

Relación entre el consumo de alcohol y cáncer de mama según la expresión de receptores hormonales en mujeres de tres ciudades colombianas

Shalom Gómez Pulgarin

Asesora
Gloria Inés Sánchez Vásquez
Bacterióloga, MSc, PhD

Trabajo de grado para obtener el título de:
Microbióloga y bioanalista

Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología
Microbiología y bioanálisis
Medellín
2020

Relación entre el consumo de alcohol y cáncer de mama según la expresión de receptores hormonales en mujeres de tres ciudades colombianas

Shalom Gómez P¹, William H. Arias², Yina T. Zambrano O¹, Alejandro Mejía G¹, Gloria I. Sánchez¹, Mauricio Borrero³, Andrés Ossa⁴, Edgar Navarro⁵, Yorlany Rodas⁶, Roberto Jaramillo⁶

¹ Grupo Infección y Cáncer; Facultad de Medicina; Universidad de Antioquia; Medellín-Antioquia, Colombia

² Grupo Genética Molecular; Sede de Investigaciones Universitaria; Universidad de Antioquia; Medellín-Antioquia, Colombia

³ Clínica Vida, Medellín-Antioquia, Colombia

⁴ Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín-Antioquia, Colombia

⁵ Universidad del Norte, Barranquilla-Atlántico, Colombia

⁶ Hemato-oncólogos SA, Cali-Valle del Cauca, Colombia

Resumen

Antecedentes La literatura reporta la relación que hay entre la ingesta de alcohol con el desarrollo de cáncer de mama en mujeres alrededor del mundo y que esta relación además puede variar de acuerdo con el estado de receptores hormonales (estrógeno y progesterona). En mujeres colombianas, son pocos los estudios en los que se ha estudiado dicha relación.

Metodología Se realizó un estudio poblacional de casos y controles en mujeres de 22 a 86 años en tres ciudades de Colombia. Se reclutaron 316 casos con diagnóstico de cáncer de mama primario, confirmado por biopsia invasivo o *in situ* y 316 controles pareados por edad y área de residencia. A cada participante se le aplicó un cuestionario para evaluar los factores de riesgo para cáncer de mama, entre ellos el consumo de alcohol durante toda la vida. La inmunohistoquímica se determinó de manera centralizada por el Centro Fred Hutchinson de Investigación en Cáncer (FHCRC) en Seattle WA (90 Casos) y por laboratorios nacionales de Colombia (173 casos). Se usaron modelos de regresión logística para estimar los ORs con IC 95%.

Resultados Se encontró una asociación inversa entre el consumo actual (OR: 0.59, IC 95%: 0.41-0.85, $p < 0.05$), los gramos de alcohol por día consumidos de los 12 a los 18 años (OR: 0.54, IC 95%: 0.3-0.95, $p < 0.05$) con el cáncer de mama y también para el consumo de 2 gramos o más de alcohol durante toda la vida en mujeres con tumores receptor hormonal ER+/PR- (OR: 0.2, IC 95%: 0.04-0.99, $p < 0.05$).

Conclusiones Nuestros hallazgos indican que el consumo de alcohol en la población colombiana tiene una tendencia de protección para desarrollar cáncer de mama, por lo tanto, nuestros resultados no concuerdan con lo reportado frecuentemente en la literatura; no obstante, es comparable con estudios realizados en población asiática.

Palabras clave: Cáncer de mama, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, alcohol, factores de riesgo, Colombia.

Introducción

El cáncer de mama es el cáncer con mayor número de casos nuevos diagnosticados en las mujeres de América Latina y el Caribe; con un número estimado de casos incidentes de 199.734 y una mortalidad de 52.558 para el año 2018. En Colombia, es el cáncer de mayor incidencia en las mujeres con una tasa estandarizada por edad de 44.1 y una mortalidad de 11.1 por cada 100.000 mujeres [1]. De acuerdo con la IARC (International Agency for Research on Cancer), factores reproductivos (edad de la menarquia, edad de la menopausia, nuliparidad, edad del primer embarazo a término), genéticos, consumo de hormonas exógenas (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal) y del estilo de vida (actividad física, consumo de cigarrillo y alcohol), se asocian con un incremento del riesgo de cáncer de mama [2].

El consumo de alcohol ha sido uno de los factores de riesgo más estudiados en diversas poblaciones alrededor del mundo. En el 2001, en un meta análisis, se estimó que una mujer que consume una bebida de alcohol por día (definido por la American Institute for Cancer Research (AIRC) como 12g/día), incrementa el riesgo en un 10% (OR=1.10 IC: 95%, 1.06-1.14) de cáncer de mama en comparación con mujeres no consumidoras [3]. En México, en un estudio de casos y controles, se concluyó que, inclusive una baja ingesta de alcohol incrementa el riesgo de cáncer de mama (OR=2,15, IC: 95%) en mujeres pre y posmenopáusicas (P de interacción: 0.80 para el alcohol categorizado) [4]. Hasta el momento se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales el alcohol actúa en el organismo para generar riesgo de cáncer de mama, entre ellos se encuentra la disminución en la absorción de nutrientes esenciales como el folato, liberación de metabolitos carcinogénicos del alcohol (acetaldehído y especies reactivas del oxígeno (ROS)) y efectos en los niveles de estrógenos y receptores de estrógeno (ER). [5–12].

También se ha estudiado la asociación entre los receptores de estrógenos y progesterona con el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En algunas investigaciones se ha concluido que un consumo de alcohol mayor o igual a 27 gramos por día, puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con tumores ER+ y receptores de progesterona (PR) positivos [7], otros estudios indican que el riesgo se incrementa en las mujeres con tumores ER+ independiente del estado de PR [13], otros estudios indican que el riesgo se incrementa también en los ER-/PR- [14]; no obstante, en algunas investigaciones no se han encontrado

diferencias entre los receptores tanto de estrógeno como de progesterona y el consumo de alcohol, por lo que las investigaciones sobre esta asociación son inconsistentes. [4, 12,15]

Con base en los datos mencionados anteriormente, al aumento en la incidencia de cáncer de mama y el consumo de alcohol en Colombia, [16-19] este estudio pretende determinar la relación entre la ingesta de bebidas alcohólicas con cáncer de mama de acuerdo con el estado de receptor hormonal de estrógeno y progesterona en mujeres de tres ciudades de Colombia.

Materiales y métodos

Población de estudio

Los datos de este análisis se derivan de un estudio de casos y controles de base poblacional, que se realizó en mujeres de 22 a 86 años reclutadas entre los años 2012 y 2019, en diferentes centros médicos de tres ciudades de Colombia; Medellín (Centro oncológico de Antioquia, Clínica vida, Instituto de cancerología las Américas), Barranquilla (Clínica Bonnadona Prevenir, Centro de Diagnóstico Ultrasonográfico (Cediul S.A)), Cali (Hemato oncólogos S.A). Los casos (n=316) fueron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama primario, confirmado por biopsia invasiva o *in situ*, que hayan residido mínimo durante los últimos tres años en la ciudad donde fue diagnosticada. Los controles (n=316) fueron mujeres aparentemente sanas, sin ningún diagnóstico sospechoso o confirmado de cáncer de mama, fueron pareados con los casos por edad (± 3 años), y área de residencia.

La selección de los controles se realizó mediante un muestreo multinivel (área residencial, hogar y persona). Los criterios de exclusión para casos como controles fueron: 1) haber recibido algún tipo de tratamiento (radioterapia, quimioterapia o terapia anti-estrógenos); 2) haber utilizado los siguientes medicamentos; tamoxifeno, Evista (raloxifeno), Fareston (toremifene), Aromasin (exemestano), Femara (letrozol), Arimidez (anastrozol) o Megace (megestrol), ya que son medicamentos usados como tratamiento para mujeres posmenopáusicas que fueron diagnosticadas con cáncer de mama, algunos de estos son inhibidores de la aromatasa (detienen la producción de estrógeno), antiestrógenos (bloqueador del estrógeno) y progestágenos sintéticos; 3) haber estado inmunocomprometida; 4) o en estado de gestación.

Adicionalmente, se clasificaron las mujeres en premenopáusicas (131 casos y 131 controles), si tenían menos de 45 años y que hayan menstruado por lo menos una vez en el último año, y en mujeres posmenopáusicas (185 casos y 185 controles) si tenían 46 años o más.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes del estudio. Este estudio fue aprobado por los comités de bioética de la Universidad de Antioquia, Clínica las Américas y Clínica Vida.

Recolección de datos

El reclutamiento de casos y controles fue realizado por enfermeras y personal entrenado llevando a cabo entrevistas guiadas, por medio de un cuestionario diseñado en México, [20-21] el cual fue estandarizado y validado en la población colombiana y en donde se incluía información del estilo de vida, características sociodemográficas, historia reproductiva, edad de la menarquia, antecedentes de salud, uso de hormonas, factores de comportamiento, información antropométrica, actividad física, dieta, ocupación, historia familiar de cáncer, nivel educativo, consumo de cigarrillo, consumo de alcohol desde los 12 años hasta un año antes de la entrevista.

Además, en los casos se realizó la determinación de receptores hormonales en los tumores, a partir de biopsias del tumor embebidas en bloques de parafina. Este procedimiento se realizó en el Centro de Investigación en Cáncer Fred Hutchinson (FHCRC) en Seattle, WA, Estados Unidos en el que se procesaron 90 de los bloques de parafina de las mujeres premenopáusicas [22-24]. Para las 226 muestras faltantes se contó con los reportes de inmunohistoquímica hecha por los patólogos locales en cada ciudad, de los cuales se recuperaron 173 reportes.

Evaluación de la exposición

La información sobre el consumo de alcohol, fue recolectada con base en 10 preguntas, que incluyeron datos sobre la frecuencia y cantidad de alcohol consumido, a partir de las preguntas: ¿alguna vez han bebido?, ¿a qué edad consumió su primera bebida?, ¿ha bebido en promedio de una a más bebidas alcohólicas al mes por un año?, Tipo de alcohol, frecuencia y cantidad de consumo en diferentes etapas de la vida (12-18 años, 19-25, 26 hasta 1 año antes de la entrevista). Los gramos de alcohol se calcularon de acuerdo con las directrices de la OMS en el *Global status report on alcohol and health 2018* [19], para cada tipo de bebida: 10.56 g por 330 mL de cerveza, 13.44 g por 140 mL de vino, y 12.8 g por 40 mL de bebida fuerte. La abstinencia fue definida con una ingesta de 0 g de alcohol por día.

También se obtuvo información del cuestionario dietario para estimar los hábitos de consumo de bebidas alcohólicas en el último año. [20-21]

La fórmula utilizada para calcular los gramos de alcohol por día fue el siguiente: $((\% \text{ de alcohol de cada tipo de bebida} \times \text{cantidad de bebidas (mL)} \times \text{cantidad de años en cada etapa evaluada}) / \text{días de cada etapa})$

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se calculó para la población total del estudio y para la clasificación entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Para las variables cuantitativas se evaluó normalidad mediante el test de Shapiro Wilk; las pruebas de hipótesis se realizaron con U de Mann

Whitney para no paramétricas. En el caso de las variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado.

Se usaron modelos de regresión logística para el consumo de alcohol. El modelo 1 se ajustó por edad, estrato y lugar de residencia y el modelo 2 por las variables mencionadas anteriormente, además de factores previos encontrados en la literatura como, índice de masa corporal (IMC), historia familiar del cáncer, edad del primer embarazo a término, lactancia, paridad, nivel educativo, edad de la menarquia, estado menopáusico, consumo de cigarrillo y uso de anticonceptivos hormonales. [4,7]

Los casos fueron estratificados de acuerdo con su estado de receptor hormonal (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+, o ER-/PR-), esto fue evaluado usando regresión logística polinómica.

Los modelos de regresión logística se usaron para estimar los odds ratio (OR), con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis fueron realizados usando el software libre R versión 3.6.1, los resultados fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor $p < 0.05$.

Resultados

Características descriptivas

La población general del estudio incluyó 316 casos y 316 controles, con una mediana para la edad de 49 años (tabla 1), la multiparidad (controles: 93.35%, casos: 81.33%) y la lactancia (controles: 89.56%, casos: 74.68%), presentaron una diferencia significativa ($p < 0.05$, IC: 95%), mientras que las demás variables no fueron significativamente diferentes entre casos y controles ($p < 0.05$, IC: 95%).

Para las mujeres premenopáusicas, se incluyeron 131 casos y 131 controles, con una mediana para la edad de 38 años para los casos y 39 años para los controles. Los casos presentaron un IMC más bajo, tenían menos hijos, lactaban menos y eran más propensas a tener hijos a una edad más tardía a diferencia de los controles ($p < 0.05$). Para las mujeres posmenopáusicas, se incluyeron 185 casos y 185 controles, ambos tenían una mediana para la edad de 58 años, los casos presentaron su primera menstruación antes de los 12 años, menos embarazos a término y no lactaban ($p < 0.05$).

Asociación entre el cáncer de mama y el consumo de alcohol

En la tabla 2 se muestran los ORs con un IC del 95% (modelo 1 y 2), de las variables relacionadas al consumo de alcohol. Aunque no se reporta una diferencia significativa ($p > 0.05$), se puede observar que la mayoría de las mujeres, tanto casos como controles han reportado que alguna vez consumieron alcohol en su vida, dándose una tendencia en que los casos han consumido una o más bebidas al mes por un año (44.94%) más que los controles (40.82%). También se observa que el inicio de consumo de alcohol más tardío, puede disminuir el riesgo. Tanto en el modelo 1 como en el 2 (modelo 2 ajustado por variables de confusión), se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en el consumo actual de alcohol, los controles

reportaron estar consumiendo actualmente más bebidas alcohólicas que los casos (modelo 2 OR: 0.59, IC 95%: 0.41-0.85, $p < 0.05$).

En la tabla 3 y 4, se muestran los ORs con un IC 95%, según el estado menopáusico (premenopáusicas y posmenopáusicas respectivamente). En las mujeres premenopáusicas se mantiene la significancia estadística en el consumo de alcohol actual (modelo 2, OR: 0.47, IC 95%: 0.26-0.85, $p < 0.05$) y el consumo de alcohol reciente (modelo 1, OR: 0.57, IC 95%: 0.29-1.13, $p < 0.05$) perdiendo significancia para el modelo 2 ($p > 0.05$). Mientras que para las mujeres posmenopáusicas la diferencia estadística es más baja ($p > 0.05$).

Asociación entre el cáncer de mama con los gramos de alcohol consumidos por día

En la tabla 5 se muestran los ORs con un IC 95%, de la asociación entre el cáncer de mama con los gramos de alcohol por día consumidos en tres diferentes etapas de la vida y durante toda la vida, tanto para la población general, como para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En la población general se observa una significancia estadística en la primera etapa; de los 12 a los 18 años (modelo 2. OR: 0.54, IC 95%: 0.3-0.95, $p < 0.05$), para las mujeres premenopáusicas no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$), mientras que para las mujeres posmenopáusicas hay una asociación estadísticamente significativa de los 12 a los 18 años (modelo 2. OR: 0.36, IC 95%: 0.15-0.81, $p < 0.05$) y en toda la vida (modelo 2. OR: 0.49, IC 95%: 0.24-0.99, $p < 0.05$).

En la tabla 6 se muestran los ORs con un IC 95% de la relación del consumo de alcohol de acuerdo con el estado de receptor hormonal para la población general del estudio, clasificando los estados de receptor hormonal en, ER+/PR+, ER+/PR- y ER-/PR-. En este análisis no se incluyó la evaluación del riesgo para ER-/PR+ dado el pequeño número de casos.

Se observa que el consumir más de 2 gramos de alcohol por día durante toda la vida tuvo una relación inversa con el estado de receptor hormonal ER+/PR- (OR: 0.2, IC 95%: 0.04-0.99, $p < 0.05$).

Tabla 1. Estadística descriptiva de la población de estudio

	TOTAL			Preme nopá u s i c a s			Pos men opá u s i c a s		
	Controles n (%)	Casos n (%)	Valor p *	Controles n (%)	Casos n (%)	Valor p *	Controles n (%)	Casos n (%)	Valor p *
Edad									
Mediana [RIC]†	49 [40-59]	49 [40,75-60]	0,9068**	38 [34-42]	39 [34-42]	0,9987**	58 [52-65]	58 [52-65]	0,9163**
≤40	76 (24,05)	69 (21,84)	0,8439	76 (58,02)	69 (52,67)	0,4559	-	-	0,9025
40-49	84 (26,38)	91 (28,8)		55 (41,98)	62 (47,33)		29 (15,68)	29 (15,68)	
50-59	80 (25,32)	76 (24,05)		-	-		80 (43,24)	76 (41,08)	
≥60	76 (24,05)	80 (25,32)		-	-		76 (41,08)	80 (43,24)	
Departamento de residencia									
Antioquia	133 (42,09)	133 (42,09)	1	91 (69,47)	91 (69,47)	1	42 (22,7)	42 (22,7)	1
Atlántico	96 (30,38)	96 (30,38)		21 (16,03)	21 (16,03)		75 (40,54)	75 (40,54)	
Valle del Cauca	87 (27,53)	87 (27,53)		19 (14,5)	19 (14,5)		68 (36,76)	68 (36,76)	
Estrato socioeconómico									
1	49 (15,51)	53 (16,77)	0,2316	16 (12,21)	20 (15,27)	0,3388	33 (17,84)	33 (17,84)	0,6820
2	111 (35,13)	87 (27,53)		52 (39,69)	38 (29,01)		59 (31,89)	49 (26,49)	
3	104 (32,91)	116 (36,71)		41 (31,30)	48 (36,64)		63 (34,05)	68 (36,76)	
4-5-6	52 (16,46)	60 (18,99)		22 (16,79)	25 (19,08)		30 (16,22)	35 (18,92)	
Nivel Educativo									
Bajo	137 (43,35)	119 (37,66)	0,0793	28 (21,37)	20 (15,27)	0,0660	109 (58,92)	99 (53,51)	0,5492
Medio	141 (44,62)	140 (44,3)		76 (58,02)	68 (51,91)		65 (35,14)	72 (38,92)	
Alta	38 (12,03)	57 (18,04)		27 (20,61)	43 (32,82)		11 (5,95)	14 (7,57)	
IMC (Kg/m²)									
Mediana [RIC]	27,4 [24,5-31,6]	26,8 [24,1-30,3]	0,0647**	26,2 [23,5-29,4]	25,4 [23,3-28,1]	0,07145**	28,4 [25,5-32]	27,9 [24,7-31,9]	0,4367**
≤20	87 (27,53)	108 (34,18)	0,0518	48 (36,64)	57 (43,51)	0,0120	39 (21,08)	51 (27,57)	0,3400
21-24	121 (38,29)	126 (39,87)		52 (39,69)	61 (46,56)		69 (37,30)	65 (35,14)	
≥25	108 (34,18)	82 (25,95)		31 (23,66)	13 (9,92)		77 (41,62)	69 (37,30)	
Historia familiar de cáncer									
No	101 (31,96)	112 (35,44)	0,4001	102 (77,86)	98 (74,81)	0,6628	113 (61,08)	106 (57,30)	0,5256
Sí	215 (68,04)	204 (64,56)		29 (22,14)	33 (25,19)		72 (38,92)	79 (42,70)	
Edad de la menarquía (años)									
Mediana [RIC]	13 [12-14]	13 [12-14]	0,1288	12 [12-14]	13 [12-14]	0,9815**	13 [12-14]	13 [12-14]	0,0580**
≤12	130 (41,14)	140 (44,30)	0,4692	67 (51,15)	56 (42,75)	0,2157	63 (34,05)	84 (45,41)	0,0336
>12	186 (58,86)	176 (55,70)		64 (48,85)	75 (57,25)		122 (65,95)	101 (54,59)	
Anticonceptivos hormonales									
No	70 (22,15)	80 (25,32)	0,4001	22 (16,79)	16 (12,21)	0,3804	48 (25,95)	64 (34,39)	0,0896
Sí	246 (77,85)	236 (74,68)		109 (83,21)	115 (87,79)		137 (74,05)	121 (65,41)	
Paridad									
Nulípara	21 (6,65)	59 (18,67)	0,0096	12 (9,16)	30 (22,90)	0,0042	9 (4,86)	29 (15,68)	0,0011
Múltipara	295 (93,35)	257 (81,33)		119 (90,84)	101 (77,10)		176 (95,14)	156 (84,32)	
Edad del primer embarazo a término (años)									
Mediana [RIC]	21 [18-25]	22 [19-25]	0,325**	21 [18-23,5]	23 [20-29]	0,0014**	22 [19-26]	21 [18-24,25]	0,153**
≤20	126 (42,71)	110 (42,80)	0,9976	54 (43,38)	36 (35,64)	0,0367	72 (40,91)	74 (47,44)	0,1036
21-24	81 (27,46)	71 (27,63)		40 (33,61)	28 (27,72)		41 (23,30)	43 (27,56)	
≥25	88 (29,83)	76 (29,57)		25 (21,01)	37 (36,63)		63 (35,80)	39 (25,00)	
Lactancia									
No	33 (10,44)	80 (25,32)	0,0018	13 (9,92)	38 (29,01)	0,0002	20 (10,81)	42 (22,70)	0,0035
Sí	283 (89,56)	236 (74,68)		118 (90,08)	93 (70,99)		165 (89,19)	143 (77,30)	
Consumo de cigarrillo									
No	217 (68,67)	205 (64,87)	0,3529	94 (71,76)	95 (72,52)	1,0000	123 (66,49)	110 (59,46)	0,1964
Sí	99 (31,33)	111 (35,13)		37 (28,24)	36 (27,48)		62 (33,51)	75 (40,54)	
Una bebida alcohólica o más al mes por un año									
No bebe	28 (1)	35 (8,86)	0,2536	5 (3,82)	7 (5,34)	0,1091	23 (12,43)	28 (15,14)	0,7519
No	159 (2)	139 (50,32)		74 (56,49)	57 (43,51)		85 (45,95)	82 (44,32)	
Sí	129 (3)	142 (40,82)		52 (39,69)	67 (51,15)		77 (41,62)	75 (40,54)	

† RIC: Rango intercuartílico

* Prueba de chi cuadrado de Pearson

** Prueba de Mann - Withney

Tabla 2. Asociación entre el cáncer de mama y el consumo de alcohol. OR multivariado ajustado, IC 95%

Variable	n	Controles (n=316)		Casos (n=316)		Modelo 1*			Modelo 2**		
		n	(%)	n	(%)	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Consumo de alcohol en la vida											
No	63	28	(8,86)	35	(11,08)	Ref	Ref	0,4329	Ref	Ref	0,3025
Sí	569	288	(91,14)	281	(88,92)	0,8	(0,46 - 1,38)		0,74	(0,42 - 1,31)	
Una o más bebidas al mes por un año											
Nunca ha bebido											
No	63	28	(8,86)	35	(11,08)	Ref	Ref	0,2894	Ref	Ref	0,2171
Sí	298	159	(50,32)	139	(43,99)	0,74	(0,42 - 1,29)		0,69	(0,38 - 1,24)	
Sí	271	129	(40,82)	142	(44,94)	0,93	(0,51 - 1,67)	0,8036	(0,45 - 1,57)	0,5976	
Consumo de alcohol actual											
No	329	152	(52,78)	177	(62,99)	Ref	Ref	0,0058	Ref	Ref	0,0049
Sí	240	136	(47,22)	104	(37,01)	0,61	(0,43 - 0,87)		0,59	(0,41 - 0,85)	
Consumo de alcohol reciente											
No	329	152	(52,78)	177	(62,99)	Ref	Ref	0,1394	Ref	Ref	0,1167
Sí	240	136	(47,22)	104	(37,01)	0,77	(0,54 - 1,09)		0,74	(0,51 - 1,08)	
Edad en la que consumió alcohol por primera vez											
Nunca	63	28	(8,86)	35	(11,08)	Ref	Ref	0,4111	Ref	Ref	0,2821
<18	198	102	(32,28)	96	(30,38)	0,78	(0,42 - 1,41)		0,71	(0,38 - 1,33)	
18-20	204	93	(29,43)	111	(35,13)	0,96	(0,96 - 1,72)	0,9036	(0,47 - 1,58)	0,6457	
21-25	79	42	(13,29)	37	(11,71)	0,7	(0,7 - 1,36)	0,2959	(0,29 - 1,17)	0,1334	
>25	88	51	(16,14)	37	(11,71)	0,53	(0,27 - 1,02)	0,0573	(0,25 - 1)	0,0528	

* Modelo 1 = Edad + Estrato + Departamento de residencia

** Modelo 2 = Modelo 1 + IMC, historia familiar de cáncer, Edad del primer embarazo a término, Lactancia, Paridad nivel educativo, edad de la menarquía, estado menopáusico, consumo de cigarrillo, anticonceptivos hormonales.

Tabla 3. Asociación entre el cáncer de mama y el consumo de alcohol. OR multivariado ajustado, IC 95%. Premenopáusicas

Variable	n	Controles (n=316)		Casos (n=316)		Modelo 1*			Modelo 2**		
		n	n (%)	n	n (%)	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Consumo de alcohol en la vida											
No	12	5	(3,82)	7	(5,34)	Ref	Ref	0,6517	Ref	Ref	0,5114
Sí	250	126	(96,18)	124	(94,66)	0,76	(0,21 - 2,52)		0,64	(0,16 - 2,4)	
Una o más bebidas al mes por un año											
Nunca ha bebido	12	5	(3,82)	7	(5,34)	Ref	Ref	0,3856	Ref	Ref	0,2644
No	131	74	(56,49)	57	(43,51)	0,58	(0,16 - 1,98)		0,46	(0,11 - 1,79)	
Sí	119	52	(39,69)	67	(51,15)	1	(0,27 - 3,43)		0,92	(0,23 - 3,55)	
Consumo de alcohol actual											
No	134	57	(45,24)	77	(62,1)	Ref	Ref	0,0058	Ref	Ref	0,0124
Sí	116	69	(54,76)	47	(37,9)	0,47	(0,28 - 0,8)		0,47	(0,26 - 0,85)	
Consumo de alcohol reciente											
No	58	22	(17,46)	36	(29,03)	Ref	Ref	0,0387	Ref	Ref	0,1106
Sí	204	109	(86,51)	95	(76,61)	0,51	(0,27 - 0,96)		0,57	(0,29 - 1,13)	
Edad en la que consumió alcohol por primera vez											
Nunca	14	6	(4,58)	8	(6,11)	Ref	Ref	0,5837	Ref	Ref	0,5385
<18	118	62	(47,33)	56	(42,75)	0,72	(0,22 - 2,29)		0,68	(0,19 - 2,35)	
18-20	98	44	(33,59)	54	(41,22)	1	(1 - 3,19)		0,81	(0,22 - 2,81)	
21-25	23	12	(9,16)	11	(8,4)	0,77	(0,77 - 3)		0,53	(0,12 - 2,3)	
>25	9	7	(5,34)	2	(1,53)	0,21	(0,02 - 1,26)		0,21	(0,02 - 1,46)	

* Modelo 1 = Edad + Estrato + Departamento de residencia

** Modelo 2 = Modelo 1 + IMC, historia familiar de cáncer, Edad del primer embarazo a término, Lactancia, Paridad nivel educativo, edad de la menarquía, estado menopáusico, consumo de cigarrillo, anticonceptivos hormonales.

Tabla 4. Asociación entre el cáncer de mama y el consumo de alcohol. OR multivariado ajustado, IC 95%. Posmenopáusicas

Variable	n	Controles		Casos		Modelo 1*			Modelo 2**		
		(n=316)		(n=316)		OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
		n	(%)	n	(%)						
Consumo de alcohol en la vida											
No	51	23	(12,43)	28	(15,14)	Ref	Ref	0,4516	Ref	Ref	0,3286
Sí	319	162	(87,57)	157	(84,86)	0,79	(0,42 - 1,46)		0,72	(0,37 - 1,39)	
Una o más bebidas al mes por un año											
Nunca ha bebido	51	23	(12,43)	28	(15,14)	Ref	Ref	0,5223	Ref	Ref	0,3624
No	167	85	(45,95)	82	(44,32)	0,81	(0,42 - 1,54)		0,73	(0,36 - 1,44)	
Sí	152	77	(41,62)	75	(40,54)	0,75	(0,37 - 1,52)		0,7	(0,32 - 1,5)	
Consumo de alcohol actual											
No	195	95	(58,64)	100	(63,69)	Ref	Ref	0,3391	Ref	Ref	0,1718
Sí	124	67	(41,36)	57	(36,31)	0,79	(0,49 - 1,28)		0,7	(0,41 - 1,17)	
Consumo de alcohol reciente											
No	184	90	(55,56)	94	(59,87)	Ref	Ref	0,6525	Ref	Ref	0,482
Sí	186	95	(58,64)	91	(57,96)	0,9	(0,58 - 1,4)		0,84	(0,53 - 1,35)	
Edad en la que consumió alcohol por primera vez											
Nunca	53	23	(12,43)	30	(16,22)	Ref	Ref	0,528	Ref	Ref	0,2149
<18	80	40	(21,62)	40	(21,62)	0,79	(0,37 - 1,65)		0,6	(0,27 - 1,34)	
18-20	106	49	(26,49)	57	(30,81)	0,88	(0,88 - 1,76)		0,76	(0,36 - 1,59)	
21-25	56	30	(16,22)	26	(14,05)	0,66	(0,66 - 1,44)		0,59	(0,25 - 1,34)	
>25	75	43	(23,24)	32	(17,3)	0,56	(0,27 - 1,16)		0,56	(0,25 - 1,21)	

* Modelo 1 = Edad + Estrato + Departamento de residencia

** Modelo 2 = Modelo 1 + IMC, historia familiar de cáncer, Edad del primer embarazo a término, Lactancia, Paridad nivel educativo, edad de la menarquia, estado menopáusico, consumo de cigarrillo, anticonceptivos hormonales.

Tabla 5. Asociación entre el cáncer de mama y gramos de alcohol por día

Variable	n (%)	Controles n (%)	Casos n (%)	Modelo 1			Modelo 2		
				OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Todo el estudio		316 (50)	316 (50)						
De los 12 a los 18 años									
No bebe	391 (61.87)	185 (58.54)	206 (65.19)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	164 (25.95)	86 (27.22)	78 (24.68)	0,79	(0,54 - 1,16)	0,2330	0,76	(0,5 - 1,15)	0,1884
≥2 gr/día	77 (12.18)	45 (14.24)	32 (10.13)	0,62	(0,37 - 1,02)	0,0633	0,54	(0,3 - 0,95)	0,0359
De los 19 a los 25									
No bebe	197 (31.17)	98 (31.01)	99 (31.33)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	249 (39.4)	124 (39.24)	125 (39.56)	1	(0,68 - 1,46)	0,9874	0,95	(0,63 - 1,43)	0,8065
≥2 gr/día	186 (29.43)	94 (29.75)	92 (29.11)	0,96	(0,63 - 1,47)	0,8604	0,84	(0,53 - 1,34)	0,4633
A partir de los 26 hasta edad actual									
No bebe	144 (23.15)	65 (20.57)	79 (25)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	234 (37.62)	122 (38.61)	112 (35.44)	0,75	(0,5 - 1,14)	0,1855	0,8	(0,51 - 1,27)	0,3442
≥2 gr/día	244 (39.23)	122 (38.61)	122 (38.61)	0,82	(0,54 - 1,25)	0,3578	0,78	(0,49 - 1,24)	0,2934
Toda la vida									
No bebe	103 (16.3)	48 (15.19)	55 (17.41)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	286 (45.25)	139 (43.99)	147 (46.52)	0,92	(0,58 - 1,45)	0,7258	0,85	(0,52 - 1,4)	0,5237
≥2 gr/día	243 (38.45)	129 (40.82)	114 (36.08)	0,76	(0,47 - 1,22)	0,2624	0,61	(0,36 - 1,04)	0,0701
Precama									
De los 12 a los 18 años									
No bebe	126 (48.09)	57 (18.04)	69 (21.84)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	95 (36.26)	53 (16.77)	42 (13.29)	0,64	(0,37 - 1,1)	0,1084	0,57	(0,3 - 1,08)	0,0853
≥2 gr/día	41 (15.65)	21 (6.65)	20 (6.33)	0,78	(0,38 - 1,6)	0,4909	0,88	(0,37 - 2,09)	0,7763
De los 19 a los 25									
No bebe	55 (20.99)	29 (9.18)	26 (8.23)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	112 (42.75)	54 (17.09)	58 (18.35)	1,21	(0,63 - 2,32)	0,5714	1,16	(0,56 - 2,44)	0,6883
≥2 gr/día	95 (36.26)	48 (15.19)	47 (14.87)	1,11	(0,56 - 2,22)	0,7573	0,86	(0,39 - 1,89)	0,7122
A partir de los 26 hasta edad actual									
No bebe	63 (25)	30 (9.49)	33 (10.44)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	94 (37.3)	49 (15.51)	45 (14.24)	0,85	(0,44 - 1,63)	0,6268	0,91	(0,43 - 1,96)	0,8172
≥2 gr/día	95 (37.7)	45 (14.24)	50 (15.82)	1,03	(0,54 - 1,95)	0,9356	1,16	(0,55 - 2,48)	0,6911
Toda la vida									
No bebe	38 (14.5)	19 (6.01)	19 (6.01)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	118 (45.04)	57 (18.04)	61 (19.3)	1,08	(0,52 - 2,27)	0,8319	1	(0,42 - 2,39)	0,9973
≥2 gr/día	106 (40.46)	55 (17.41)	51 (16.14)	0,94	(0,44 - 2)	0,8670	0,77	(0,32 - 1,87)	0,5580
Poscama									
De los 12 a los 18 años									
No bebe	265 (71.62)	128 (40.51)	137 (43.35)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	69 (18.65)	33 (10.44)	36 (11.39)	1,02	(0,59 - 1,74)	0,9527	0,98	(0,54 - 1,77)	0,9343
≥2 gr/día	36 (9.73)	24 (7.59)	12 (3.8)	0,46	(0,21 - 0,95)	0,0400	0,36	(0,15 - 0,81)	0,0161
De los 19 a los 25									
No bebe	142 (38.38)	69 (21.84)	73 (23.1)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	137 (37.03)	70 (22.15)	67 (21.2)	0,9	(0,56 - 1,45)	0,6728	0,82	(0,49 - 1,38)	0,4582
≥2 gr/día	91 (24.59)	46 (14.56)	45 (14.24)	0,9	(0,52 - 1,57)	0,7210	0,76	(0,4 - 1,44)	0,4036
A partir de los 26 hasta edad actual									
No bebe	81 (21.89)	35 (11.08)	46 (14.56)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	140 (37.84)	73 (23.1)	67 (21.2)	0,69	(0,4 - 1,2)	0,1937	0,7	(0,38 - 1,29)	0,2589
≥2 gr/día	149 (23.95)	77 (24.37)	72 (22.78)	0,7	(0,4 - 1,23)	0,2154	0,55	(0,29 - 1,04)	0,0697
Toda la vida									
No bebe	65 (10.28)	29 (9.18)	36 (11.39)	(Ref)	(Ref)	-	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	168 (26.58)	82 (25.95)	86 (27.22)	0,84	(0,47 - 1,49)	0,5481	0,78	(0,41 - 1,47)	0,4405
≥2 gr/día	137 (21.68)	74 (23.42)	63 (19.94)	0,67	(0,36 - 1,23)	0,1969	0,49	(0,24 - 0,99)	0,0467

* Modelo 1 = Edad + Estrato + Departamento de residencia

** Modelo 2 = Modelo 1 + IMC, historia familiar de cáncer, Edad del primer embarazo a término, Lactancia, Paridad, nivel educativo, edad de la menarquia, estado menopáusic, consumo de cigarrillo, anticonceptivos hormonales.

Tabla 6. Asociación entre gramos de alcohol por día de acuerdo con los estados de receptor hormonal

Variable	Controles	ER+/PR+				ER+/PR-				ER-/PR-			
		Casos	Modelo			Casos	Modelo			Casos	Modelo		
			OR	IC 95%	Valor p		OR	IC 95%	Valor p		OR	IC 95%	Valor p
Todo el estudio	316	166				18				0 (0)			
De los 12 a los 18 años													
No bebe	185	108	(Ref)	(Ref)	-	12	(Ref)	(Ref)	-	43	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	86	43	0,86	(0,47 - 1,54)	0,6033	4	0,76	(0,19 - 2,6)	0,6763	23	1,31	(0,66 - 2,54)	0,4345
≥2 gr/día	45	15	0,87	(0,36 - 2,04)	0,7421	2	0,56	(0,07 - 2,87)	0,5276	12	1,8	(0,71 - 4,48)	0,2102
De los 19 a los 25													
No bebe	98	45	(Ref)	(Ref)	-	6	(Ref)	(Ref)	-	22	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	124	70	1,51	(0,84 - 2,76)	0,1721	4	0,36	(0,08 - 1,47)	0,1607	36	1,24	(0,62 - 2,48)	0,5453
≥2 gr/día	94	51	1,65	(0,84 - 3,3)	0,1492	8	0,71	(0,18 - 2,8)	0,6176	20	0,71	(0,31 - 1,59)	0,4038
Apartir de los 26 hasta edad actual													
No bebe	65	38	(Ref)	(Ref)	-	5	(Ref)	(Ref)	-	20	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	122	64	1,48	(0,78 - 2,84)	0,2350	6	0,72	(0,19 - 2,93)	0,6388	27	1	(0,47 - 2,16)	0,9951
≥2 gr/día	122	62	1,54	(0,79 - 3,01)	0,2058	7	0,46	(0,12 - 1,78)	0,2456	30	0,86	(0,41 - 1,84)	0,7008
Toda la vida													
No bebe	48	27	(Ref)	(Ref)	-	4	(Ref)	(Ref)	-	10	(Ref)	(Ref)	-
<2 gr/día	139	81	1,52	(0,75 - 3,11)	0,2508	7	0,25	(0,06 - 1,14)	0,0631	40	1,66	(0,7 - 4,16)	0,2633
≥2 gr/día	129	58	1,53	(0,7 - 3,36)	0,2857	7	0,2	(0,04 - 0,99)	0,0445	28	1,27	(0,51 - 3,35)	0,6172

* Modelo = Edad + Estrato + Departamento de residencia + IMC, hisotria familiar de cáncer, Lactancia, Paridad, nivel educativo, edad de la menarquia, estado menopáusico, consumo de cigarrillo, anticonceptivos hormonales.

Discusión

Este estudio de casos y controles en mujeres de tres ciudades colombianas se realizó para determinar la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama de acuerdo con el estado de receptor hormonal.

Inicialmente analizamos el riesgo que le confiere el consumo de alcohol al desarrollo de cáncer de mama, en el cual pudimos observar que para la población general del estudio y para las mujeres premenopáusicas el consumo de alcohol actual tuvo significancia estadística, mostrando una asociación de protección a las mujeres, las demás variables no fueron estadísticamente significativas. Nuestros resultados difieren con la literatura existente en otras poblaciones, en donde han establecido el alcohol como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, además se han descrito tres mecanismos biológicos principales por los cuales el alcohol puede estar incrementando el riesgo de cáncer de mama, I) la disminución en la absorción de nutrientes esenciales como el folato, II) la liberación de metabolitos carcinogénicos del alcohol como el acetaldehído y ROS, III) las variaciones en los niveles de estrógenos y receptores de estrógeno, [5-9] este último se cree que es uno de los mecanismos básicos en la asociación entre el alcohol y el cáncer de mama, ya que la ingesta de alcohol incrementa la actividad de la aromatasa, encargada de la conversión de testosterona a estrógenos, lo que resulta en una disminución de la testosterona y un aumento en los niveles de estrógeno; el alcohol además puede interactuar con la producción de la hormona luteinizante en la glándula pituitaria, lo que resulta en un aumento de la liberación de estradiol desde los ovarios; puede aumentar los niveles de estrógenos como consecuencia de la degradación metabólica del alcohol en el hígado; y además el alcohol interfiere en el metabolismo del estrógeno, incrementando los niveles de estrona, sulfato y la dehidroepiandrosterona (DHEA). [5,10-12].

Los resultados de este estudio en cuanto al consumo de alcohol actual, se pueden explicar, dado que en el momento de la entrevista a las mujeres, se les pregunta si actualmente consumen alcohol, por lo que muchos casos pueden responder negativamente, esto puede ser, como se afirma en diversos estudios, luego de que una persona es diagnosticada con cáncer cambia sus hábitos en el estilo de vida, por ejemplo en la dieta, siendo el principal cambio en dejar de consumir bebidas alcohólicas, esto para mejorar su salud y bienestar después de un diagnóstico de cáncer. Además, las personas recién diagnosticadas tienen más probabilidades de cambiar sus hábitos [25-26]. En varios países como Estados Unidos, Francia y Australia han evaluado estos cambios en el estilo de vida en mujeres con un diagnóstico reciente de cáncer de mama, y han encontrado que disminuyen o evitan consumir bebidas alcohólicas. [27-29]

Para las demás variables evaluadas no se encontró en términos estadísticos una relación del consumo de alcohol con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se obtuvo un resultado similar cuando el análisis se realizó de acuerdo con el estado menopáusico. Este hallazgo es comparable con algunos estudios realizados en Asia, [15,30] sin embargo, se observa inconsistencia con la mayoría de los estudios realizados en otras partes del mundo y aunque, el consumo de alcohol se

ha establecido como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en países de Europa, Estados Unidos, México y Brasil, es probable que este riesgo varíe entre las diferentes poblaciones y las diferentes regiones. [3-6, 10, 12, 14,31]

Durante la revisión de la literatura, se encontró un meta-análisis de cuatro estudios realizado en mujeres chinas, el cual halló que el consumo de alcohol era un factor protector para el cáncer de mama con un OR combinado de 0,76 (IC del 99%, 0,60-0,97, $p = 0,004$), sugiriendo que el alcohol puede tener diferentes efectos en el desarrollo del cáncer de mama según los grupos étnicos o en individuos con diferentes hábitos del estilo de vida, factores ambientales, culturales y genéticos. [32] Por otra parte no se han reportado estudios realizados en población colombiana sobre la relación entre el alcohol y el cáncer de mama.

Este estudio reveló que aproximadamente el 90 % de las mujeres entrevistadas han consumido alcohol en algún momento de su vida, este hallazgo se corresponde con lo publicado por el Ministerio de Salud y Protección social, el cual indica que Colombia ocupa el primer lugar en Latinoamérica con respecto a la exposición de alcohol en algún momento de su vida con un 82% en las mujeres, de las cuales el 23% presentan un consumo riesgoso de alcohol, principalmente de 18 a 24 años (41%); según el *estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, 2013*, la edad promedio de inicio de consumo de bebidas alcohólicas fue de 18 años en las mujeres en general, mientras que en el último *estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar del 2016*, la edad de inicio fue a los 13 años (16-18). Esto refleja que las mujeres inician el consumo de alcohol a una edad cada vez más temprana. Además, según la organización mundial de la salud (OMS) el consumo per cápita (en litros de alcohol) de los colombianos mayores de 15 años ha aumentado (año 2010: 5.0 a 2016: 5.8) (19).

La relación entre los gramos de alcohol consumidos por día con el riesgo de cáncer de mama, en las tres etapas de la vida y durante toda la vida, se pudo observar de nuevo un efecto protector en la primera etapa (de los 12 a los 18 años) tanto para la población general como para las mujeres posmenopáusicas, observando además en este último grupo también un efecto protector en los gramos por día consumidos en toda la vida. Estos hallazgos no concuerdan con lo reportado en la literatura, en donde se describe, que aún con una ingesta baja o moderada de alcohol, se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama; aunque dichos niveles varían en los estudios, algunos definen que incluso menos de 2 gramos por día de alcohol puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, [4] mientras que otros definen que con un consumo de 27 gramos por día, o de 4 bebidas al día (aproximadamente 36 gramos por día) se incrementa el riesgo. [7, 14,32] Por lo tanto, los resultados de estos estudios varían según la población de estudio.

El estado de receptor hormonal y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, no mostraron una asociación que nos permita concluir la relación entre estas dos variables, sin embargo, se encontró una asociación inversa en consumir más de 2 gramos de alcohol por día durante toda la vida para el estado de receptor hormonal ER+/PR-, lo cual difiere con lo encontrado en la literatura. Diversas

investigaciones han evaluado esta relación, algunos de ellos, como en nuestro estudio no hallaron una relación entre el consumo de alcohol y el estado de receptor hormonal, sin embargo, en otras poblaciones sí se ha reportado una relación, sea para los estados de receptor hormonal que tienen ER+, o incluso para los ER-. Así que estos resultados son inconsistentes en las diferentes poblaciones alrededor del mundo. [5, 7, 15,33-36]

La fortaleza de este estudio es que los casos están pareados por +/- 3 años de edad, estrato y lugar de residencia, realizar los análisis con un amplio número de variables de confusión, además de realizarse en tres ciudades que son diversas entre sí, tanto en la cultura como en su estilo de vida. Se debe tener en cuenta, que en este estudio se obtuvieron limitantes. En este tipo de estudios de casos y controles, los cuestionarios dietarios que se usan están sujetos a errores sustanciales de medición y esto puede haber limitado nuestra capacidad de medir de una forma precisa el consumo de alcohol, sin embargo, el cuestionario que usamos en este estudio fue adaptado y aprobado para su uso en la población colombiana. [22-24]

Además de esto, es de gran importancia tener en cuenta, que, al usar cuestionarios, las respuestas de los participantes son auto reportes, esto se puede ver sujeto a un sesgo de memoria, y aunque se realiza la entrevista a las mujeres en un tiempo cercano a su fecha de diagnóstico para poder mitigar las diferencias en la precisión de la memoria entre los casos y los controles, sigue siendo una desventaja para este tipo de estudios ya que se pregunta por edades muy tempranas. Por último, la ausencia de riesgo de cáncer de mama en relación con el consumo de alcohol puede atribuirse a un poder estadístico disminuido, dado el pequeño tamaño de muestra que se tenía hasta el momento.

En conclusión, el presente estudio ha mostrado que la ingesta de alcohol en las mujeres colombianas no es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, al igual que para los diferentes estados de receptores hormonales. No obstante, se observó una asociación inversa con el consumo de alcohol actual, los gramos de alcohol consumidos por día de los 12 a los 18 años y en un consumo de 2 gramos o más de alcohol durante toda la vida para el estado de receptor hormonal ER+/PR-.

Por lo anterior estos resultados sirven como preámbulo para investigaciones futuras, ya que además de ser el primer estudio que evalúa este factor en población colombiana, puede ser un indicio de que en esta población la asociación entre el consumo de alcohol sea diferente a lo reportado en países latinoamericanos, siendo necesario un poder estadístico mayor para evaluar esta asociación.

Agradecimientos

Queremos agradecer a COLCIENCIAS, la IARC y la universidad de Antioquia por el apoyo económico para la realización del proyecto, además a cada uno de los médicos involucrados en las tres ciudades, Mauricio Borrero (clínica vida), Andrés Ossa (Instituto de cancerología, las Américas), Edgar Navarro (Universidad del norte) y Roberto Jaramillo (Hemato-oncólogos SA), a los auxiliares de enfermería por el arduo trabajo que el proyecto ha requerido, además agradecer

a la Dra. Gabriela Torres Mejía por las asesorías y apoyo brindado. Por último queremos agradecer principalmente a las mujeres participantes del estudio por brindar parte de su tiempo al proyecto, a los casos por permitirnos indagar sobre sus vidas en un momento tan difícil por el que estaban atravesando y a los controles por su colaboración voluntaria y desinteresada.

Financiación

COLCIENCIAS (1115-569-348899), Universidad de Antioquia (CPT-1806) y Agencia internacional de investigación del cáncer (IARC, Lyon Francia).

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 7 de julio de 2019];68(6):394–424. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353–2358.
3. Ellison RC. Exploring the Relation of Alcohol Consumption to Risk of Breast Cancer. *Am J Epidemiol* [Internet]. el 15 de octubre de 2001 [citado el 6 de julio de 2019];154(8):740–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/154.8.740>
4. Beasley JM, Coronado GD, Livaudais J, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Romieu I, et al. Alcohol and risk of breast cancer in Mexican women. *Cancer Causes Control* [Internet]. junio de 2010 [citado el 27 de diciembre de 2017];21(6):863–70. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-010-9513-x>
5. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Pública México*. 2011;53(5):440–447.
6. Bailey LB. Folate, Methyl-Related Nutrients, Alcohol, and the MTHFR 677C→T Polymorphism Affect Cancer Risk: Intake Recommendations. *J Nutr* [Internet]. el 11 de enero de 2003 [citado el 11 de enero de 2018];133(11):3748S–3753S. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/133/11/3748S>
7. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-TC, Daling JR. The relationship between alcohol use and risk of breast cancer by histology and hormone receptor status among women 65–79 years of age. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2003;12(10):1061–1066.

8. IARC. CONSUMPTION OF ALCOHOLIC BEVERAGES [Internet]. 2010 [citado el 11 de enero de 2018]. 373–499 p. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-11.pdf>
9. Rivera Gutiérrez XJ, Cobos Quevedo O de J, Remes Troche JM. Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual. *Gac Mex Oncol* [Internet]. el 1 de julio de 2016 [citado el 9 de enero de 2018];15(4):231–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300530>
10. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P-Y, Chajes V, Romieu I. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption. *Am J Prev Med* [Internet]. marzo de 2014 [citado el 27 de octubre de 2018];46(3): S16–25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379713006466>
11. Fernandez SV. Estrogen, Alcohol Consumption, and Breast Cancer: COMMENTARY. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. marzo de 2011 [citado el 7 de julio de 2019];35(3):389–91. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1530-0277.2010.01355.x>
12. Gill J. THE EFFECTS OF MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION ON FEMALE HORMONE LEVELS AND REPRODUCTIVE FUNCTION. *Alcohol Alcohol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2000 [citado el 7 de julio de 2019];35(5):417–23. Disponible en: <https://academic.oup.com/alcalc/article-lookup/doi/10.1093/alcalc/35.5.417>
13. Petersen RK, Larsen SB, Jensen DM, Christensen J, Olsen A, Loft S, et al. PPAR γ -PGC-1 α activity is determinant of alcohol related breast cancer. *Cancer Lett* [Internet]. febrero de 2012 [citado el 27 de diciembre de 2017];315(1):59–68. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383511006227>
14. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault M-C, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort: *European Journal of Cancer Prevention* [Internet]. mayo de 2015 [citado el 20 de octubre de 2019];24(3):209–14. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00008469-201505000-00007>
15. Takizawa Y, Kawai M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ohuchi N, Minami Y. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk According to Hormone Receptor Status in Japanese Women: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2018 [citado el 20 de octubre de 2019];244(1):63–73. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/244/1/244_63/_article
16. Ministerio de Salud y Protección Social C. Plan nacional para la promoción de la salud, la prevención, y la atención del consumo de sustancias psicoactivas. 2014-2021. 2017
17. Ministerio de Salud y Protección Social C, Ministerio de justicia C, Observatorio de drogas de Colombia. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en colombia 2013. 2014.
18. Ministerio de Salud y Protección Social C, Ministerio de justicia C, Observatorio de drogas de Colombia. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en colombia 2016. 2017.

19. World Health Organization, World Health Organization, World Health Organization, Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.
20. Romieu I, Parra S, Hernández JF, Madrigal H, Willett W, Hernández M. Questionnaire Assessment of Antioxidants and Retinol Intakes in Mexican Women. *Archives of Medical Research* [Internet]. mayo de 1999 [citado el 11 de noviembre de 2019];30(3):224–39. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188012899000172>
21. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud pública Méx* [Internet]. marzo de 1998 [citado el 11 de noviembre de 2019];40(2):133–40. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341998000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
22. Ángeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Pérez-Rodríguez E, Esparza-Cano JP, Lazcano-Ponce E, Romieu I, et al. Moderate physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Cancer Causes Control* [Internet]. abril de 2010 [citado el 7 de julio de 2019];21(4):577–86. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-009-9487-8>
23. Olivier M, Bouaoun L, Villar S, Robitaille A, Cahais V, Heguy A, et al. Molecular features of premenopausal breast cancers in Latin American women: Pilot results from the PRECAMA study. Bandapalli OR, editor. *PLoS ONE* [Internet]. el 17 de enero de 2019 [citado el 15 de septiembre de 2019];14(1): e0210372. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210372>
24. On behalf of the PRECAMA team, Romieu I, Biessy C, Carayol M, His M, Torres-Mejía G, et al. Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. *Sci Rep* [Internet]. diciembre de 2018 [citado el 22 de septiembre de 2019];8(1):13109. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-31393-7>
25. Romieu I, Biessy C, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A, Sánchez GI, Borrero M, et al. Project profile: a multicenter study on breast cancer in young women in Latin America (PRECAMA study). *Salud Pública Mex* [Internet]. el 23 de octubre de 2019 [citado el 9 de noviembre de 2019];61(5, sep-oct):601. Disponible en: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10466>
26. Kostopoulou V, Katsouyanni K. The truth-telling issue and changes in lifestyle in patients with cancer. *Journal of Medical Ethics* [Internet]. el 1 de diciembre de 2006 [citado el 9 de noviembre de 2019];32(12):693–7. Disponible en: <http://jme.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jme.2005.015487>
27. Nayir E, Koyuncu MB, Esin E, Turker I, Tanriverdi O, Uysal M, et al. Attitudes of cancer patients after diagnosis: How cancer affects social life? A Turkish Oncology Group study. :6.
28. Shi Z, Rundle A, Genkinger JM, Cheung YK, Ergas IJ, Roh JM, et al. Distinct trajectories of fruits and vegetables, dietary fat, and alcohol intake following a breast cancer diagnosis:

- the Pathways Study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. el 10 de octubre de 2019 [citado el 9 de noviembre de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-019-05457-9>
29. Bell RJ, Lijovic M, Fradkin P, Schwarz M, Davis SR. Changes in patterns of use of cigarettes and alcohol in women after a first diagnosis of invasive breast cancer: a cohort study of women from Victoria, Australia. *Support Care Cancer* [Internet]. abril de 2012 [citado el 9 de noviembre de 2019];20(4):783–9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1150-8>
 30. Fassier P, Zelek L, Lécuyer L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, et al. Modifications in dietary and alcohol intakes between before and after cancer diagnosis: Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort: Dietary and alcohol intake variations after cancer diagnosis. *Int J Cancer* [Internet]. el 1 de agosto de 2017 [citado el 9 de noviembre de 2019];141(3):457–70. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30704>
 31. Kawai M, Minami Y, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Fukao A, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women: The Miyagi Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. agosto de 2011 [citado el 9 de noviembre de 2019];128(3):817–25. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1381-x>
 32. Vieira R, Tobar JSS, Dardes R, Santos Thuler LC. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 9 de noviembre de 2019];19(3). Disponible en: <http://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.703>
 33. Li Y, Yang H, Cao J. Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population—A Systematic Review and Meta-Analysis. Hartling L, editor. *PLoS ONE* [Internet]. el 15 de abril de 2011 [citado el 9 de noviembre de 2019];6(4): e18776. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0018776>
 34. Baglia ML, Malone KE, Tang M-TC, Li CI. Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years. *HORM CANC* [Internet]. agosto de 2017 [citado el 9 de noviembre de 2019];8(4):211–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12672-017-0297-2>
 35. Potter D, Cerhan R, McGovern G, Folsom R, Sellers A, Kushi R. Progesterone and Estrogen Receptors and Mammary Neoplasia Study: How Many Are There? *Cancer Epidemiology*. :9.
 36. Strumylaite L, Sharp SJ, Kregzdyte R, Poskiene L, Bogusevicius A, Pranys D. The Association of Low-To-Moderate Alcohol Consumption with Breast Cancer Subtypes Defined by Hormone Receptor Status. Ahmad A, editor. *PLoS ONE* [Internet]. el 16 de diciembre de 2015 [citado el 10 de noviembre de 2019];10(12): e0144680. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0144680>