

## *Ingesta de alcohol y riesgo de cáncer de mama. Un estudio de casos y controles en Cali, Colombia*

Juan Carlos Alvir\*, Jimena Blandón\*, Ana Carolina Londoño\*

### RESUMEN

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en 152 mujeres en dos centros hospitalarios de la ciudad de Cali, Colombia, para determinar si existía alguna asociación entre la ingesta de alcohol y el cáncer de mama, y determinar la desigualdad relativa (OR). Se realizó una encuesta a 76 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (casos) y a 76 mujeres con diferente motivo de consulta (controles), para emparejarlas por edad. Se realizó un análisis de tendencias lineales en proporciones para alcohol, edad de la primera relación sexual, edad del primer embarazo, embarazos a término, lactancia y abortos. Para el alcohol la prueba mostró un valor de P de 0.85, con unos valores de OR de 1.44 para 1-9 ml/mes, 1.17 para 10-19 ml/mes, 0.86 para 20-139 ml/mes y 1.81 para 150-7,890 ml/mes, no indicando ninguna tendencia. El tiempo de lactancia mostró un efecto protector con un P de 0.05 y unos OR de 0.35 para 1-59 mes, 0.3 para 60-119 mes, 0.31 para 120-179 mes, 0.19 para 180-599 mes. El número de abortos aparece como factor de riesgo con una P de 0.01 y unos valores de OR de 3.30 para 2 abortos, 5.25 para 3 abortos y 6.30 para 5 ó más abortos.

Palabras claves: Cáncer de mama. Alcohol. Lactancia. Aborto.

El cáncer de mama es el tercero más común en el mundo. En 1996 se estimaron 910,000 nuevos casos en mujeres, considerándose 9% de todos los casos nuevos de cáncer; además es el cáncer más común en la mujer<sup>1</sup>.

Los diversos estudios apuntan a tres series de influencias que pueden ser importantes en el cáncer de mama: 1) factores genéticos; 2) desequilibrios hormonales; 3) factores ambientales. Dentro de los factores genéticos se han encontrado mutaciones en genes supresores de tumores y la presencia de genes de susceptibilidad para cáncer de mama (BRCA1)<sup>2</sup>. El desequilibrio hormonal (exceso de estrógeno endógeno) desempeña claramente un papel significativo. Las influencias ambientales se han considerado debido a las diferencias encontradas en la incidencia del cáncer en grupos homogéneos genéticamente y a la diversa distribución geográfica del mismo. Dentro de estos factores se encuentra la dieta, principalmente la alta ingesta de grasas y posiblemente el consumo de alcohol<sup>2,3</sup>, pudiendo este último alterar el metabo-

lismo de los estrógenos (hígado, sistema reproductor femenino), llevando a un aumento de estos<sup>4</sup>.

En los datos del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Facultad de Salud, Departamento de Patología, Universidad del Valle, Cali, la incidencia de cáncer de mama ha sobrepasado la de cáncer de cérvix<sup>5</sup>. No se puede precisar algo con respecto al alcohol porque los diferentes estudios realizados no han mostrado un comportamiento estable, permitiendo encontrar diferentes conclusiones con respecto al riesgo de cáncer de mama<sup>6-11</sup>.

Este estudio de casos y controles se realizó porque es interesante conocer la asociación entre el alcohol y el cáncer de mama en Cali, revisando la cantidad de alcohol ingerido (conocer cuál es el comportamiento de consumo de alcohol en mujeres), y otros factores como uso de anticonceptivos y condiciones obstétricas.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó como parte

del curso de Metodología de la Investigación que se dicta en VI semestre de Medicina de la Universidad del Valle, Cali.

**Población.** Mujeres con cáncer de mama (casos) del Hospital Universitario del Valle (HUV) y Clínica Rafael Uribe Uribe (ISS), que se programaron para intervenciones quirúrgicas o hayan sido atendidas en consulta externa o por servicio de oncología (examen o tratamiento); los controles son mujeres que se encontraban en la misma institución por alguna consulta y que no tuvieran o hubieran tenido patología de mama. Los casos y los controles se aparearon por edad con un rango de 5 años.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó el programa Epi Info versión 6.04a del CDC; con un  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$ , un RR estimado de 2, y prevalencia del factor de riesgo de 6%, resultó una muestra de 94 casos y 94 controles, de los cuales sólo se realizaron 76 encuestas para los casos y 76 para los controles por limitaciones de tiempo dedicado a la investigación y por renuencia de algunas instituciones cuyo permiso no se pudo obtener.

**Encuesta.** Se diseñó un formulario

\* Estudiantes de VI semestre, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

con información personal, información clínica, consumo de alcohol, uso de anticonceptivos, hábito de fumar, la historia obstétrica y al final con observaciones. Dentro de la información personal se encontraba el nombre, la edad, dirección habitual, teléfono, ciudad, barrio, estrato, institución y número de historia clínica. La información clínica para los casos contenía sitio primario del tumor, institución que realizó la biopsia o la citología, tipo de citología y tratamiento que ha tenido hasta el momento; y para los controles se registró el motivo de consulta. En el consumo de alcohol se indagó por el tipo de bebida que más consumía, tipo de bebidas que había consumido y su frecuencia (diario, semanal, mensual, ocasional) y la cantidad, además de la edad en que se consumió una bebida alcohólica por primera vez. En el uso de anticonceptivos se registró el nombre del anticonceptivo (hormonal), su tiempo de uso, si se había suspendido y el tiempo de suspensión. En el hábito de fumar se registró el estado actual (fumador, no fumador, exfumador), el tiempo de ha-

ber dejado de fumar (en caso de ser exfumador), si fuma o fumó cigarrillo o tabaco, número de cigarrillos o tabacos que se consumía por semana y el tiempo de ser fumador. En la historia obstétrica se registró la edad de la primera menstruación, edad de la última menstruación (en caso de menopausia), uso de terapia de reemplazo hormonal con el nombre del producto y tiempo de uso (si está en climaterio), la condición del ciclo (regular o irregular), tratamientos para regular el ciclo (nombre del producto, tiempo de uso), edad de la primera relación sexual, edad del primer embarazo, número de embarazos a término, mortinatos (con tiempo de gestación), abortos (con tiempo de gestación), si lactó o no a los hijos y tiempo de lactancia para cada hijo.

**Recolección de la muestra por los investigadores.** Para proceder a la recolección de la información se preparó un listado de todos los centros o instituciones de salud que estuvieran en capacidad de practicar intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento (quimioterapia, radioterapia) a pacientes con diagnós-

tico de cáncer de mama; sólo se pudieron realizar las encuestas en el HUV y en el ISS; en las demás instituciones fue imposible por la falta de casos en unas o por la falta de autorización en otras. Así, se encuestaron 38 casos con sus controles en el HUV, 37 casos con sus controles en el ISS y un caso que se encontró en el HUV con historia clínica de la Fundación Clínica Valle del Lili que se consideró como caso del HUV con su control (Cuadro 1).

**Análisis estadístico.** La información obtenida se procesó con el programa estadístico Epi Info versión 6.04a del CDC.

## RESULTADOS

Dentro de los casos se encontró que 68.4% (52) eran procedentes de Cali y 31.6% (24) provenían de otras ciudades pero dentro del Departamento del Valle. En los controles se encontró que 71% (54) eran de Cali, 25% (19) provenían de ciudades del Valle y 3.9% (3) pertenecían a ciudades fuera del departamento.

En los controles se observó que las

**Cuadro 1**  
**Variables obtenidas en la encuesta realizada**

	Casos			Controles		
	n	Promedio	DE	n	Promedio	DE
Edad	76	55 años	12.0	76	54 años	12
Cantidad de alcohol	68	295.9 ml/mes	1097.3	66	176.0 ml/mes	740.5
Edad de primera toma de alcohol	64	22 años	10.0	65	23 años	9
Tiempo de uso de anticonceptivos	28	52.8 meses	61.5	28	65.6 meses	57.8
Cigarrillos fumados por semana	34	53.6 cigarrillos	87.4	43	62 cigarrillos	86
Tabacos fumados por semana	0	0 tabacos	0.0	1	35 tabacos	0
Tiempo que lleva fumando	3	32 años	18.7	6	30.5 años	13.7
Tiempo que fumó	30	16.3 años	15.0	26	16.7 años	16.6
Edad de la primera menstruación	76	14 años	2.0	75	14 años	2
Edad de la última menstruación	61	44 años	7.0	59	44 años	8
Tiempo de uso de TRH*	13	8.3 meses	10.3	12	5.6 meses	7.6
Tiempo de tratamiento de regulación hormonal	4	54.5 meses	77.0	6	7.3 meses	6.4
Edad de la primera relación sexual	68	21 años	6.0	73	18 años	3
Edad del primer embarazo	63	22 años	5.0	73	20 años	4
Cantidad de hijos a término	63	4 hijos	3.0	70	5 hijos	3
Cantidad de mortinatos	3	1 mortinato	0.0	7	1 mortinato	0
Cantidad de abortos	29	2 abortos	2.0	30	1 abortos	1
Número de embarazos	64	5 embarazos	4.0	72	5 embarazos	4
Total lactancia	57	51.4 meses	54.5	69	72.6 meses	98.3

\* TRH: Terapia de reemplazo hormonal

causas de consulta no fueron homogéneas, siendo las más frecuentes la diabetes, imagenología y la consulta oftalmológicas.

Dentro del grupo de mujeres que respondieron afirmativamente a la pregunta de si consumían o consumieron algún tipo de bebida alcohólica, se encontró que 64.7% (44 casos) de los 68 que habían consumido tenían una bebida favorita, y era el aguardiente. Para los controles, 67 habían consumido alcohol y de ellos 79.1% (53) tenían una bebida favorita, el vino la más frecuente, 34% (18 controles). En el presente estudio se encontró que el consumo de alcohol era ligeramente mayor en los casos que en los controles, encontrándose que el valor de *p* no tiene significancia estadística (Cuadro 2).

**Cuadro 2**  
**OR para cáncer de mama según**  
**cantidad de alcohol**

Cantidad de alcohol (ml/mes)	Caso	Control	OR	LC (95%)*
0	8	10	1.00	
1 - 9	30	26	1.44	(0.50,4.20)
10 - 19	14	15	1.17	(0.36,3.80)
20 -139	11	16	0.86	(0.26,2.87)
150-7890	13	9	1.81	(0.51,6.36)
Total	76	76		

Chi<sup>2</sup> para tendencias = 0.04

*p* para tendencias = 0.85

\*Límites de confianza

Para los datos de consumo de alcohol, tiempo total de lactancia, número de abortos, embarazos a término y edad del primer embarazo, se realizó un análisis de tendencia lineal en proporciones, cuyos resultados se expondrán más adelante.

Entre los casos 3.9% (3) eran fumadoras, 53.9% (41) no fumadoras y 42.1% (32) exfumadoras. En los controles 7.9% (6) eran fumadoras, 56.6% (43) no fumadoras y 35.5% (27) exfumadoras.

Para ciclo menstrual en los casos se encontró que 89.5% (68) manifestaban haber tenido un ciclo menstrual regular;

en los controles este evento se encontró en 77.6% (59).

Entre las mujeres que tuvieron hijos lactaron 90.1% (58) de los casos; en los controles 98.6% (69). El tiempo total de lactancia para cada mujer aparece en el Cuadro 3. Además, se sumaron los resultados de tiempo de lactancia para cada hijo con un valor *p* de 0.000003.

**Cuadro 3**  
**OR para cáncer de mama con**  
**respecto al total de meses de**  
**lactancia**

Tiempo total de lactancia (meses)	Caso	Control	OR	LC (95%)
0	18	7	1.00	
1- 59	38	42	0.35	[0.13,0.93]
60-119	10	13	0.30	[0.09,0.99]
120-179	8	10	0.31	[0.09,1.11]
180-599	2	4	0.19	[0.03,1.31]
Total	76	76		

Chi<sup>2</sup> para tendencias =3.66

*P* para tendencias =0.05

En la información recogida no se encontró abortos en 61.8% de los casos y 59.2% de los controles. Había tenido más de cinco abortos 3.9% de los casos y 1.3% de los controles.

Los datos obtenidos mostraron que 89.5% de los casos y 96% de los controles había tenido relaciones sexuales. De estas se encontró que 92.6% de los casos y el 95.9% de los controles tuvieron embarazos a término.

## DISCUSIÓN

Este estudio es importante para establecer un precedente para las futuras investigaciones, porque se exploró cómo era el comportamiento del cáncer de mama y la ingesta de alcohol que resultó poco significativa y que no se había examinado, por lo menos en la ciudad de Cali, y genera la inquietud si con valores más altos de ingesta de alcohol (datos que no se pudieron recoger por la selección de la muestra) se

podría establecer alguna asociación con dicha enfermedad.

Quedaría entonces para realizar otro tipo de investigación que aclare esta relación (ésta podría ser una investigación de cohortes con mujeres que tomen por encima de ciertos valores en un determinado tiempo), o un estudio de casos y controles que mida con mayor eficiencia la ingesta de alcohol o posea una muestra más grande.

Cuando se revisó la edad de la primera toma de alcohol para encontrar alguna relación con la aparición del cáncer de mama no se encontró significancia (*p* = 0.34). En los datos revisados se encontró que existe una asociación tanto en la ingesta temprana como en la ingesta tardía de alcohol<sup>9</sup>.

Para analizar los datos de consumo de alcohol, tiempo de lactancia, edad de la primera relación sexual, edad del primer embarazo, embarazos a término y abortos, se utilizó el análisis de tendencia lineal en proporciones para obtener valores de OR para cada intervalo.

En el análisis del consumo de alcohol se encontró que además de no tener significancia estadística, carece de alguna tendencia clara que pueda indicar el comportamiento del alcohol con el cáncer de mama. Se ha encontrado información acerca del efecto protector que posee el vino por la presencia de un fitoestrógeno (resveratrol)<sup>6</sup>, pero por la forma en que se analizaron los datos no se pudo determinar el papel del vino en este estudio.

Los datos obtenidos en tiempos de lactancia por cada mujer para casos y controles tienden a ratificarla como mecanismo de protección, mostrando 65% de protección a bajos niveles de lactancia (o pocos hijos), aumentando la protección si se incrementan los niveles de lactancia (más hijos o más tiempo por cada hijo).

Los resultados del análisis indican que el tener relaciones sexuales tempranas es factor de protección; la mayor protección (76%) se muestra teniendo la primera relación de los 12 a los 17 años,

disminuyendo a medida que aumenta la edad, lo cual es diferente a la información en la literatura<sup>12</sup>.

El análisis de la edad del primer embarazo mostró que ésta es un factor de protección hasta los 30 años; después se percibe como un factor de riesgo, no teniendo una significancia estadística, pero sí clínica, similar con investigaciones al respecto<sup>13</sup>.

En general los embarazos a término mostraron ser un factor de protección, aunque no tiene una tendencia clara, porque en el rango de 10 a 14 embarazos muestra una disminución en comparación con los rangos contiguos. El análisis de los datos de aborto se realizó sin tener en cuenta el valor de cero abortos para darle mayor significancia, resultando que tiene un gran factor de riesgo, que aumenta si estos son numerosos. Lo anterior puede sustentar la teoría de la diferenciación celular con la que se puede explicar la protección de los embarazos a término y el riesgo de los abortos<sup>14,15</sup>.

La manera de averiguar los aspectos más detallados de temporalidad tales como el comportamiento regulado de no consumo de alcohol durante el tiempo transcurrido entre el inicio del consumo y la fecha actual, debió comprender el tiempo en que se habían consumido los diferentes tipos de bebidas alcohólicas, pues los datos obtenidos revelan un consumo acumulado de algunas personas que en el presente no beben.

La memoria de las pacientes pudo haber dificultado una recolección de resultados confiables, porque muchas de ellas no recordaban datos importantes como el nombre de los anticonceptivos o el tipo de reemplazo hormonal que tuvieron. En alcohol este factor fue previsto al realizar la encuesta asociando su consumo con otras actividades<sup>16</sup>, tratando de brindarle mayor confiabilidad a la información obtenida. Pese a lo anterior, la respuesta pudo no ser totalmente sincera (sobre todo en las que negaron alguna ingesta) porque el consumo de alcohol es mal visto por

la sociedad, especialmente en mujeres<sup>17</sup>. A pesar de esto se ha visto que preguntar sobre el consumo de alcohol en el pasado remoto tiene cierta confiabilidad<sup>18,19</sup>.

Faltó explorar otros aspectos que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad como índice de masa corporal y factores nutricionales (variables de confusión), pues la exploración volvía más compleja la encuesta, necesitando de elementos adicionales como pesa y metro y contar con la colaboración de las encuestadas. Se ha visto que estos factores no han mostrado evidencia consistente en la modificación de la relación entre alcohol y cáncer de mama<sup>20</sup>, pero si son factores importantes en el riesgo de cáncer de mama<sup>1-3</sup>.

Al ser difícil equiparar la cantidad hormonal presente en los diferentes anticonceptivos no se pudo realizar la conversión a una cantidad total administrada y así conocer la carga hormonal ingerida.

El corte generacional mostró el poco consumo de cigarrillo; su uso fue contemplado por ser una variable de control, al ser asociado el acto de tomar bebidas alcohólicas. Aunque los resultados obtenidos para alcohol no mostraron ninguna significancia, se encuentran algunos factores conocidos (abortos, lactancia, embarazos) que sí la muestran, validando el estudio.

Lo importante de los resultados es la demostración de la factibilidad de realizar estudios para confirmar o negar la asociación entre el alcohol y el cáncer de mama, haciendo algunas variaciones sobre el presente, como ampliar la muestra de tal modo que se cubra una población de mujeres con alta ingesta de alcohol, buscar mujeres que consumen alcohol (en alcohólicos anónimos) o posiblemente esperar a realizar otro estudio en generaciones futuras donde el estigma del alcohol haya disminuido en las mujeres.

Hay que aclarar que aunque los datos no muestran significancia todavía

no se conoce un mecanismo biológico por el cual el alcohol pueda producir el cáncer de mama, no habiendo una explicación para los resultados de este y otros estudios que se han hecho al respecto.

## SUMMARY

Epidemiological data indicates an association between alcohol drinking and breast cancer risk, but there is no consistence in this relation. This case-control study was conducted to determine the relation of alcohol and breast cancer in Cali, using a personal interview elaborated to registry data about alcohol consumption and other factors (contraceptive use, smoking, hormone replacement therapy (HRT), pregnancy, lactation), realized in 76 women with breast cancer (cases) and 76 with another pathology (controls); being matched later by age ( $\pm 5$  years). Cases and controls were found in two hospitals, Hospital Universitario del Valle (HUV) and Instituto de Seguros Sociales, Clínica Rafael Uribe Uribe (ISS). No statistical significance was show for alcohol drinking, but there are some striking results on number of pregnancies, number of abortions, age at first sexual relation and length of lactation. The most significant results were length of lactation and number of abortions (in linear trend in proportion analysis). The OR for lactation were: 0.35 for 1-59 month, 0.3 for 60-119 month, 0.31 for 120-179 month, 0.19 for 180-599 month ( $P$  for trend = 0.05). The OR for abortion were: 3.30 for 2 abortions, 5.25 for 3 abortions and 6.30 for  $\geq 5$  abortions.

## REFERENCIAS

1. World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research. *Breast. In Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Menascha; BANTA Book Group; 1997.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *La mama en patología estructural y funcional*. 5ª ed. Madrid; McGraw Hill-

- Interamericana; 1995.
3. Fauci N, Braunwald N, Isselbacher, N, *et al.* Breast cancer. In *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia; McGraw Hill, 1998.
  4. World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. Cancer of the breast. In *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans* Vol. 44: Alcohol drinking. Lion; IARC, 1988.
  5. Llanos G, Carrascal E. *Cáncer en afiliados al Seguro Social*. Facultad de Salud, Registro Poblacional de Cáncer, Corporación Editora Médica del Valle, Cali, 1997.
  6. Swanson CA, Coates RJ, Malone KE, *et al.* Alcohol consumption and breast cancer risk among women under age 45 years. *Epidemiology* 1997; 8: 231-37.
  7. Willett WC, Stampfer MJ. Sobering data on alcohol and breast cancer. *Epidemiology* 1997; 8: 225-27.
  8. Longnecker MP. Alcohol consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 73-82.
  9. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, *et al.* Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 923-29.
  10. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer: where are we now and where do we go from here? *Cancer* 1994; 74: 1101-10.
  11. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Shyvan Yaun S, *et al.* Alcohol and breast cancer in women. *JAMA* 1998; 279: 535-40.
  12. Schottenfield D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. Philadelphia; WB Saunders, 1996. Pp. 855-70.
  13. MacMahon B, Cole P, Lin TM, *et al.* Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1997; 43: 209-21.
  14. Melbye M, Wonhfahrt J, Olsen JH, *et al.* Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 81-5.
  15. Induced abortion and breast cancer: the scientific evidence. *Med Sci Bull* 1995.
  16. Menchú MT. Revisión de las metodologías aplicadas en estudios sobre el consumo de alimentos. Publicación INCAP, 1992.
  17. Bradley KA, Boyd-Wickizer J, Powell SH, *et al.* Alcohol screening questionnaires in women: a critical review. *JAMA* 1998; 280.
  18. Dywerm JT, Gardner J, Halvorsen K, *et al.* Memory of food intake in the distant past. *Am J Epidemiol* 1989; 130:1033-46.
  19. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, *et al.* The reliability of self reported alcohol consumption in the remote past. *Epidemiology* 1992; 3: 535-39.
  20. Longnecker MP, Paganini-Hill A, Ross RK. Lifetime alcohol consumption and breast cancer risk among postmenopausal women in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 721-25.