lesiones proliferativas y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas(44).

Finalmente los estudios realizados no apuntan al tipo de alcohol consumido ni la relevancia de uno por sobre otro, de hecho no muestran diferencia estadísticamente significativa, pero sí apuntan al efecto del alcohol, sobre todo en el último tiempo donde el foco se centra en el consumo de alcohol a temprana edad(45).

4. Alcohol y densidad mamaria.

Diversos estudios han evaluado la asociación entre alcohol (OH) y DM, pero los resultados son discordantes. Hay estudios que muestran una asociación positiva con DM y el consumo de alcohol(41,46) en mujeres pre y postmenopáusicas, pero también existen estudios con datos inversos(47). En Japón se realizó un estudio transversal para mujeres inscritas en un programa para detección de cáncer y se observó una asociación estadísticamente significativa para las mujeres que consumían alcohol (OR 2,1; IC del 95%: 1,2–3,9 $p = 0,01$) (48). Un estudio prospectivo danés de 5.356 mujeres con un seguimiento de 8 años, evaluó el consumo de cerveza, vino fortificado, licores en bebidas y su asociación con DM considerando el tiempo de exposición y el tipo de alcohol a las edades de 20-29, 30-39, 40-49 y mayor a 50 años. Se observó que el consumo de alcohol se asocia positivamente con una mama mixta/densa en poblaciones entre los 20 y 29 años (49) donde el consumo de alcohol con una periodicidad de 3-7 bebidas por semana, alcanzó un OR de 1,74, mientras que un consumo mayor a 7 bebidas/semana alcanza un OR 1,76. (50). Esta observación también ha sido consistente en estudios de otros orígenes étnicos; un estudio de cohorte con diversidad étnica realizado en EE.UU demostró que las mujeres que auto reportan consumo de alcohol tenían una mayor densidad mamaria que las no consumidoras (51). No obstante este estudio carece de mayor detalle de cantidad de consumo y tipo de alcohol consumido.

A pesar de la evidencia anteriormente citada, otras investigaciones no avalan tal asociación(52) o son consideradas poco concluyentes. Como es el caso de un estudio de caso y control realizado en EE.UU, donde participaron 1211 mujeres premenopáusicas las cuales recordaban su consumo de alcohol a los 15 años hasta su inscripción en 1989 (línea de base). En esta investigación se solicitó información respecto al consumo de alcohol en el cuestionario de referencia de 1989 para cuatro intervalos de edad: de 15 a 17, de 18 a 22, de 23 a 30 y de 31 a 40 años. También se consultó sobre el consumo habitual en número de bebidas alcohólicas (botellas, latas de cerveza, vasos de vino, etc.) que fueron consumidos durante los intervalos de edad mencionados. En este estudio prospectivo no se encontró asociación positiva para mujeres nativas de Hawai. Es importante resaltar que el estudio contó con ciertos sesgos en las mujeres encuestadas como por ejemplo; de memoria, muestras pequeñas o bien con bajo consumo de alcohol(53).

5. Mecanismos propuestos entre alcohol, densidad mamaria y su relación con cáncer de mama.

Existen varios mecanismos propuestos en la asociación entre la ingesta de alcohol y la composición de la mama. El alcohol tiene un efecto sobre las redes de factores de crecimiento y endocrinos(36). Aumenta los niveles de estradiol, la actividad de la aromatasas (encargada de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo) y el “factor de crecimiento insulínico tipo 1” (IGF-1), lo que se traduce en un aumento de la proliferación mamaria; aumentando el riesgo de DM y cáncer de mama (CM) (54–56). Además, el patrón dietético de los consumidores de alcohol puede diferir de los que no consumen. Los bebedores con alto consumo ingieren menos alimentos que contienen folato. El folato está involucrado en la metilación del ADN que podría estar desregulado en la carcinogénesis de mama (57,58). Finalmente, el etanol es metabolizado principalmente a nivel hepático e incrementa la concentración de acetaldehído(59) en el organismo, siendo considerado este último un potente carcinógeno(60) que genera diversos cambios epigenéticos asociados al desarrollo de cáncer(54), entre los que se encuentra el cáncer de mama(55,56).

El período entre la edad de la menarquia y el primer embarazo representa una ventana de tiempo donde el tejido mamario se encuentra mucho más susceptible a los carcinógenos presentes y el futuro riesgo de CM(9). Se ha observado que el alcohol es un potente factor de riesgo de CM y más aún si este es iniciado a temprana edad. Una de las limitaciones de estos estudios es el tiempo de larga data entre la medición de la exposición y el desarrollo de cáncer, ya que, existen sesgos de memoria, características del diseño de los estudios, características de la población, entre otros.

Por lo tanto, es interesante evaluar el consumo de OH y composición de la mama durante la adolescencia y antes del primer embarazo, es decir previo a la modificación del lóbulo y ver como esto puede influir en una mayor DM y potencial riesgo de cáncer de mama. Para realizar este estudio se cuenta con la cohorte Estudio de Crecimiento y Obesidad (ECO). El estudio ECO surge en el año 2006 con el objetivo de evaluar la obesidad durante la infancia y su relación con enfermedades crónicas. Esta cohorte ha evaluado de manera seriada a las participantes realizando las siguientes mediciones: antropometría, muestras biológicas (metabólicas y hormonales), composición de la mama (madres e hijas), cuestionarios de consumo de sustancias, encuestas de dieta y sociodemográficas, entre otras.

Por lo tanto, esta es una oportunidad única para evaluar el consumo de alcohol a edades tempranas y cómo esto determina la composición mamaria al final de la pubertad (4 años post menarquia). Tomando estos antecedentes en consideración surge la hipótesis de que el consumo de alcohol en edades tempranas se asociaría con aumento en el porcentaje de densidad mamaria y también un aumento en la cantidad de tejido absoluto mamario.

III: Hipótesis y objetivos

1. Hipótesis:

El aumento del consumo de alcohol según: edad de inicio, cantidad y frecuencia durante la adolescencia se asociaría con un mayor porcentaje de tejido fibroglandular (%VFG) y mayor cantidad de tejido fibroglandular absoluto (VFGA) a los 4 años post menarquia.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general:

- Evaluar el consumo de alcohol en la adolescencia según; edad de inicio, cantidad, frecuencia y su asociación con el porcentaje de volumen fibroglandular y volumen fibroglandular absoluto de la mama a 4 años de la postmenarquia.

2.2 Objetivos específicos:

- Caracterizar a la población en términos de variables demográficas, gineco-obstétricas y antropométricas de las adolescentes (4 años postmenarquia).
- Determinar el consumo de alcohol durante la adolescencia (4 años postmenarquia) según edad de inicio, frecuencia y cantidad de alcohol consumido.
- Determinar porcentaje de Volumen Fibroglandular y Volumen Fibroglandular Absoluto en adolescentes a los 4 años post menarquia.
- Evaluar la asociación entre consumo de alcohol durante la adolescencia según edad de inicio, frecuencia, cantidad, porcentaje de volumen fibroglandular y volumen fibroglandular absoluto de la mama a 4 años de la postmenarquia. Adicionalmente tomaremos en consideración las siguientes variables confusoras: antropometría al momento de evaluación de composición mamaria, peso al nacimiento, edad de la menarquia, densidad mamaria y escolaridad de las madres.

IV: Metodología

1. Tipo de estudio/Diseño:

Este estudio es un análisis de datos secundarios que se obtiene a partir de la cohorte del estudio Chileno de crecimiento y obesidad (ECO). Es un estudio transversal inserto en una cohorte, para fines de este proyecto se tomaron las mediciones realizadas después de los 4 años de la fecha de la primera menstruación de las adolescentes (aprox. 16 años).

El estudio ECO surge en el año 2006 con el objetivo de evaluar la obesidad durante la infancia y su relación con enfermedades crónicas. El reclutamiento de los niños(as) se realizó con apoyo de la Junta Nacional de Jardines Infantiles (JUNJI), así como de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB). Se invitó a participar en el estudio a 1953 padres de niños de entre 2.6 a 4.0 años (nacidos en 2002-2003) y que en ese año asistían a los jardines infantiles de seis comunas del sector Sur Oriente de la ciudad de Santiago; las principales comunas incluidas en el estudio son Macul, Peñalolén, La Pintana, Puente Alto, La Florida y Ñuñoa, representativos de los niños de ingresos medios o bajos chilenos. De este total, 303 no aceptaron participar, 277 tenían datos incompletos en el periodo de 0 a 4 años, 144 niños no tenían registros en fichas clínicas y 34 fueron gemelos. En total se incorporaron al estudio 1195 niños. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, peso y talla a los 4 años de los niños elegidos en comparación con aquellos que no fueron elegidos(61).

Para ser enrolado en el estudio original el equipo investigador estableció los siguientes criterios de inclusión: 1) Nacimientos únicos con un peso al nacimiento entre 2500 y 4500 gr. y 2) No tener alguna condición física o psicológica que pudiese alterar el crecimiento de los niños. Para este estudio en particular, el único criterio de inclusión es que las niñas hayan sido evaluadas 4 años postmenarquia. No existen criterios adicionales de exclusión y/o inclusión.

Del estudio ECO se tienen datos antropométricos de nacimiento recopilados de forma retrospectiva (2002). Desde el año 2006, se invitaron anualmente a los participantes al INTA para realizar diversas evaluaciones tales como: antropometría, maduración sexual, ósea y hormonal, composición mamaria y corporal, muestras biológicas (marcadores inflamatorios/metabólicos), encuestas que permiten conocer estado de salud mental, alimentación, exposición a los alimentos, actividad física, entre otras, en diferentes momentos de la vida. Además, se realizan toma de muestras biológicas (sangre, orina y

deposiciones), estas son procesadas en dependencias del INTA y posteriormente analizadas(62).

Desde el año 2010 hasta el fin de la pubertad (inicio de la menstruación) se realiza un seguimiento bianual para evaluar desarrollo sexual según la clasificación de Tanner (evaluación de desarrollo mamario y de vello púbico)(28). Después de iniciada la menstruación, las visitas fueron fijadas al año de iniciar la menstruación (visitas fijadas según maduración biológica y no cronológica). En este sentido el estudio propuesto se inserta en un estudio mayor (ECO) pero que trabajará y analizará la base de datos ya construida.

2. Universo/muestra:

Respecto al universo se considerarán todas las adolescentes pertenecientes al estudio ECO y que a la fecha se encuentran en seguimiento. Para determinar la muestra se consideraron estudios previos que buscaban asociación entre el consumo de alcohol y la densidad mamográfica. Dado los antecedentes, 330 sería un tamaño muestral suficiente para encontrar una diferencia del 15% de consumo de alcohol (+15 gr/día) entre las mujeres con mama densa versus menos densa. De acuerdo al artículo de Jacobsen (63) se espera encontrar en el grupo más denso (según valor de la mediana) una prevalencia de consumo de mayor a 15 gr/día de 33% y en el grupo menos denso de 18%, asumiendo un $\alpha=0,05$, un poder de 75%.

3. Variables y su operacionalización:

3.1 Variable dependiente:

Densidad mamaria en adolescentes:

El volumen fibroglandular absoluto fue medido por absorciometría de rayos X con doble energía o Dual X-ray absorptiometry (DXA). DXA es un método preciso, reproducible, validado (en niñas y adultas) y de baja dosis de exposición (scan=15 ASv) que no requiere de la compresión de la mama(31,64,65)

El INTA cuenta con un densitómetro óseo GE Lunar Prodigy (GE Helthcare), calibrado para evaluar volumen mamario fibroglandular. Se calibró con un fantoma N17NS, el cual cuenta con un grado de densidad y espesor constantes. Consta de 7 fracciones diferentes de tejido

fibroglandular y graso. Las mediciones con DXA, las realizó un solo técnico entrenado y supervisado por Prof. Pereira y Dr. Shepherd.

Procedimiento:

La niña fue posicionada decúbito medio-lateral para observar la mama según los métodos descritos por Shepherd et al(66). Cuando se escaneó la mama izquierda la niña se giró a su lado izquierdo con su antebrazo izquierdo debajo de su cabeza y la parte superior del brazo aproximadamente perpendicular a la columna vertebral. Sus piernas fueron puestas en posición fetal con la columna vertebral lo más recta posible. La mano derecha de la niña fue usada para quitar el pecho derecho fuera de la zona de scanner del DXA para llevar el eje de la mama en la alineación con la mesa y el pezón prominente. Todos los DXAs fueron tomados por un técnico, quien fue entrenado en la técnica de posicionamiento por el Dr. Shepherd.

Después del escáner realizado a la mama izquierda, la niña se cambió de lado para escanear su mama derecha de la misma forma, a continuación se volvió a escanear su mama izquierda. En total 2 imágenes fueron adquiridas de la mama izquierda y 1 de la mama derecha. La dosis total de radiación de los 3 escáner fue estimada en 45 uSv aproximadamente equivalente a 5 días de radiación natural. Para el análisis, las imágenes fueron exportadas como imágenes de baja y alta atenuación. DM fue calculada usando un software desarrollado por el Dr. Shepherd de la Universidad de California San Francisco, Estados Unidos. En resumen, una caja fue puesta alrededor de la mama, el usuario dibujó el contorno de la mama excluyendo el músculo pectoral y el brazo. VFGA y %VFG fueron estimados mediante la comparación de valores de atenuación a las de un objeto de prueba construido por materiales radiológicamente equivalentes al tejido fibroglandular y graso. Todos los escáner de DXA fueron analizados por un solo lector entrenado. Sin embargo al duplicar las lecturas de todos los escáner de DXA realizados tanto por el mismo lector como por otro lector entrenado resultó en resultados muy similares (inter e intra evaluador ICC>0,9).

3.2 Variable independiente:

Para determinar el consumo de alcohol acorde a: edad de inicio, frecuencia y cantidad de alcohol consumido se describirán los ítems pertenecientes a la encuesta SENDA que se aplicó a adolescentes (niñas) que participaron del estudio. Esta encuesta se aplicó en los años 2017 y 2018 (4 años postmenarquia).

Para determinar:

- Consumo de alcohol: si ha consumido alcohol alguna vez en la vida.
- Edad de inicio de consumo de alcohol: Se describirá como la primera vez en que el adolescente consumió alcohol.
- Frecuencia: Se describirá cuando fue el último consumo y cuantas veces consumió alcohol en los últimos 30 días.
- Cantidad: Cantidad de alcohol consumido en los últimos 30 días (número de medidas).

3.3 Co-variables:

Respecto a las co-variables estas se ajustarán por:

- Evaluación de DM y escolaridad de las madres.

Entre el 2011 y 2012 fueron invitadas a realizarse una mamografía bilateral durante la quincena de su ciclo menstrual para controlar la variación de la DM(67). También se les aplicó un cuestionario de datos maternos en donde se obtuvo el nivel socioeconómico a través de la cantidad de años de escolaridad de las madres. Se considerará Nivel de educación bajo a madres que refieran sin estudios, preescolar completo, básica incompleta y media incompleta. El nivel de educación medio para quienes refieran tener educación media completa y educación especial. El nivel de educación alto para quienes tengan estudios superiores como instituto incompleto, instituto completa, universidad incompleta, universidad completa y postgrado.

La DM se evaluó como una variable continua mediante software VOLPARA. Obteniendo volumen denso y porcentaje de volumen denso, más el volumen total de la mama. Este software entrega DM automáticamente y no es operador dependiente(68).

- Peso de Nacimiento

Éste dato fue recolectado de forma retrospectiva desde fichas clínicas, información que ha sido validada y su calidad ha sido evaluada previamente, indicando menos de un 1% de valores no plausibles y varianza plausible(69).

- Antropometría al momento de la evaluación de DM.

Las mediciones antropométricas fueron realizadas en el momento de la evaluación de la densidad mamaria, éstas fueron ejecutadas por Nutricionistas entrenados, usando protocolos estandarizados de medición (correlación intraclase $\geq 0,75$) (61,70).

- Peso: Fue medido con la balanza portátil SECA modelo 770 (capacidad de 200 Kg, precisión de 0.1Kg).
- Talla: Fue medida con el estadiómetro portátil HARPENDER modelo 603 (capacidad, 200cm, sensibilidad 0.1 cm).
- Índice de masa corporal: Se calculó el IMC teniendo en cuenta el (peso (kg) / altura (m)²). Se utiliza puntaje Z score para la evaluación.

- Menarquia

Definido como el primer sangramiento o periodo menstrual y esto fue registrado en todas las adolescentes donde se indagó vía telefónica y visitas aplicando una encuesta para confirmar menstruación y descartar otra causa de sangrado. En la visita 4 años postmenarquia se registra el día del ciclo en el que se encuentra la adolescente.

3.4. Operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición	Operacionalización de la variable	Referencias
Densidad Mamaria				
VFG absoluto	Cuantitativa	Se evalúa DM 4 años post menarquia con DXA.	Continua (Cm ³)	Shepherd et al, 2008
%VFG	Cuantitativa	Se calcula como la relación entre el contenido denso versus el contenido no denso o graso *100.	Continua 0 – 100%	Shepherd et al, 2008

Variable de exposición				
Consumo de alcohol alguna vez en su vida	Cuantitativa	Ha consumido alcohol alguna vez en la vida	0. No 1. Sí	Encuesta SENDA.
Edad de inicio de consumo de alcohol	Cuantitativa	Tiempo en que el adolescente comienza a consumir alcohol.	Continúa (edad en años).	Encuesta SENDA.
Último consumo de alcohol	Cuantitativa	Última vez que consumió alcohol	1. Nunca 2. Menos de un mes 3. Hace más de un mes pero menos de un año. 4. Hace más de un año	Encuesta SENDA
Frecuencia de consumo en el último mes	Cuantitativa	Consumo de alcohol en el último mes	1. Cero vez al mes 2. Una vez al mes 3. Dos o más veces al mes	Encuesta SENDA
Cantidad de alcohol	Cuantitativa	Cantidad (medidas) de alcohol consumido en el último mes.	Medidas de alcohol 1. 0 medida 2. 1 medida 3 2 o más medidas	Encuesta SENDA.
Co variables				
DM de la madre	Cuantitativa	Evaluada con mamografía %VFG	Continua (%)	VOLPARA
Peso de Nacimiento	Cuantitativa	Se obtiene de manera retrospectiva de las fichas clínicas. Peso registrado inmediatamente después del parto.	Continua. Gramos.	Distribución percentilar, según la muestra.

Estado nutricional de las hijas: - Puntaje Z IMC para la edad	Cuantitativa	Razón entre el peso (kg) / altura (m ²). Cálculo de puntaje Z, IMC para la edad.	Continua Desviación estándar (DE)	Basado en las referencias de crecimiento de la OMS 2007.
Educación Materna	Cualitativa	A través de cuestionario se pregunta por la cantidad de años de escolaridad.	Categorica Nivel: Bajo Medio Alto	Según cuestionario realizado a la madre.

4. Plan de análisis de la información:

La captura y mantención base de datos de ECO se desarrolló software REDCAP, estos datos serán exportados y analizados en programa Stata 13 y se consideró una asociación significativa aquella que tuvo un p-value <0.05.

Análisis exploratorio

Inicialmente se llevará a cabo un análisis exploratorio unidimensional de los datos para corregir y/o eliminar valores extremos (outliers), datos faltantes (missing) o errores de digitación. Posterior a esto, se determinará la normalidad de la variable respuesta (VFGA y %VFG). En caso de no existir distribución normal de las variables respuestas, se realizarán las transformaciones y test correspondientes.

Para describir las características de la muestra en relación a las variables continuas se utilizarán promedios o medianas y DE o rango intercuartílico según corresponda, en el caso de variables categóricas, se utilizarán frecuencias absolutas.

Análisis bivariado

Se realizarán análisis entre la variable de exposición consumo de alcohol alguna vez en la vida y las variables dependientes (%VFG-VFGA) y co-variables (DM madre, peso de nacimiento, estado nutricional y escolaridad materna). Se realizará un análisis descriptivo y veremos el porcentaje o promedios de las variables independientes y/o confusoras. Se aplicará T student en el caso de las variables contínuas y chi cuadrado para visualizar diferencias.

Análisis multivariado

Se realizarán modelos de regresión lineal para evaluar la asociación entre consumo de alcohol (según consumo en la vida, edad de inicio, frecuencia de consumo y cantidad de alcohol) y las variables continuas (%VFG-VFGA). Se estimará el beta del coeficiente y su intervalo de confianza, ya sea crudo y ajustado por las variables confusoras antes descritas.

5. Implicancias éticas

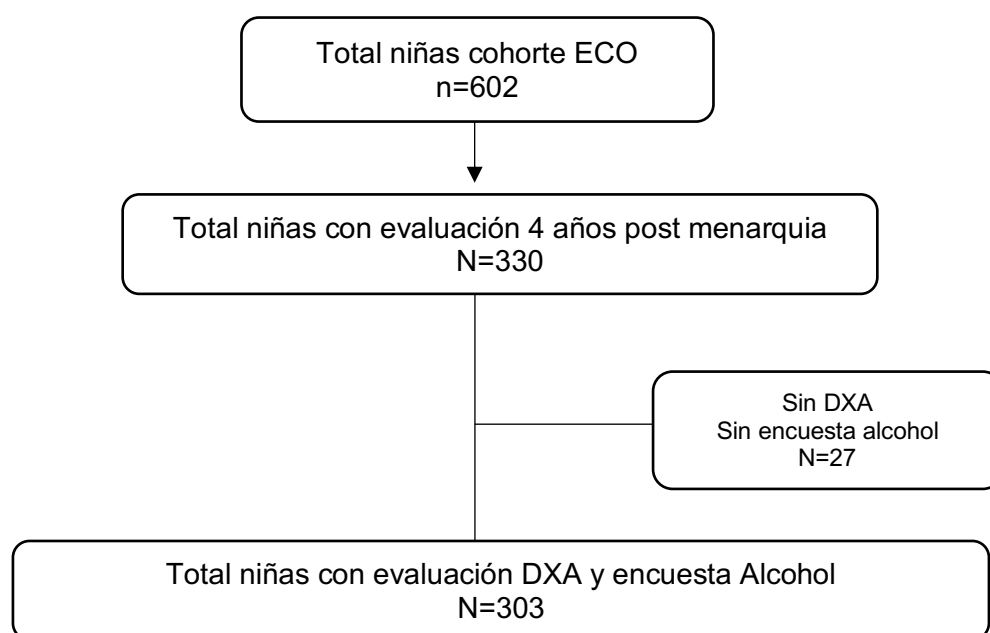
Esta investigación se encuentra inserta bajo el marco del proyecto FONDECYT de Dra. Ana Pereira No11170670 el cual fue presentado y aprobado por el comité de ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Todas las niñas firmaron un asentimiento (menores de edad) y su tutor(a) dio aprobación mediante un consentimiento informado para poder participar.

Para efectos de éste análisis secundario, el proyecto fue presentado a Comité de Ética de INTA, donde fue aprobado y se autorizó la exención del consentimiento y asentimiento de los participantes.

V: Resultados

Se obtuvieron datos de 329 niñas pertenecientes a la cohorte ECO que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Se evaluó a las niñas que contaron con información de densidad mamaria mediante el examen DXA y que en conjunto tuvieran los datos de consumo de alcohol según edad de inicio, frecuencia y cantidad de alcohol 4 años post menarquia (n=303) (Figura nº 1).

Figura 1. Flujograma de participantes del estudio.



Objetivo N°1: Caracterizar a la población en términos de variables demográficas, gineco-obstétricas y antropométricas de las adolescentes (4 años postmenarquia).

Las niñas mostraron un promedio de edad a los 4 años post menarquia de 16 años (DS= 0,87). El promedio de la edad de menarquia fue de 11,8 años (DS=0,84). En promedio, el peso corporal a los 4 años postmenarquia correspondió a 62,0 kg (DS= 12,09), Puntaje z IMC de 0,9 (DS=1,0). Un 40% (n=132) presentó malnutrición por exceso (sobrepeso u obesidad). De forma retrospectiva, se obtuvo el promedio de peso de nacimiento de 3,4 kg (DS= 0,42) (Ver tabla 1).

Las madres de las participantes mostraron en promedio una densidad mamaria de 10,4% (DS=5,6), esto mediante evaluación por mamografía y un 74 % (n=243) tuvieron escolaridad mayor a 12 años respecto al 26% que presentó un nivel de escolaridad bajo.

Tabla N° 1: Características descriptivas de tipo sociodemográficas, ginecológicas y antropométricas de las participantes de la cohorte ECO y sus madres.

	Variables	N	Promedio/ SD
Sociodemográficas	Edad (años)	329	16 (0,87)
	Peso al nacer (Kg)	326	3,4 (0,42)
Ginecológicas	Edad de menarquía (años)	326	11,8 (0,84)
	Peso a 4 años post menarquía (Kg)	329	62,0 (12,09)
Antropométricas	Talla (cm)	329	159 (5,81)
	Imc (kg/talla) ²	329	24,4 (4,31)
	Imc(Z)	329	0,9 (1,02)
Estado nutricional	Bajo peso (< -1 SD) (N, %)	10	3%
	Normal (-1 a 1 SD) (N, %)	187	57%
	Sobrepeso (+1 a +2 SD) (N, %)	96	29%
	Obesidad (> +2 SD) (N, %)	36	11%
Datos de la madre	Nivel educación bajo (sin estudios, preescolar completo, ens. básica y media incompleta) (N, %)	85	26%

Nivel educación medio (Ens. media completa y educación especial) (N, %)	160	49%
Nivel educación alto (Estudios superiores y postgrados) (N, %)	83	25%
Densidad mamaria de la madre (%)**	235	10,4% (5,6)

**Evaluación por mamografía.

Objetivo 2: Determinar el consumo de alcohol durante adolescencia (4 años postmenarquia) según consumo en la vida, edad de inicio, frecuencia y cantidad de alcohol consumido.

Del total de niñas (n=303) un 42% (n=126) reporta haber consumido alcohol alguna vez en su vida, mientras que el otro 58% (n=177) no ha iniciado el consumo de alcohol al momento de la encuesta. Un 16% (n=47) de las adolescentes inició el consumo de alcohol antes de los 13 años de edad y un 26% (n=79) a los 14 y más años. Respecto al último consumo de alcohol un 16% (n=48) de las encuestadas refiere haber consumido en los últimos 30 días, el 12% (n=36) refiere haber consumido hace más de un mes, pero menos de un año, un 14% (n=42) hace más de un año y un 58% (n=177) refiere no haber consumido nunca. Al consultar por los días de consumo de alcohol en el último mes a población un 42% (n=35) refiere no haber consumido, el 34% (n=28) una vez al mes, 24% (n=20) refiere haber consumido dos o más veces al mes. En cuanto a la máxima cantidad de alcohol consumida en el último mes un 57% (n=47) refiere haber consumido cero medidas de alcohol, un 25% (n=21) de la población encuestada una medida de alcohol, un 18% (n=15) dos o más medidas de alcohol. (Ver tabla 2).

Tabla 2: Características descriptivas respecto al consumo de alcohol según edad, frecuencia y cantidad en adolescentes entre 12 y 14 años pertenecientes al estudio ECO.

		N	%
Consumo de alcohol en la vida	No ha consumido alcohol	177	58%
	Ha consumido alcohol	126	42%
Edad alcohol primera vez	Nunca han consumido alcohol	177	58%
	Menor o igual a 13 años	47	16%
	14 años	37	12%
	15 y más	42	14%
Último consumo alcohol	Nunca han consumido alcohol	177	58%
	Menos de 1 mes	48	16%
	Más de 1 mes pero menos de 1 año	36	12%
	Más de un año	42	14%
Días de consumo en el último mes	Cero vez al mes	35	42%
	Una vez al mes	28	34%
	Dos o más veces al mes	20	24%
Cantidad alcohol (máxima cantidad de consumo en medidas de los últimos 30 días)	Cero medida de alcohol	47	57%
	Una medida de alcohol	21	25%
	Dos o mas medidas de alcohol	15	18%

Objetivo 3: Determinar porcentaje de Volumen Fibroglandular y Volumen Fibroglandular Absoluto en adolescentes 4 años post menarquia pertenecientes a la cohorte ECO.

La composición mamaria de las niñas a los cuatro años post menarquia se presenta en la Tabla N°3. De las 329 niñas evaluadas, un total de 303 niñas tienen resultados de DXA y encuesta de alcohol. El volumen fibroglandular absoluto (VFGA) promedio fue de 227,04 cm³ (DE 96,47) y su porcentaje de densidad mamaria (% VFG) fue de 49% (DE 15,93).

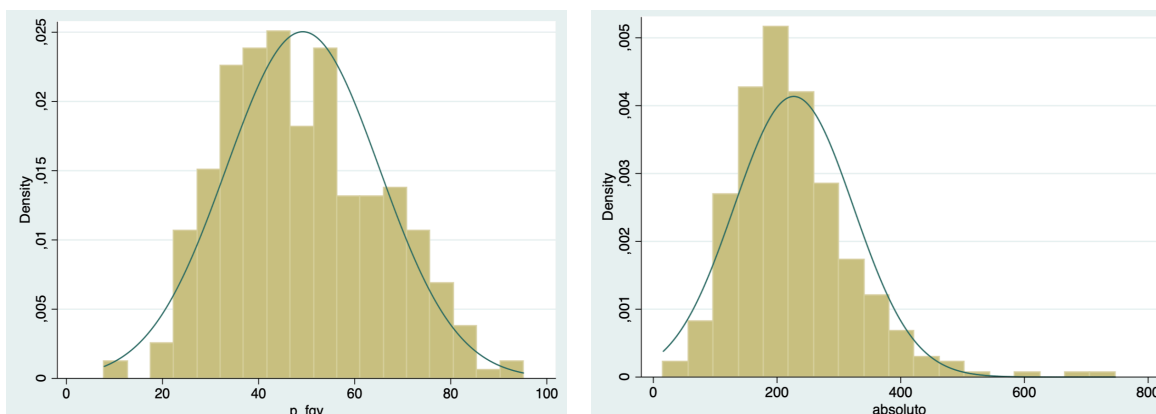
Tabla N° 3: Composición mamaria de las niñas (VFG (%) y VFGA) a los cuatro años postmenarquia.

Composición mamaria	N	Promedio/sd
VFG (%)	329	49,2/ 15,93
VFGA (cm ³)	329	227,0/ 96,47

Abreviaciones: VFG (%), Porcentaje de densidad mamaria; VFGA (cm³), Volumen fibro glandular Absoluto; SD: Desviación estándar

Al evaluar la distribución de las variables respuesta, tanto para %VFG y VFGA, la distribución no es normal estadísticamente, sin embargo, gráficamente ambas se asemejan a una curva normal (Ver Figura N°2). Dada esta situación, se realizarán pruebas para evaluar la distribución de los residuos en los modelos finales y así poder comprobar los supuestos de normalidad.

Figura N° 2 Histogramas de las variables de composición mamaria (VFG (%) y VFGA) a los cuatro años post menarquia.



Se realizó un análisis bivariado para evaluar la asociación de las variables consumo de alcohol, porcentaje fibroglandular, volumen fibroglandular absoluto en adolescentes y confusoras en relación a las adolescentes que refieren haber consumido o no alcohol, donde se observa lo siguiente:

En el análisis bivariado, al comparar las niñas que refieren haber consumido alcohol versus las que no han consumido, el porcentaje fibroglandular es significativamente mayor en aquellas que si refieren haber consumido 53% (DS=15,85) versus el 48% (DS=15,78), p-value <0,05, pero no hay diferencias en relación al volumen fibroglandular absoluto.

Las adolescentes que refieren consumo de alcohol son de mayor edad al momento del DXA (15,9 (DS=0,88) versus 15,6 años (DS 0,86) y presentaron una edad de la menarquia mayor que su contraparte 12.0 años (DS=0,8) versus 11,7 años (DS=0,8). No se encontraron diferencias significativas ni al peso de nacimiento ni en las variables antropométricas a los 4 años postmenarquia (Tabla n°4).

Tabla N° 4: Tabla descriptiva asociación entre consumo de alcohol, porcentaje fibroglandular y volumen fibroglandular absoluto en participantes con y sin consumo de alcohol pertenecientes a la cohorte ECO.

Variables	Con consumo de alcohol		Sin consumo de alcohol		p-value
	n	Promedio/sd	n	Promedio/sd	
Porcentaje fibro glandular %	126	52,63/15,85	177	47,74/15,78	0,0084
Volumen fibro glandular Absoluto	126	230,16/91,05	177	227,12/100,68	0,7876
Edad (años)	126	15,90/0,88	177	15,60/0,86	0,0035
Peso al nacer (kilogramo)	125	3,37/0,38	175	3,33/0,45	0,4249
Edad de menarquía (años).	125	11,96/0,88	175	11,73/0,83	0,0193
Peso 4 años post menarquia (kilogramo)	126	61,32/11,24	177	62,60/13,09	0,3731

Talla (centímetros)	126	159,52/5,89	177	159,04/5,71	0,4740
Imc (kg/cm²)	126	24,08/4,05	177	24,68/4,63	0,2444
imc(Z)	126	0,83/0,99	177	0,98/1,08	0,2285
Estado nutricional (SD)					
Bajo Peso (< -1SD), (N: %)	6	5%	4	2%	
Normal (-1; 1SD), (N: %)	74	59%	97	55%	
Sobrepeso (+1; 2SD), (N: %)	35	28%	53	30%	0,406
Obesidad (> +2SD), (N: %)	11	9%	23	13%	

Objetivo 4: Evaluar la asociación entre consumo de alcohol durante la adolescencia según consumo en la vida, edad de inicio, frecuencia, cantidad, porcentaje de volumen fibroglandular y volumen fibroglandular absoluto de la mama a 4 años de la menarquia. Considerando las variables confusoras: antropometría al momento de evaluación de composición mamaria, peso nacimiento, edad de la menarquia, densidad mamaria y escolaridad de las madres.

Como se observa en la tabla n°5, existe una asociación positiva en las niñas que refieren haber consumido alcohol alguna vez en la vida con el %VFG, ya sea en el modelo crudo o ajustado por las variables de la niña (Coef. β 3,9, IC 95% [1,2 ; 6,7]), pero esta asociación desaparece al ajustar por la DM de la madre (n=213). Adicionalmente podemos observar en el modelo crudo y el ajustado por z-IMC que las niñas que inician un consumo de alcohol antes de los 13 años tienen mayor probabilidad de tener un %VFG mayor que las niñas que aún no han iniciado el consumo al momento de la encuesta (Coef. $\beta_{ajustado}$ 5,0, IC95% [1,1; 8,8]).

En cuanto a la categoría frecuencia de consumo en el último mes en el modelo ajustado por las variables de las niñas más la escolaridad materna, se observa que las niñas que consumieron alcohol por última vez hace más de un año o entre 1 mes y 1 año la densidad mamaria aumenta en un 4,6% (Coef. $\beta_{ajustado}$ 4,6, IC95% [0,3; 8,9] y (Coef. β 4,3, IC 95% [0,3;8,4] respectivamente) a diferencia que no se observaron asociaciones en las niñas que refieren su último consumo en el último mes. No se encontró asociación entre días de consumo y cantidad de alcohol consumido en el último mes con el %VGF (Ver Tabla N°5).

Tabla N° 5: Asociación entre consumo de alcohol según edad de inicio, frecuencia y cantidad en VFG (%), coeficiente β crudo y ajustado.

% Volumen fibroglandular					
Categorías	N	β_1 IC 95%	β_2 IC 95%	β_3 IC 95%	β_4 IC 95%
Consumo en la vida No Si	303	Reference 4,9 (1,3;8,5)	Reference 3,4 (0,7;6,1)	Reference 3,9 (1,2;6,7)	Reference 2,9 (-0,4;6,2)
Edad primer consumo Nunca < o igual a 13 años 14 años 15 y más	303	Reference 6,8 (1,7;11,9) 3,8 (-1,9; 9,4) 3,8 (-1,6;9,1)	Reference 5,0 (1,1;8,8) 3,5 (-0,7;7,7) 1,6 (-2,4;5,6)	Reference 4,6 (0,8;8,4) 3,2(-1,0;7,4) 3,8 (-0,5;8,0)	Reference 3,3 (-1,4;8,0) 2,7 (-2,5;7,8) 2,6 (-2,3;7,5)
Último consumo alcohol Nunca < un mes >un mes <un año >un año	303	Reference 4,2 (-0,8; 9,3) 2,5 (-3,1; 8,2) 7,7 (2,3; 13,0)	Reference 2,4 (-1,4; 6,2) 4,3 (0,1; 8,6) 3,8 (-0,3; 7,8)	Reference 3,1 (-0,7; 6,9) 4,6 (0,3; 8,9) 4,3 (0,3; 8,4)	Reference 1,8 (-2,6; 6,2) 5,1 (-0,2; 10,3) 2,4 (-2,6; 7,3)
Frecuencia de consumo en el último mes 0 vez al mes 1 vez al mes 2 o más veces al mes	83	Reference 2,8 (-5,4; 11,1) -0,1 (-9,2; 9,0)	Reference -2,2 (-8,5; 4,2) -3,4 (-10,3; 3,5)	Reference -1,5 (-8,0; 4,9) -3,5(-10,4; 3,5)	Reference -2,8 (-10,7; 5,1) -7,9 (-16,1; 0,3)
Cantidad de alcohol consumido 0 medida 1 medida 2 o más medidas	83	Reference 4,1 (-4,4; 12,6) -0,2 (-9,8; 9,4)	Reference -0,6 (-7,2; 6,0) -0,8 (-8,1; 6,5)	Reference -1,2 (-7,9; 5,4) -0,8 (-8,0; 6,5)	Reference -1,6 (-9,7; 6,4) -1,0 (-9,7; 7,6)

β_1 : Variable con modelo crudo

β_2 : Variable con modelo ajustado por Índice de masa corporal (IMC).

β_3 : Variable con modelo ajustado por IMC, edad de menarquia de la niña, peso de nacimiento, edad de medición de DXA y nivel educación de la madre.

β_4 : Variable con modelo ajustado por IMC, edad de menarquia de la niña, peso de nacimiento, edad de medición de DXA, nivel educación y densidad mamaria de la madre.

Acorde a lo observado en la tabla n°6, se observa una magnitud positiva respecto a las niñas que refieren haber consumido alcohol alguna vez en la vida, sin embargo esto no es significativo. Se observó una asociación positiva con VFGA en quienes inician el consumo de alcohol de manera tardía (15 y más años) en relación a las que nunca han consumido, pero esto solo fue significativo en el modelo ajustado por z-IMC (Coef. β 36,0, IC95% [4,0; 68,0]). No se observaron asociaciones entre las otras variables de consumo de alcohol y VFGA (Ver Tabla N°6).

Tabla N° 6: Asociación entre consumo de alcohol según edad de inicio, frecuencia y cantidad en Volumen fibroglandular absoluto (VFGA), coeficiente β crudo y ajustado.

Volumen fibroglandular absoluto					
Categorías	N	β_1 IC 95%	β_2 IC 95%	β_3 IC 95%	β_4 IC 95%
Consumo en la vida	303	Reference	Reference	Reference	Reference
No		3,0 (-19,1;25,2)	5,7 (-16,1;27,6)	2,7 (-20,0;25,4)	-3,4 (-32,6;25,8)
Si					
Edad primer consumo	303	Reference	Reference	Reference	Reference
Nunca		-15,4 (-46,5; 15,6)	-12,1 (-42,6; 18,4)	-11,5 (-43,0; 19,8)	-18,1 (-59,5; 23,3)
< o igual a 13 años		-6,3 (-40,5; 28,0)	-5,8 (-39,3; 27,8)	-7,0 (-41,7; 27,7)	-27,3 (-72,6; 18,0)
14 años		32,0 (-0,5; 64,4)	36,0 (4,0; 68,0)	31,0 (-4,0; 65,9)	33,3 (-9,9; 76,6)
15 y más					
Último consumo de alcohol	303	Reference	Reference	Reference	Reference
Nunca		7,4 (-23,7;38,4)	10,6 (-20,0;41,2)	7,1 (-24,2;38,4)	-0,6 (-39,9;38,7)
< un mes		13,6 (-21,3;48,4)	10,4 (-23,9;44,7)	7,5 (-28,0;43,1)	17,0 (-29,7;63,7)
>un mes <un año		-10,9 (-43,7;21,8)	-4,0 (-36,5;28,4)	-7,0 (-40,5;26,6)	-26,1 (-70,0;17,7)
>un año					
Frecuencia de consumo en el último mes	83	Reference	Reference	Reference	Reference
0 vez al mes		-18,4 (-68,8; 32,1)	-13,3 (-64,8; 38,2)	-21,2 (-74,6; 32,2)	-42,7(-116,1;30,7)
1 vez al mes		5,7 (-50,0; 61,5)	9,0 (-47,1; 65,2)	6,7 (-50,6; 64,1)	-20,9 (-96,9;55,1)
2 o más veces al mes					

Cantidad de alcohol consumido	83				
0 medida		Reference	Reference	Reference	Reference
1 medida		16,6 (-35,6; 69,0)	22,4 (-30,6; 75,5)	35,5 (-19,0; 90,0)	50,1 (-21,2; 121,5)
2 o más medidas		18,9 (-40,1; 78,0)	19,7 (-39,2; 78,6)	27,7 (-31,9; 87,2)	36,9 (-39,5; 113,2)

β_1 : Variable con modelo crudo

β_2 : Variable con modelo ajustado por Índice de masa corporal (IMC).

β_3 : Variable con modelo ajustado por IMC, edad de menarquia de la niña, peso de nacimiento, edad de medición de DXA y nivel educación de la madre.

β_4 : Variable con modelo ajustado por IMC, edad de menarquia de la niña, peso de nacimiento, edad de medición de DXA, nivel educación y densidad mamaria de la madre.

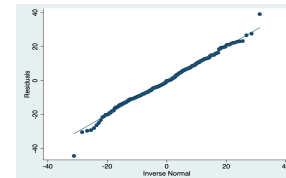
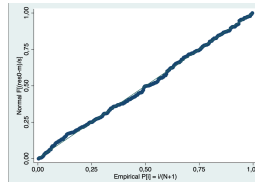
Dado que las variables %VFG y VFGA no tenían distribución normal, se corroboraron los supuestos de normalidad de los residuos en el modelo de regresión lineal ajustado por variables de la niña y educación materna (modelo n°3) con la variable de exposición consumo de alcohol y sus categorías (consumo en la vida, edad primer consumo, último consumo de alcohol, frecuencia de consumo en el último mes, cantidad de alcohol consumido) y para ambas variables dependientes (%VFG y VFGA). Los residuos distribuyen normal para todas las categorías consumo de alcohol y modelos con %VFG. Para VFGA la distribución es normal para todas las categorías (Ver Figura N°3).

Se realizó una comparación entre las muestras con las adolescentes que no fueron incluidas en el estudio para evitar sesgos, no se observaron diferencias significativas al comparar con variables confusoras.

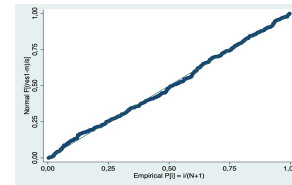
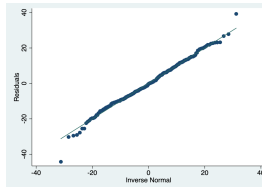
Figura N°3: Gráficos de distribución de los residuos para consumo de alcohol y variables dependientes (%VFG-VFGA) a los 4 años post menarquia, en el modelo de regresión lineal ajustado por características de la niña y educación materna.

Categoría	%VFG	VFGA (cm3)
-----------	------	------------

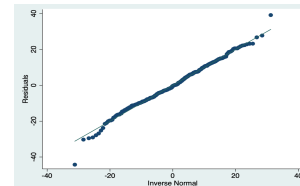
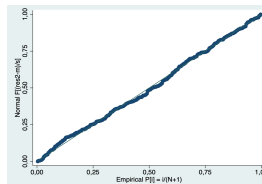
3.a Consumo de alcohol en la vida.



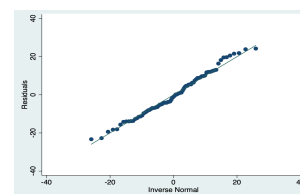
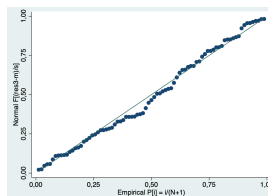
3.b Edad primer consumo de alcohol en la vida.



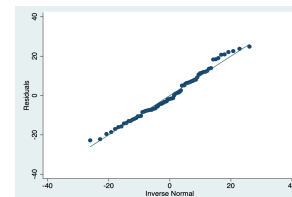
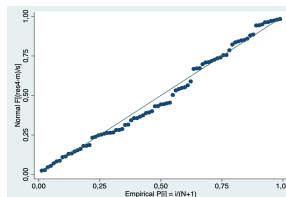
3.c Último consumo de alcohol.



3.d Frecuencia de consumo en último mes.



3.e Cantidad alcohol consumido en el último mes.



Abreviaturas: %VFG: porcentaje de volumen fibroglandular; VFGA: Volumen fibroglandular absoluto.

VI:Discusión

Los resultados de nuestro estudio mostraron que niñas que refieren consumo de alcohol durante la adolescencia, e inclusive si este se inicia antes de los 13 años tienen una mayor %VGF en la adolescencia en relación a niñas que nunca han consumido alcohol. También pudimos observar una asociación positiva con %VFG si el último consumo fue hace más de un año o entre 1 mes y menos de un año en relación a niñas que no consumen. Estos resultados sugieren que el consumo de alcohol a temprana edad, ya puede estar modificando la composición de la mama en la adolescencia, la cual es una ventana crítica para noxas externas (71) y podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama en la vida adulta.

Consumo de alcohol en la adolescencia

En nuestro estudio pudimos observar que el porcentaje estimado de adolescentes con consumo de alcohol a los cuatro años post menarquia, fue de un 42% (Ver tabla n°2), de las cuales el 16% consumió alcohol por primera vez en edad igual o inferior a los 13 años, y un 26% a los 14 y más años. Acorde a los datos otorgados por SENDA el año 2021 respecto al diagnóstico del consumo de sustancias en Chile, la edad de inicio de consumo de alcohol en población escolar y adolescente es a los 13,8 años y un 43,3% de las y los adolescentes declaró haber consumido OH el último mes de los cuales el 56,3% refirió haber bebido hasta la embriaguez (72). No obstante, hay grupos específicos en Chile que refieren un consumo mayor de alcohol en etapas adolescentes. Durante los años 2016 y 2017 se realizó un estudio en la Araucanía, Chile, cuyo objetivo fue describir el nivel de consumo de alcohol en estudiantes entre 14 y 18 años pertenecientes al territorio Mapuche y su relación con etnia, género y residencia. Este estudio observó que un 85% de la muestra declaró beber antes de los 15 años(73,74) y esto era mayor en Mapuches de género masculino. Si bien no existen datos en Mapuches sobre incidencia o de riesgo de cáncer de mama, el aumento del consumo de alcohol en mapuches mujeres a temprana edad, podría aumentar el riesgo de esta patología en la adultez mediante a un cambio de la composición mamaria a tempranas edades. Adicionalmente, esto es de gran relevancia considerando que existe evidencia de que independiente de la cantidad, un consumo temprano de alcohol, se asociaría como un indicador que no solo afectaría a la composición de la mama sino también en la presencia de problemas durante la adolescencia tardía y la

edad adulta joven tales como: trastornos mentales, enfermedades cardiovasculares y cáncer(74,75).

Hay evidencia que muestra que el alcohol es un factor de riesgo para tener sobrepeso u obesidad(76,77), lo cual estaría representado por la cantidad de calorías extras ingeridas al consumir alcohol. En nuestro estudio el 40% de las adolescentes encuestadas a los 4 años postmenarquia se encuentra con estado nutricional de malnutrición por exceso y no se encontraron diferencias en el estado nutricional según si han consumido o no alcohol alguna vez en su vida. Similares resultados han sucedido en Canadá, donde en un estudio de cohorte prospectivo realizado a estudiantes canadienses COMPASS, no se observó asociación significativa en cuanto al aumento de peso entre los estudiantes femeninas que consumían alcohol respecto a los no bebedores(78). Misma observación para un estudio desarrollado en Reino Unido, donde no se encontró asociación entre el consumo de alcohol y riesgo de obesidad(79). Esto podría estar determinado porque el efecto del alcohol sobre estado nutricional puede deberse a un efecto a más largo plazo y nuestros resultados no lo reflejan dado que fue un estudio de corte transversal. Como también, además del tiempo de exposición, puede influir la cantidad de alcohol ingerida en edades tempranas como el tipo de alcohol consumido. Esto lleva a reflexionar e insta a desarrollar nuevos estudios que permitan determinar los mecanismos de interacción del alcohol en la composición corporal de los adolescentes.

Consumo de alcohol y densidad mamaria

Acorde a evidencia entregada por la World Cancer Research el consumo de alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer de boca, faringe, esófago y de mama, este último, tanto en la etapa premenopáusica como posmenopáusica(80). Sin embargo, la evidencia actual para densidad mamaria sigue siendo inconclusa.

Existen estudios que muestran asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de alcohol y el aumento en el porcentaje de DM, ya sea en mujeres pre y postmenopáusicas. En esta misma línea, un estudio realizado a mujeres Danesas se determinó que en el grupo de 20-29 años el consumir entre 3 y 7 bebidas alcohólicas a la semana (OR 1,74; IC95% [1,12;2,72]) aumenta el % de DM (81). También un estudio realizado en Suecia en mujeres posmenopáusicas determinó que el aumento en la ingesta de alcohol se asoció con un aumento de la DM(82). Estas observaciones también han sido replicadas en otras poblaciones. Un estudio transversal realizado a mujeres japonesas en etapa pre y posmenopáusica donde la DM se asoció positivamente con el consumo de alcohol (OR 2,1;

IC95% [1,2;3,9] $p=0,01$)(83). Si bien, estos estudios fueron realizados en mujeres adultas, apoyan nuestros resultados donde se muestra que el consumo de alcohol modifica la composición de la mama. A pesar que en nuestro estudio no vemos una asociación con la cantidad, es decir un efecto de dosis respuesta, demuestra que el inicio temprano de consumo de alcohol (<13 años), en pleno proceso de crecimiento y desarrollo mamario, modifica significativamente la composición mamaria, lo que podría aumentar el riesgo de cáncer de mama en la adultez.

En cuanto a la evidencia respecto al VFGA la evidencia es escasa y controversial. En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación significativa con VFGA. McDonald(87) observó una asociación inversa no significativa entre la categoría alto consumo de OH y el área densa ($p=0,15$). Similares resultados obtuvo McBride, quien observó una asociación positiva entre consumo de OH y % ($p=0,01$), pero no se encontró asociación con el área densa ($p=0,23$) ajustando por edad, IMC, factores reproductivos, actividad física y antecedentes familiares de cáncer de mama(88). Por otro lado, Frydenberg observó una asociación positiva entre consumidoras de alcohol, con una dosis mayor o igual a 7 medidas a la semana y VFGA, teniendo 5,08 (IC 95% [1,82;14,20]) mayor probabilidad de tener DM absoluta sobre la mediana respecto a las mujeres de bajo consumo de alcohol(89), incluso después de ajustar por IMC y otras variables confusoras. Ziembicki et al., el año 2016 llevó a cabo un metaanálisis respecto a la literatura existente sobre la asociación de la ingesta de alcohol y DM, encontrando una asociación positiva entre el consumo de OH y el porcentaje de densidad mamaria (β 0.84; IC, 0,12-1.56)(86).

Mecanismo de asociación entre consumo de alcohol y densidad mamaria.

Los potenciales mecanismos entre la asociación de consumo de alcohol y densidad mamaria serían: efectos hormonales, proliferación celular, estrés oxidativo, efecto sobre las redes de factores de crecimiento y endocrinos(36,90,91). El alcohol aumenta los niveles de estrógeno, la actividad de la aromatasa (encargada de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo) y el “factor de crecimiento similar a la insulina” (IGF-1), ejerciendo así un aumento de la proliferación mamaria. Este aumento de la proliferación mamaria, en etapas críticas de la vida, podría ser crucial para el desarrollo de cáncer de mama (CM) (54,56,92). Por otro lado, el etanol es considerado un potente carcinógeno, el cual es metabolizado principalmente a nivel hepático incrementando la concentración de acetaldehído(59,60), generando cambios epigenéticos asociados al desarrollo de cáncer(54), entre los que se encuentra el cáncer de mama(55,56).

Finalmente, el consumo de alcohol durante la adolescencia es un factor determinante que incide en la DM, considerando que las adolescentes se enfrentan a una mayor susceptibilidad del tejido mamario nulíparo(93) y el cual ha sido asociado a una mayor DM, como lo observado en nuestra investigación. En este sentido, la DM toma relevancia como un marcador temprano de cáncer de mama asociado al consumo de alcohol como un potente carcinógeno mamario.

Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio no está exento de limitaciones y uno de ellos es el potencial sesgo de selección que podemos haber tenido en nuestra muestra. El total de las niñas de la cohorte (ECO) eran n=602, sin embargo, sólo n=330 tenían evaluación a los 4 años post-menarquía, de las cuáles n=303 contaban con medición de DM (DXA) y la encuesta de alcohol, por lo cual no podemos descartar que las pérdidas hayan sido diferenciales. Por otro lado, la falta o ausencia de asociación entre las variables de consumo de alcohol y VFGA, podría deberse a no haber alcanzado el tamaño muestral estimado (n=330). También podríamos estar frente a sesgo de información, dado que a pesar que las encuestas fueron aplicadas sin el apoderado presente y en anonimato puede haber subreporte de consumo, dado que es un tema delicado de abordar. Finalmente, la cohorte (ECO) y las participantes como tal, es una muestra representativa del nivel medio bajo de la Región Metropolitana, por lo que resultaría interesante el poder hacer un estudio comparativo y evaluar si existen diferencias entre los distintos niveles socioeconómicos. No obstante, nuestro estudio también presenta diversas fortalezas. El diseño de estudio es longitudinal y todas las mediciones fueron tomadas prospectivamente, disminuyendo el sesgo de memoria. También se trabajó con medidas estandarizadas, tanto para medición antropométrica, encuesta SENDA como un instrumento validado y densidad mamaria en adolescentes mediante absorciometría de rayos X con doble energía (DXA). Adicionalmente, una de las grandes limitaciones observadas en la literatura fue el no haber ajustado por variables de confusión importantes, como el IMC y la edad, al asociar DM y consumo de OH, variables confusoras que en nuestro estudio fueron controladas. No obstante, nuestro estudio puede igual estar presente de confusión residual. Finalmente, es uno de los pocos estudios a nivel país que otorgará evidencia respecto a la asociación entre consumo temprano de OH en adolescentes y su asociación con DM considerando que ambos son próxi para el desarrollo de cáncer de mama.

VIII: Conclusiones

Este estudio proporciona evidencia de que las adolescentes que inician un consumo de alcohol antes de los 13 años presentan mayor riesgo de tener DM. Estos resultados sugieren que el consumo de alcohol a temprana edad, ya puede estar modificando la composición de la mama en la adolescencia, la cual es una ventana crítica para noxas externas producto de los cambios propios del desarrollo y crecimiento.

Se observó una magnitud positiva entre consumo de alcohol y el volumen absoluto, pero no fue significativa. En este sentido, se hace necesario desarrollar nuevos estudios que puedan dilucidar la asociación entre consumo de alcohol temprano y densidad mamaria, específicamente en volumen fibroglandular absoluto (VFGA) que es el área donde se desarrolla el cáncer.

IX. Referencias bibliográficas

1. World Cancer Research Fund. Breast cancer: How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk [Internet]. How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>
2. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet Global Health*. 2020 Aug;8(8):e1027–37.
3. Chile M de SG de. Nacional Cáncer. Plan Nacional de Cáncer 2018-2028, Documento de consulta pública Minsal 2018. 2018;27.
4. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In 2017. p. 1–32.
5. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncology*. 2005;6(10):798–808.
6. Longitudinales CU encuestas y estudios. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados.
7. International Agency for Research on Cancer. CANCER TODAY [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 13]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=16&nb_items=10&gr
8. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*. 2017 May 26;7.
9. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*. 2015 Jan;11(1):65–77.
10. Peña Y, Maikel G, González M, Ávila D, Licet C, Velázquez U, et al. Risk Factors for Breast Cancer in the Female Population. *Revista Finlay*. 2017;7(4):283–9.
11. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Letters*. 2015 Jan;356(2):231–43.
12. Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014 Jun 13;145(3):567–79.
13. Liu Y, Tobias DK, Sturgeon KM, Rosner B, Malik V, Cespedes E, et al. Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2016 Sep 15;139(6):1223–30.
14. Liu Y, Tamimi RM, Colditz GA, Bertrand KA. Alcohol consumption across the life course and mammographic density in premenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;167(2):529–35.
15. Russo J, Russo IH. Differentiation and breast cancer. *Medicina (B Aires)*. 1997;57 Suppl 2:81–91.
16. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970;43(2):209–21.
17. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2005 Jun 7;7(3):131.
18. Russo J, Santucci-Pereira J, de Cicco RL, Sheriff F, Russo PA, Peri S, et al. Pregnancy-induced chromatin remodeling in the breast of postmenopausal women. *International Journal of Cancer*. 2012 Sep 1;131(5):1059–70.
19. BreastCancer.org. Breast Cancer Risk Factors [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: https://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/antecedentes_menstruales
20. Fernández-Nogueira P, Mancino M, Fuster G, Bragado P, Prats de Puig M, Gascón P, et al. Breast Mammographic Density: Stromal Implications on Breast Cancer Detection and Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Mar 12;9(3):776.

21. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Research*. 2008 Feb 9;10(S1):201.
22. Azam S, Sjölander A, Eriksson M, Gabrielson M, Czene K, Hall P. Determinants of mammographic density change. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;3(1):1–12.
23. Shaikh AJ, Mullooly M, Sayed S, Ndumia R, Abayo I, Orwa J, et al. Mammographic Breast Density and Breast Cancer Molecular Subtypes: The Kenyan-African Aspect. *BioMed Research International*. 2018;2018.
24. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018;25(3):259–67.
25. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*. 1983 Jun;303(5920):767–70.
26. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2011;16(3):221–33.
27. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jan 18;356(3):227–36.
28. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. *StatPearls*. 2020.
29. Maskarinec G, Morimoto Y, Laguana MB, Novotny R, Guerrero RTL. Bioimpedance to Assess Breast Density as a Risk Factor for Breast Cancer in Adult Women and Adolescent Girls. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016 Feb 5;17(1):65–71.
30. Shepherd JA, Malkov S, Fan B, Laidevant A, Novotny R, Maskarinec G. Breast Density Assessment in Adolescent Girls Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry: A Feasibility Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008 Jul 1;17(7):1709–13.
31. Shepherd JA, Kerlikowske KM, Smith-Bindman R, Genant HK, Cummings SR. Measurement of Breast Density with Dual X-ray Absorptiometry: Feasibility. *Radiology* [Internet]. 2002 May;223(2):554–7. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2232010482>
32. Shepherd JA, Herve L, Landau J, Fan B, Kerlikowske K, Cummings SR. Clinical comparison of a novel breast DXA technique to mammographic density. *Medical Physics*. 2006 Apr 28;33(5):1490–8.
33. Shepherd JA, Malkov S, Fan B, Laidevant A, Novotny R, Maskarinec G. Breast Density Assessment in Adolescent Girls Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry: A Feasibility Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008 Jul 1;17(7):1709–13.
34. Paulina Neira V. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013 Jan;24(1):122–30.
35. Rice MS, Bertrand KA, Lajous M, Tamimi RM, Torres G, López-Ridaura R, et al. Reproductive and lifestyle risk factors and mammographic density in Mexican women. *Annals of Epidemiology*. 2015 Nov;25(11):868–73.
36. World Cancer Research Fund. Breast cancer: How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk [Internet]. How diet, nutrition and physical activity affect breast cancer risk. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>
37. World Health Organization. Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud. Organización Panamericana de la Salud. 2018;28.
38. Senda-Minsal. El consumo de alcohol en Chile: Situación epidemiológica. *Gobierno De Chile*. 2016;10–1.
39. World Cancer Research Fund. Alcoholic drinks and the risk of cancer. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. 2018;
40. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020;40(2).
41. Key TJ, Reeves GK. Alcohol, diet, and risk of breast cancer. *BMJ (Online)*. 2016;353(May):10–1.
42. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Alcohol Intake Between Menarche and First Pregnancy: A Prospective Study of Breast Cancer Risk. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Oct 16;105(20):1571–8.
43. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020;40(2).

44. Vieira R, Sánchez Tobar JS, Dardes R, Thuler LCS. Alcohol consumption as a risk factor for breast cancer development: A case-control study in Brazil. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018;19(3):703–7.
45. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020;40(2).
46. Wang Y, Xu M, Ke Z ji, Luo J. Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer. *Pharmacological Research*. 2017;115:299–308.
47. Qureshi SA, Couto E, Hofvind S, Wu AH, Ursin G. Alcohol intake and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;131(3):993–1002.
48. Okamoto T, Ito A. Association between alcohol consumption and mammographic density: a hospital-based cross-sectional study. *Breast Cancer*. 2019;26(4):478–84.
49. Jacobsen KK, Lynge E, Tjønneland A, Vejborg I, von Euler-Chelpin M, Andersen ZJ, et al. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Breast Cancer Research*. 2017;28(1):1–15.
50. Vachon CM, Sellers TA, Janney CA, Brandt KR, Carlson EE, Pankratz VS, et al. Alcohol intake in adolescence and mammographic density. *International Journal of Cancer*. 2005 Dec 10;117(5):837–41.
51. Quandt Z, Flom JD, Tehranifar P, Reynolds D, Terry MB, McDonald JA. The association of alcohol consumption with mammographic density in a multiethnic urban population. *BMC Cancer*. 2015 Dec 14;15(1):124.
52. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer*. 2015 Oct 15;137(8):1921–30.
53. Liu Y, Tamimi RM, Colditz GA, Bertrand KA. Alcohol consumption across the life course and mammographic density in premenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018 Jan 26;167(2):529–35.
54. Dumitrescu RG. Alcohol-Induced Epigenetic Changes in Cancer. In 2018. p. 157–72.
55. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(3):916–28.
56. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(6):1166–81.
57. American Society of clinical oncology. Alcohol [Internet]. Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/conceptos-basicos-sobre-el-cancer>
58. McDonald JA, Michels KB, Cohn BA, Flom JD, Tehranifar P, Terry MB. Alcohol intake from early adulthood to midlife and mammographic density. *Cancer Causes and Control*. 2016;27(4):493–502.
59. Cheng HG, Gonzalez-Reymundez A, Li I, Pathak A, Pathak DR, de los Campos G, et al. Breast cancer survival and the expression of genes related to alcohol drinking. *PLoS ONE*. 2020;15(2):1–8.
60. Nagykálnai T, Landherr L. [Alcohol and breast cancer. A short survey]. *Magy Onkol [Internet]*. 2018 Mar 23;62(1):68–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570189>
61. Kain J, Corvalán C, Lera L, Galván M, Uauy R. Accelerated Growth in Early Life and Obesity in Preschool Chilean Children. *Obesity*. 2009 Aug;17(8):1603–8.
62. INTA. INFORME FINAL PARA JUNAEB Proyecto ECO Año 2017. 2018;
63. Jacobsen KK, Lynge E, Tjønneland A, Vejborg I, von Euler-Chelpin M, Andersen ZJ. Alcohol consumption and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Cancer Causes & Control*. 2017 Dec 30;28(12):1429–39.
64. Shepherd JA, Herve L, Landau J, Fan B, Kerlikowske K, Cummings SR. Clinical comparison of a novel breast DXA technique to mammographic density. *Medical Physics*. 2006;33(5):1490.
65. Novotny R, Daida Y, Morimoto Y, Shepherd J, Maskarinec G. Puberty, body fat, and breast density in girls of several ethnic groups. *American Journal of Human Biology*. 2011;23(3):359–65.

66. Shepherd JA, Herve L, Landau J, Fan B, Kerlikowske K, Cummings SR. Clinical comparison of a novel breast DXA technique to mammographic density. *Medical Physics*. 2006 Apr 28;33(5):1490–8.
67. Ursin G, Parisky YR, Pike MC, Spicer D V. Mammographic density changes during the menstrual cycle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Feb;10(2):141–2.
68. Highnam R, Brady SM, Yaffe MJ, Karssemeijer N, Harvey J. Robust Breast Composition Measurement - VolparaTM. In 2010. p. 342–9.
69. Mueller N, Garmendia ML, Reyes M, Corvalán C, Pereira A, Uauy R. Female offspring birth weight is associated with Body Mass Index, waist circumference and metabolic syndrome in Latin American women at 10-years postpartum. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Apr;138:90–8.
70. Corvalán C, Uauy R, Stein AD, Kain J, Martorell R. Effect of growth on cardiometabolic status at 4 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 Sep 1;90(3):547–55.
71. Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Research and Treatment [Internet]*. 2014 Jun 13;145(3):567–79. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-014-2993-8>
72. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). *Estrategia Nacional de Drogas 2021-2030*. 2021.
73. Alarcón AM, Muñoz N. S, Grandjean B. M. Consumo de alcohol en escolares de un territorio de la Araucanía-Chile: etnicidad y residencia. *Revista chilena de pediatría*. 2018;(ahead):0–0.
74. Organización Mundial de la salud. *Alcohol*. 2022.
75. Enstad F, Evans-Whipp T, Kjeldsen A, Toumbourou JW, von Soest T. Predicting hazardous drinking in late adolescence/young adulthood from early and excessive adolescent drinking - a longitudinal cross-national study of Norwegian and Australian adolescents. *BMC Public Health*. 2019 Dec 21;19(1):790.
76. Agarwal K, Demiral SB, Manza P, Volkow ND, Joseph PV. Relationship between BMI and alcohol consumption levels in decision making. *International Journal of Obesity*. 2021 Nov 6;45(11):2455–63.
77. Fazzino TL, Fleming K, Sher KJ, Sullivan DK, Befort C. Heavy Drinking in Young Adulthood Increases Risk of Transitioning to Obesity. *American Journal of Preventive Medicine*. 2017 Aug;53(2):169–75.
78. Vermeer J, Battista K, Leatherdale ST. Examining the impact of timing of alcohol use initiation on changes to body weight and weight status among students in the COMPASS study. *Preventive Medicine Reports*. 2019 Dec;16:101017.
79. Inan-Eroglu E, Powell L, Hamer M, O'Donovan G, Duncan MJ, Stamatakis E. Is There a Link between Different Types of Alcoholic Drinks and Obesity? An Analysis of 280,183 UK Biobank Participants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jul 17;17(14):5178.
80. World Cancer Research Fund International. *Alcoholic drinks and cancer risk*.
81. Jacobsen KK, Lyng E, Tjønneland A, Vejborg I, von Euler-Chelpin M, Andersen ZJ. Alcohol consumption and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Cancer Causes & Control [Internet]*. 2017 Dec 30;28(12):1429–39. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-017-0970-3>
82. Brand JS, Czene K, Eriksson L, Trinh T, Bhoo-Pathy N, Hall P, et al. Influence of Lifestyle Factors on Mammographic Density in Postmenopausal Women. *PLoS ONE*. 2013 Dec 9;8(12):e81876.
83. Okamoto T, Ito A. Association between alcohol consumption and mammographic density: a hospital-based cross-sectional study. *Breast Cancer [Internet]*. 2019 Jul 24;26(4):478–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12282-019-00946-7>
84. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Research*. 2011 Dec 1;13(6):223.
85. Rainey L, Eriksson M, Trinh T, Czene K, Broeders MJM, van der Waal D, et al. The impact of alcohol consumption and physical activity on breast cancer: The role of breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2020;147(4):931–9.

86. Ziembicki S, Zhu J, Tse E, Martin LJ, Minkin S, Boyd NF. The association between alcohol consumption and breast density: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2017;26(2):170–8.
87. McDonald JA, Michels KB, Cohn BA, Flom JD, Tehranifar P, Terry MB. Alcohol intake from early adulthood to midlife and mammographic density. *Cancer Causes & Control* [Internet]. 2016 Apr 1;27(4):493–502. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-016-0723-8>
88. McBride RB, Fei K, Rothstein JH, Alexeeff SE, Song X, Sakoda LC, et al. Alcohol and Tobacco Use in Relation to Mammographic Density in 23,456 Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(5):1039–48.
89. Frydenberg H, Flote VG, Larsson IM, Barrett ES, Furberg AS, Ursin G, et al. Alcohol consumption, endogenous estrogen and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2015;17(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0620-1>
90. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020;40(2).
91. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer*. 2015 Oct 15;137(8):1921–30.
92. (No Title).
93. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*. 2015 Jan 1;11(1):65–77.

ANEXOS

Anexo 1. Encuesta SENDA

0) La encuesta fue contestada	<ul style="list-style-type: none"> a) Acepta contestar la encuesta b) Rechazada parcial (Sólo acepta contestar algunas preguntas del cuestionario) c) Rechazo total (No acepta contestar ninguna pregunta) d) Encuesta 2016 incompleta
1) Sexo del encuestado	Descripción: _____ _____ _____
2) Edad (Años)	
3) Nivel Educacional	<ul style="list-style-type: none"> a) Sin educación b) Educación básica incompleta c) Educación básica completa d) Educación media incompleta e) Educación media completa f) Educación técnica nivel superior incompleta g) Educación técnica nivel superior completa h) Educación superior incompleta i) Educación superior completa
4) Comuna en que reside	Descripción: _____ _____ _____
5) ¿Ha fumado Ud. alguna vez en su vida?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
6) ¿Ha tomado Ud. Alcohol (cerveza/malta, vino/ champaña, licores fuertes) alguna vez en su vida?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
7) ¿Qué edad tenía cuando consumió por primera vez alcohol? (No considere cuando le dieron a probar de niño)	_____ _____ _____
8) ¿Cuándo fue la última vez que Ud. Consumió alcohol?	<ul style="list-style-type: none"> a) Durante los últimos 30 días b) Hace más de un mes, pero menos de un año c) Hace más de un año d) No sabe e) No contesta

9) Pensando solamente en los últimos 30 días, ¿Cuántos días del mes ha tomado algún tipo de alcohol? 10)	_____
10.1) Pensando en los últimos 30 días y tomando en cuenta todos los tipos de bebidas alcohólicas, ¿Cuántas veces tomó 5 o más tragos en una sola ocasión?	_____
10.2) Pensando en los últimos 30 días y tomando en cuenta todos los tipos de bebidas alcohólicas, ¿Cuántas veces tomó 4 o más tragos en una sola ocasión?	_____
11) Durante los últimos 30 días, ¿Cuál fue la máxima cantidad de tragos que llegó a consumir en una sola ocasión?	_____
12) ¿Qué tan seguido toma usted alguna bebida alcohólica?	a) Nunca b) 1 vez al mes o menos c) 2 o 4 veces al mes d) 2 o 3 veces a la semana e) 4 o más veces a la semana
13) ¿Cuántos tragos suele tomar usted en un día típico de consumo de alcohol?	a) 0 a 2 tragos b) 3 a 4 tragos c) 5 a 6 tragos d) 7 a 9 tragos e) 10 o más
14) ¿Qué tan seguido Ud. Toma 6 o más tragos en una sola ocasión?	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente e) Todos o casi todos los días
15) ¿Qué tan seguido, en el curso de los últimos 12 meses, usted no pudo parar de beber una vez que había empezado?	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente e) Todos o casi todos los días
16) ¿Qué tan seguido, en el curso de los últimos 12 meses, su consumo de alcohol alteró el desempeño de sus actividades normales?	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente e) Todos o casi todos los días
17) ¿Qué tan seguido, en el curso de los últimos 12 meses, Usted necesitó beber en la mañana para	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente

recuperarse de haber bebido mucho el día anterior?	e) Todos o casi todos los días
18) ¿Qué tan seguido, en el transcurso de los últimos 12 meses, usted tuvo remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente e) Todos o casi todos los días
19) ¿Qué tan seguido, en el transcurso de los últimos 12 meses, Usted no fue capaz de recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	a) Nunca b) Menos de una vez al mes c) Mensualmente d) Semanalmente e) Todos o casi todos los días
20) ¿Usted o alguna otra persona ha resultado físicamente herido debido a que usted había bebido alcohol?	a) No b) Sí, pero no en el último año c) Sí, en el último año
21) ¿Algún familiar, amigo, médico u otro profesional de la salud ha mostrado preocupación por la forma en que usted consume bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	a) No b) Sí, pero no en el último año c) Sí, en el último año
22) ¿Ha dejado de cumplir sus deberes en la casa, en el trabajo o donde estudia a causa del alcohol? Como descuidar a los niños, faltar al trabajo o a clases, bajar su rendimiento en el trabajo o en clases, o perder su empleo	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
23) ¿Ha puesto en peligro su integridad física a causa del consumo recurrente de alcohol? Como por ejemplo: ha estado a punto de chocar un auto o de sufrir cualquier otro tipo de accidente	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
24) ¿Ha hecho algo bajo los efectos del alcohol que pudiera causarle problemas con la autoridad pública o con la ley? Como conducir vehículos en ese estado, rayar paredes, destruir equipamiento público, molestar a los vecinos, robar o algo parecido	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
25) ¿Ha tenido algún problema o han aumentado los problemas con su familia o amigos a causa de su consumo de alcohol? (Por ejemplo: discusiones serias o violencia)	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
26) ¿Ha probado Ud. Marihuana alguna vez en su vida?	a) Si b) No

	<ul style="list-style-type: none"> c) No sabe d) No contesta
27) ¿Qué edad tenía cuando probó marihuana por primera vez? En años cumplidos	<hr/> <hr/> <hr/>
28) ¿Cuándo fue la última vez que Ud. consumió marihuana?	<ul style="list-style-type: none"> a) Durante los últimos 30 días b) Hace más de un mes, pero menos de un año c) Hace más de un año d) No sabe e) No contesta
29) Pensando solamente en los últimos 30 días, ¿Cuántos días del mes ha consumido marihuana?	<hr/> <hr/> <hr/>
30) ¿Cuántos cigarrillos de marihuana consume Ud. Al mes?	<hr/> <hr/> <hr/>
31) ¿Consumió marihuana para eliminar o para evitar que se presenten problemas como estos?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
32) ¿Ha presentado éstos problemas cuando suspendía o disminuía el consumo de marihuana?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
33) ¿Ha sentido un deseo tan grande de usar marihuana que no puede resistir o pensar en nada más?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
34) ¿Ha observado que para obtener el mismo efecto con marihuana ha consumido mayor cantidad que antes?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
35) ¿Ha notado que la misma cantidad de marihuana tiene menos efecto en Ud. Que antes?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
36) ¿Ha consumido marihuana a pesar de que tenía la intención de no hacerlo?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
37) ¿Ha terminado consumiendo marihuana en mayores cantidades de lo que Ud. Pensó?	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No c) No sabe d) No contesta

38) ¿Ha dejado de hacer o ha suspendido actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de marihuana?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
39) ¿Ha dedicado más tiempo que antes a conseguir y consumir marihuana, o pasa más tiempo recuperándose de sus efectos?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
40) ¿Ha continuado consumiendo marihuana a pesar de que le ocasione problemas de salud física, emocionales o nerviosos?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
41) ¿Ha dejado de cumplir sus deberes en la casa, en el trabajo o donde estudia a causa de la marihuana?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
42) ¿Ha puesto en peligro su integridad física a causa del consumo recurrente de marihuana?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
43) ¿Ha hecho algo bajo los efectos de la marihuana que pudiera causarle problemas con la autoridad pública o con la ley?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
44) ¿Ha tenido algún problema o han aumentado los problemas con su familia o amigos a causa de su consumo de marihuana?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
45) ¿Ha probado Ud. Pasta base alguna vez en su vida?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
46) ¿Qué edad tenía cuando probó pasta base por primera vez?	_____ _____ _____
47) ¿Cuándo fue la última vez que Ud. consumió pasta base?	a) Durante los últimos 30 días b) Hace más de un mes, pero menos de un año c) Hace más de un año d) No sabe e) No contesta
48) Pensando solamente en los últimos 30 días, ¿Cuántos días del mes ha consumido pasta base?	_____ _____ _____
49) ¿Cuántos papelillos de pasta base consume Ud. al mes?	_____ _____ _____

50) ¿Consumió pasta base para eliminar o para evitar que se presenten problemas como estos?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
51) ¿Ha presentado estos problemas cuando suspendía o disminuía el consumo de pasta base?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
52) ¿Ha sentido un deseo tan grande de usar pasta base que no pudo resistir o pensar en nada más?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
53) ¿Ha observado que para obtener el mismo efecto con pasta base ha consumido mayor cantidad que antes?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
54) ¿Ha notado que la misma cantidad de pasta base tiene menos efecto en Ud. que antes?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
55) ¿Ha consumido pasta base a pesar de que tenía la intención de no hacerlo?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
56) ¿Ha terminado consumiendo pasta base en mayores cantidades de lo que Ud. penso?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
57) ¿Ha dejado de hacer o ha suspendido actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de pasta base?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
58) ¿Ha dedicado más tiempo que antes a conseguir y consumir pasta base, o pasa más tiempo recuperándose de sus efectos?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
59) ¿Ha continuado consumiendo pasta base a pesar de que le ocasione problemas de salud física, emocionales o nerviosos?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta

60) ¿Ha dejado de cumplir sus deberes en la casa, en el trabajo o donde estudia a causa de la pasta base?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
61) ¿Ha puesto en peligro su integridad física a causa del consumo recurrente de pasta base?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: ha estado a punto de chocar en auto o de sufrir cualquier otra clase de accidente.</i> _____ _____
62) ¿Ha hecho algo bajo los efectos de la pasta base que pudiera causarle problemas con la autoridad pública o con la ley?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: conducir vehículos en ese estado, rayar paredes, destruir equipamiento público, molestar a los vecinos, robar o algo parecido.</i> _____ _____
63) ¿Ha tenido algún problema o han aumentado los problemas con su familia o amigos a causa de su consumo de pasta base?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: discusiones serias o violencia.</i> _____ _____
64) ¿Ha probado Ud. cocaína alguna vez en su vida?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
65) ¿Qué edad tenía cuando probó cocaína por primera vez? En años cumplidos	
66) ¿Cuándo fue la última vez que Ud. consumió cocaína?	a)Durante los últimos 30 días b)Hace más de un mes, pero menos de un año c)Hace más de un año d)No sabe e)No contesta

67) ¿Pensando solamente en los últimos 30 días, Cuantos días del mes ha consumido cocaína?	
68) ¿Cuantos gramos de cocaína consume Ud. al mes?	
Para las preguntas 69 a 99 piense en los últimos 12 meses	
69) ¿Consumió cocaína para eliminar o para evitar que se presenten problemas como estos?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
70) ¿Ha presentado estos problemas cuando suspendía o disminuía el consumo de cocaína?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
71) ¿Ha sentido un deseo tan grande de usar cocaína que no pudo resistir o pensar en nada más?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
72) ¿Ha observado que para obtener el mismo efecto con cocaína ha consumido mayor cantidad que antes?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
73) ¿Ha notado que la misma cantidad de cocaína tiene menos efecto en Ud. que antes?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
74) ¿Ha consumido cocaína a pesar de que tenía la intención de no hacerlo?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
75) ¿Ha terminado consumiendo cocaína en mayores cantidades de lo que Ud. pensó?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
76) ¿Ha dejado de hacer o ha suspendido actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de cocaína?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
77) ¿Ha dedicado más tiempo que antes a conseguir y consumir cocaína,	a) Sí b)No

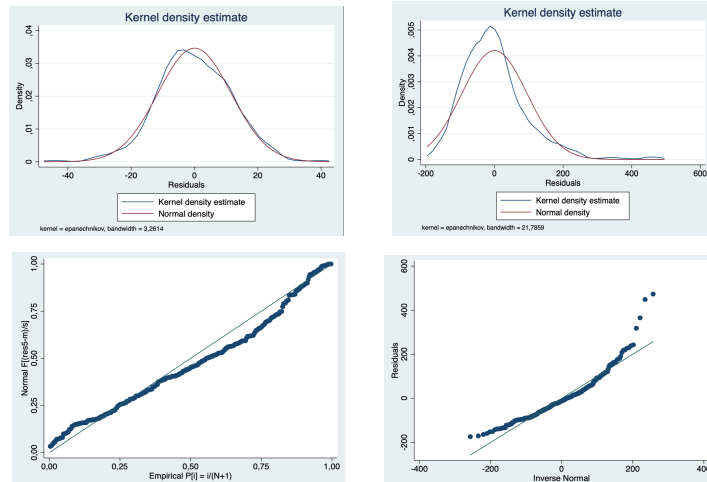
o pasa más tiempo recuperándose de sus efectos?	c)No sabe d)No contesta
78) ¿Ha continuado consumiendo cocaína a pesar de que le ocasione problemas de salud física, emocionales o nerviosos?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta
79) ¿Ha dejado de cumplir sus deberes en la casa, en el trabajo o donde estudia a causa de la cocaína?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: Como descuidar a los niños, faltar al trabajo o a clases, bajar su rendimiento en el trabajo o en el estudio, o perder el empleo.</i> _____ _____ _____
80) ¿Ha puesto en peligro su integridad física a causa del consumo recurrente de cocaína?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: ha estado a punto de chocar en auto o de sufrir cualquier otra clase de accidente.</i> _____ _____ _____
81) ¿Ha hecho algo bajo los efectos de la cocaína que pudiera causarle problemas con la autoridad pública o con la ley?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: Como conducir vehículos en ese estado, rayar paredes, destruir equipamiento público, molestar a los vecinos, robar o algo parecido.</i> _____ _____ _____
82) ¿Ha tenido algún problema o han aumentado los problemas con su familia o amigos a causa de su consumo de cocaína?	a) Sí b)No c)No sabe d)No contesta De ser así ¿De qué manera? <i>Ej.: discusiones serias o violencia.</i>

	<hr/> <hr/> <hr/>
83) ¿Ha probado Ud. drogas distintas del tabaco, alcohol, marihuana, cocaína o pasta base?	a) Sí b) No c) No sabe d) No contesta
84) ¿Que otras drogas ha probado?	
85) ¿Durante los últimos 12 meses ha recibido Ud. algún tipo de tratamiento por el consumo de alcohol o drogas?	a) Si, solo por consumo de alcohol b) Si, solo por consumo de drogas c) Si, por consumo de alcohol y drogas d) No
86) ¿Durante los últimos 12 meses, Ha intentado obtener algún tipo de ayuda o tratamiento para disminuir o dejar de consumir alcohol o drogas?	a) Si, solo por consumo de alcohol b) Si, solo por consumo de drogas c) Si, por consumo de alcohol y drogas d) No
87) ¿Cuál es la sustancia principal que le ha motivado a buscar ayuda o tratamiento?	
88) ¿Hasta dónde Ud. sabe, alguien en su casa, distinto de usted, tiene problemas con el consumo de alcohol?	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
89) ¿En su casa, y hasta donde Ud. conoce, alguien usa o consume alguna de estas drogas? Si Ud. Lo hace no se considere.	
a. Marihuana	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
b. Pasta base	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta
c. Cocaína	a) Si b) No c) No sabe d) No contesta

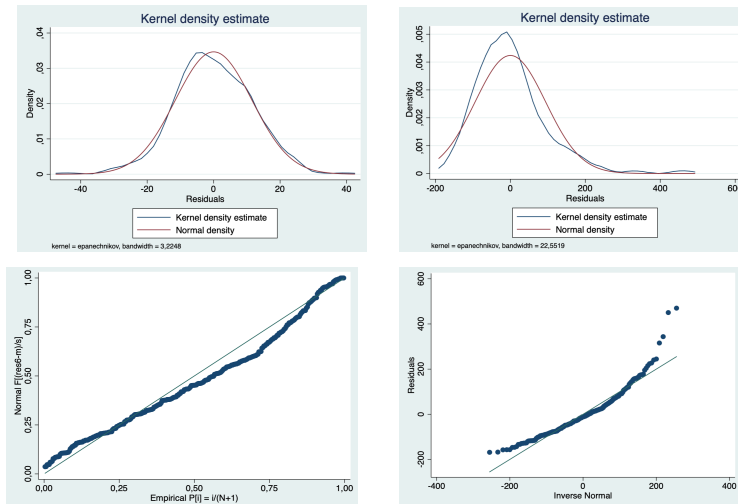
Anexo 2: Figura n°4: Gráficos de distribución de los residuos para consumo de alcohol y variables dependientes (%VFG-VFGA) a los 4 años post menarquia, en el modelo de regresión lineal ajustado por características de la niña y educación materna.

Categoría	%VFG	VFGA (cm3)
-----------	------	------------

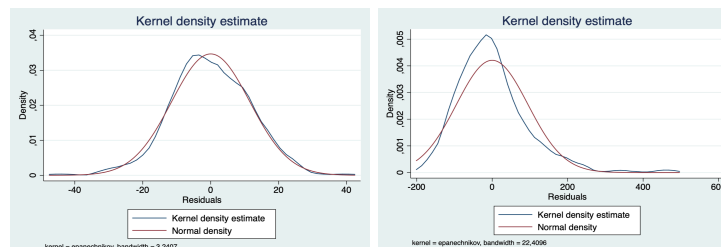
4.a Consumo de alcohol en la vida.

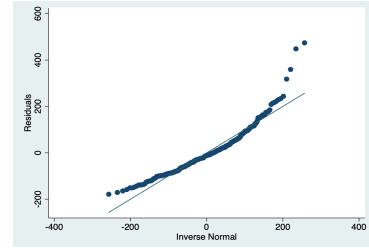
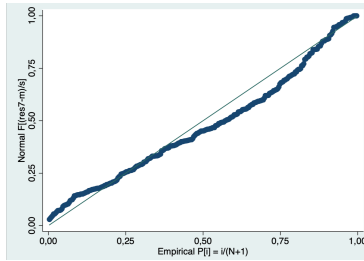


4.b Edad primer consumo de alcohol en la vida.

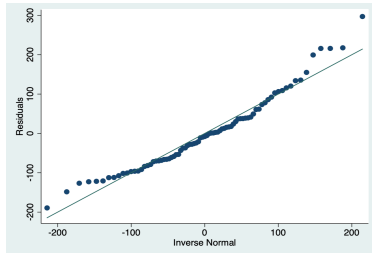
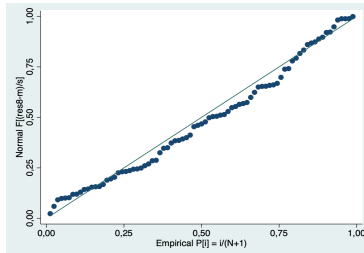
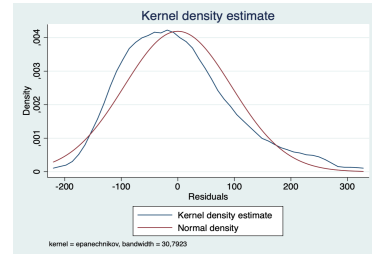
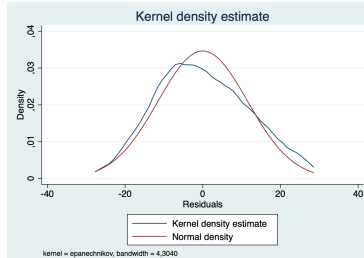


4.c Último consumo de alcohol.

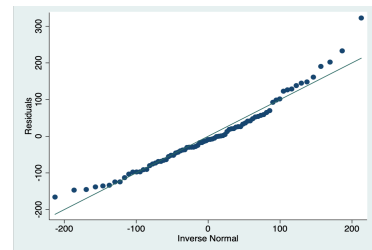
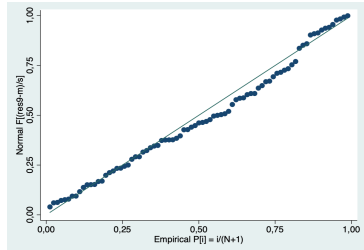
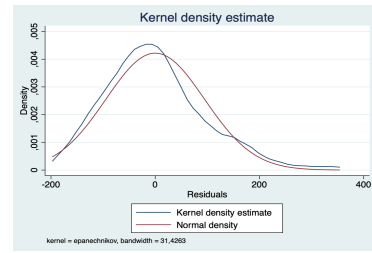
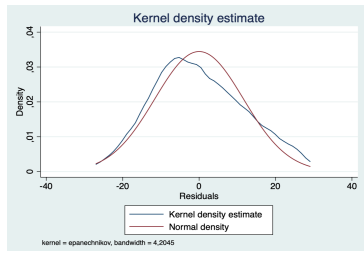




4.d Frecuencia de consumo en último mes.



4.e Cantidad alcohol consumido en el último mes.



Abreviaturas: %VFG: porcentaje de volumen fibroglandular; VFGA: Volumen fibroglandular absoluto.

Anexo 3: Figura N°5: Modelo de Pike de carcinogénesis mamaria (A) e incidencia edad específica de cáncer de mama (B) observada y predicha por el modelo de Pike.

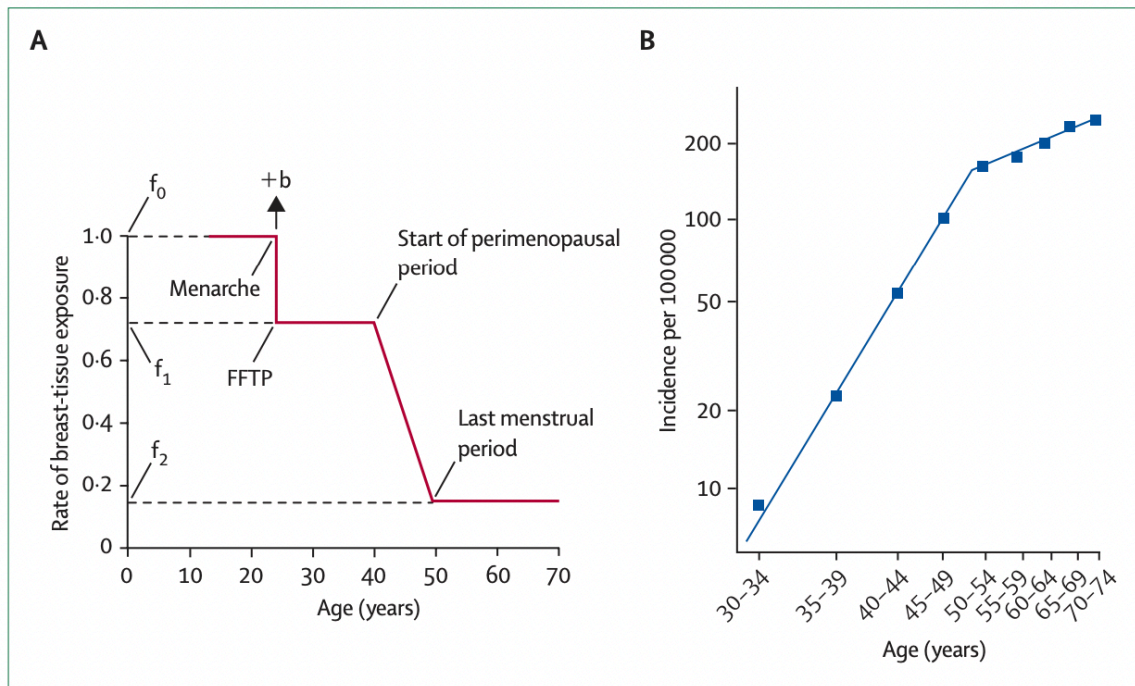


Figure 4: Pike model of breast-tissue ageing (A) and log-log plot of age-specific incidence of breast cancer in the USA (B)

FFTP=first full-term pregnancy. b =variable used to calculate age at menarche. f_0 , f_1 , and f_2 are variables of model. Reproduced with permission from ref 55.

Fuente: Boyd, N. F., Rommens, J. M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J. L., Yaffe, M. J., & Paterson, A. D. (2005). Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *The Lancet Oncology*, 6(10), 798–808. doi:10.1016/s1470-2045(05)70390-9