

Título: El uso no social de alcohol como factor de riesgo oncológico.

Autor: Dr. Ricardo A. González Menéndez, (isaric@infomed.sld.cu, hph@infomed.sld.cu)

Centro de procedencia: Hospital Psiquiátrico de la Habana Dr. Eduardo Bernabé Ordaz.

Palabras clave.- Alcoholismo, consumo no social y riesgo oncológico.

PREMIO EN LA INSTANCIA PROVINCIAL DEL CONCURSO PREMIO ANUAL 2012

RESUMEN.

En mayo del 2005 una resolución de la OMS ratificó las apreciaciones empíricas de los adictólogos sobre el mayor coste social global del “uso nocivo” de alcohol que el vinculado con la dependencia alcohólica. El autor reflexiona sobre el significado de la categoría “uso nocivo” que trasciende los rubros nosográficos “consumo perjudicial” o “abuso de alcohol” según la CIE-10 y el DSM-IV R. Propone un concepto de “bebedor social” que supere el otrora establecido en base al peligro adictógeno del etanol, sustancia que sugiere considerar como “droga dura” por sus relevantes efectos sobre la conciencia, el comportamiento y la personalidad. Destaca los efectos protectores sobre la salud, implícitos en el consumo mínimo del alcohol y la nefasta repercusión sobre la misma cuando el consumo se hace no social, tanto en dependientes alcohólicos como en personas sin dicho diagnóstico. Aborda el significado clínico epidemiológico de la “curva en jota” y los mecanismos que vinculan al consumo no social de alcohol con las afecciones oncológicas y utiliza el paradigma del fumador pasivo, para destacar la notable repercusión somática sobre los convivientes del alcohólico, explicable por el estrés mantenido en quienes asumen el angustioso papel de codependientes. Recomienda la exploración sistemática del consumo no social de alcohol en los portadores de afecciones oncológicas entre las que se incluye el cáncer de mama en mujeres.

INTRODUCCIÓN.

El uso no social de alcohol presente en los pacientes alcohólicos y en el resto de la población adulta con la excepción de los abstemios y los verdaderos bebedores sociales, determina cada año a nivel mundial: 3.2% de todos los fallecimientos, 12 años de reducción promedio de la esperanza de vida y 4% del total de años productivos perdidos por discapacidades o muertes precoces (1).

En nuestra región, el uso indebido de alcohol supera al tabaco como factor de riesgo para enfermar entre los 27 monitoreados por OPS/OMS pese a competir con otros tan relevantes como agua no potable, medio con vectores, colesterol “malo” (LDL) elevado, obesidad, tensión arterial alta, exposición al plomo y dieta carente de vegetales (2)

La carga global de enfermedades y muertes representa anualmente 10 millones 500 mil años de vida productiva perdidos y determina una muerte cada dos minutos. Estas realidades actuales, se mantendrán desafortunadamente, hasta que nuestras comunidades comiencen a criticar los estados de embriaguez y asuman en nuestra región latinoamericana actitudes de tolerancia condicionada ante el uso de bebidas alcohólicas (3).

Es igualmente importante destacar que la repercusión del uso no social de alcohol y del resto de las drogas duras sobre la salud de sus convivientes, no se limita a los accidentes o lesiones

infligidas, incesto, violaciones, trastornos de estrés postraumático, ansiedad, depresión y suicidios, sino que trasciende dichos efectos para determinar también discapacidades y muertes vinculadas a afecciones predominantemente somáticas al reproducir el patrón descrito en los fumadores pasivos, con la diferencia de que ahora el agente patógeno en los convivientes no es el humo indirecto, sino la ansiedad mantenida, que al derivarse mediante las vías vegetativas, endocrino-metabólicas y cráneo-espinales determina hipertensión, arritmias cardíacas, obesidad, hiperlipidemia, accidentes tromboticos coronarios, encefálicos y periféricos, hipertiroidismo, diabetes, alopecia, liquen plano, psoriasis y úlceras gastroduodenales con notables potencialidades de malignización, así como afecciones oncológicas secundarias a la depresión inmunológica y los trastornos nutricionales implícitos en el sufrimiento mantenido (4).

Estos trastornos se suman a las nefastas consecuencias psicosociales derivadas del incesto, el abandono económico, así como de la angustiada incertidumbre del ¿Cómo vendrá? y se erigen como formas ocultas de alo morbilidad, alo comorbilidad y alo mortalidad que hacen aún más monstruoso el iceberg del uso no social de alcohol, comportamiento estrechamente relacionado con las tradicionales actitudes comunitarias de tolerancia incondicionada ante el consumo étílico que acepta tanto el consumo, como la embriaguez (5) (6).

Desconocer estas afecciones determinadas por el estrés mantenido, implicaría negar la existencia del eje psico-neuro-inmuno-hipófiso-adreno-córtico-gonadal (7), que constituye la esencia patogénica de la predisposición del alcohólico y sus convivientes a los procesos cardiovasculares y oncológicos así como a los tradicionalmente llamados trastornos psicósomáticos, corticoviscerales o psicofisiopatológicos y hoy incluidos en la Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su capítulo V bajo el rubro diagnóstico de F 45 Trastornos somatomorfos y F 54 Trastornos psicológicos y del comportamiento en trastornos o enfermedades clasificados en otro lugar (8).

OBJETIVOS.

Proponer un nuevo enfoque para definir al “bebedor social” y profundizar en el conocimiento de la significación clínico-epidemiológica del uso nocivo de alcohol y su papel en la etiopatogenia de las afecciones oncológicas.

DESARROLLO.

Pese a que nuestros indicadores nacionales de alcoholismo como entidad nosográfica en sus dos formas clínicas tradicionales (consumo perjudicial y dependencia alcohólica) rondan el 5% en la población mayor de 15 años, cifra relativamente moderada en el contexto latinoamericano, nuestros estimados con relación al uso no social de alcohol, se acercan al 10% de los integrantes de dicho grupo atareo y tanto unos como los otros constituyen poblaciones de alto riesgo cardiovascular y oncológico (9).

A partir de la resolución 58-26 de la OMS (10) que destaca el mayor costo social del “uso nocivo” de alcohol en sujetos sin dependencia alcohólica, que el vinculado a los pacientes con dicho diagnóstico, surge la necesidad de un análisis actualizado de la nomenclatura, ya que según nuestro criterio el “uso nocivo” a que se refiere el citado documento, no se limita a la variante de alcoholismo denominada respectivamente “consumo perjudicial” o “abuso de alcohol” según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión o el DSM-IV R, *sino a la suma de dicha expresión nosográfica y muchas otras modalidades de consumo que integran el*

amplio diapasón que separa como patrones de ingestión ética, al verdadero bebedor social, del enfermo dependiente alcohólico y que provisionalmente sugerimos denominar “uso no social” de alcohol en sujetos no alcohólicos (11).

Dicha alerta se sustenta en la realidad estadística de que por cada dependiente alcohólico, existen de diez a doce bebedores que no lo son y demanda nuevos esfuerzos por establecer con nitidez las diferencias entre el “verdadero bebedor social” y quienes ingieren el alcohol con patrones “no sociales” que pueden manifestarse tanto en los pacientes con dependencia alcohólica como en “supuestos” bebedores sociales.

¿Como definir actualmente al bebedor social?

Proponemos que las características esenciales del bebedor social deben ser:

- 1) Cautela permanente ante el consumo de alcohol para no embriagarse.
- 2) No incorporación del consumo de alcohol como aspecto relevante en el estilo de vida.
- 3) Consumo preferentemente alimentario o en ocasiones especiales sin llegar a la cotidianidad.
- 4) Consumo que no afecte sus responsabilidades familiares, escolares, laborales o comunitarias.
- 5) Consumo que no viole orientaciones médicas ni normas culturales.

Si el consumo deja de ser realmente social y se hace irresponsable; si se expresa en bingo (más de cinco tragos en una sesión de consumo); o se realiza con propósitos embriagantes y si se incorpora al estilo de vida, aparecen otras modalidades de consumo que incluyen el consumo irresponsable e inoportuno, el de riesgo moderado, el consumo de alto riesgo y el consumo perjudicial, patrones de consumo cuya característica común es el exceso alcohólico con su consecuente repercusión sistémica.

Estas modalidades de consumo no social integran los diferentes comportamientos ante el alcohol, cuyas categorías operativas se Incluyen en la siguiente relación:

1-Abstemio, 2-Bebedor social, 3-Bebedor inoportuno, 4-Bebedor de riesgo moderado, 5-Bebedor de alto riesgo, 6-Bebedor abusivo o perjudicial, 7-Dependiente alcohólico, 8-Dependiente alcohólico complicado, 9-Dependiente alcohólico en fase final (3).

En dicho listado el consumo “no social” de alcohol abarcaría las categorías del 3 al 9, mientras que el término “uso nocivo” que la OMS contrasta con la dependencia alcohólica, incluiría las modalidades de consumo 3, 4, 5 y 6 por lo que, el consumo abusivo o perjudicial, perdería su rango de forma nosográfica del alcoholismo y se integraría a las modalidades de consumo intermedias entre los verdaderos bebedores sociales y los dependientes alcohólicos.

El reconocimiento de que el “verdadero” consumo social de bebidas alcohólicas-sobre todo del vino tinto, no sólo carece de efectos dañinos sobre la salud del consumidor, sino que se erige como factor protector para algunas afecciones cardiovasculares y oncológicas, es actualmente tan sustentado por la ciencia, como que el uso no social de dichos brebajes deviene factor de riesgo de primerísimo orden, multiplicando en más de seis veces las probabilidades de instalación de las mismas (12) (13)..

Los mecanismos protectores evidenciados en quienes no superan el tope estimado por la OMS que ronda los tres tragos semanales, es decir unos 12 gramos de alcohol cada segundo día, se

basan en discretos efectos sistémicos antioxidantes; reguladores endocrino-metabólicos; inductores de reductasas esteroideas que disminuyen el nivel de testosterona; y en algunos casos en efectos mixtos antioxidantes, anti-inflamatorios y agonistas estrogénicos presentes en sustancias específicas contenidas en el brebaje alcohólico como el resveratrol y otros polifenoles del vino tinto (14)

En otros casos la protección puede derivarse de la prevención de afecciones con posibilidades de malignización como ocurre con las úlceras gastroduodenales y la litiasis vesicular.

Pese a lo señalado, es importante destacar que estos efectos positivos son mucho más relevantes en las afecciones cardiovasculares que en los procesos cancerosos y más evidentes en hombres. También resaltaremos que en forma opuesta a lo planteado a partir del conocimiento de las causas de la “paradoja francesa”--baja incidencia de enfermedades coronarias ateroscleróticas pese al elevado consume de grasas animales--explicada por los efectos antioxiantes--muy evidentes en el vino tinto por su alto contenido de flavonoides (15).-- las bebidas fermentadas como el vino y la cerveza, lejos de proteger, devienen factores de alto riesgo oncológico aun en consumos moderados debido a componentes altamente tóxicos como las nitrosaminas (16)..

Curva en jota. Los efectos contradictorios comentados--aun cuando mucho menos relevantes en el cáncer que en las cardiopatías--son los responsables del símil clínico-epidemiológico de la “curva en jota” en la que la porción curva y distal de dicha letra se encuentra discretamente por debajo de la línea que delimita los efectos positivos (hacia abajo) de los perjudiciales (hacia arriba), de forma tal, que el consumo realmente social se proyecta en el campo de los efectos beneficiosos, mientras que el uso nocivo está representado por la porción vertical de dicha letra e irrumpe en el terreno de los efectos perjudiciales que son por otra parte marcadamente dosis dependientes.

El uso no social de alcohol en la etiopatogenia del cáncer.

Existe consenso mundial acerca de que el tabaco y el alcohol se erigen en el orden expuesto como los principales factores de riesgo oncológico, aun cuando el etanol, por carecer de efectos mutágenos no debe ser considerado una sustancia propiamente oncogénica, aunque actúa como co-oncogénica al incidir tóxicamente sobre las células y determinar necesidades reparativas, que hacen factible que las sustancias carcinógenas actúen sobre el ADN replicante, mecanismo cuyo paradigma clínico epidemiológico es la notable multiplicación del riesgo neoplásico cuando se asocian el uso no social de alcohol y el tabaco. Esta realidad clínica, se ha demostrado hasta en sujetos con patrones de consumo en bingo, cuyo mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón solo se evidencia en los fumadores. (17) y similares mecanismos se invocan en la malignización de las gastritis y úlceras gástricas.

El exceso alcohólico determina también efectos sistémicos dismetabólicos en los que se incluye la cetoacidosis y la acidosis láctica, derivadas de la afectación del ciclo NAD-NADH con su consecuente repercusión sobre el metabolismo de las grasas, afectación del índice lactato/piruvato y determinación de un medio ácido favorecedor del desarrollo tumoral.

Reduce igualmente la producción de anticuerpos y la capacidad fagocitaria de las células blancas; disminuye la acción protectora de la Vitamina A y por su total solubilidad en agua viabiliza la difusión de factores oncogénicos entre los que se cuentan múltiples sustancias tóxicas presentes en los brebajes alcohólicos, como el cobalto utilizado años atrás como antiespumante y otros agentes dañinos actuales como metanol, furfural, aceites de fusel, hidrocarburos policíclicos, acetaldehído, formiato y acetato de etilo, tóxicos, que de manera opuesta a los criterios populares presentan mayor concentración en el Whisky que en el vodka como demostró Feuerlein 30 años atrás.(18) y sobre todo, las antes mencionadas nitrosaminas, activadas por el efecto inductor del alcohol sobre el sistema microsomal P-450 y presentes en algunos tipos de cerveza, cuyo consumo excesivo se vincula en especial al cáncer de colon y recto, por la vía de los pólipos, lesiones reconocidas como precancerosas.

Por otra parte, el alcohol se erige como la principal causa del déficit de folatos debido a las deficiencias nutricionales, la mala absorción intestinal, la alteración del metabolismo hepatobiliar e intestinal, el bloqueo de su transportación y el incremento de su excreción renal. Finalmente, la repercusión de la carencia de folatos sobre la metilación del ADN, se suma al efecto bloqueador directo del alcohol sobre el metabolismo de la adenosilmetionina--el más relevante donante de carbono para la síntesis y metilación del ADN—e incrementa en forma notable el riesgo cancerígeno (19)

El reconocimiento del uso no social del alcohol como factor de riesgo para el cáncer de labios, lengua, glándulas salivares, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, colon, recto y vejiga expresan la acción lesiva directa del tóxico sobre las mucosas creando las condiciones para la agresión por los factores cancerígenos (20) (21).

El cáncer prostático en los estudios meta analíticos no se comporta en igual sentido, realidad clínica posiblemente explicable por la acción inductora del exceso alcohólico sobre las reductasas esteroideas que degradan la testosterona y aumentan el nivel estrogénico, efecto que pese a ser mucho menos intenso, remeda al obtenido con la castración quirúrgica y la terapia estrogénica (12) (22).

Las especificidades del hepatoma implican en su etiopatogenia el desarrollo previo de una cirrosis alcohólica, aún cuando puede también asociarse a cirrosis inespecíficas y a las hepatitis B y C (23) , con la importante característica clínica de un pronóstico notablemente vinculado al logro de la supresión total del consumo alcohólico (24)(25)

En cuanto al cáncer de mama en la mujer, a diferencia del efecto protector del consumo discreto de alcohol sobre la cardiopatía isquémica y la osteoporosis, evidente a partir de la 5ta década de vida (26) (27) en este cáncer, no se cumple el mecanismo de la curva en jota, toda vez que el riesgo de padecerlo se incrementa sin importar la cuantía del consumo etílico (28) (29).

Acerca del cáncer de pulmón, consideramos que un relevante indicador de la antes comentada acción del alcohol como un co-carcinógeno es un trabajo inglés en el que el consumo en bingo en sujetos no alcohólicos se asoció al cáncer pulmonar, pero solo en sujetos consumidores de tabaco y no en los no fumadores (30). Entre sus características clínicas está

igualmente el demostrado efecto protector implícito en el resveratrol y la importancia del exceso etílico en su etiopatogenia y evolución (14).

El cáncer gástrico es a nivel mundial, la segunda localización del cáncer y representa el 9.9% del total que se diagnostica así como el 12 % del los fallecidos por afecciones oncológicas. Es también la expresión del cáncer más asociada con el estrés, la dieta rica en grasas animales, el tabaquismo y el uso no social de alcohol (31)(32)..

La potenciación del incremento del riesgo oncológico al asociarse el tabaco y el alcohol fue reconocida en EEUU por el Instituto Nacional en Abuso de Alcohol y Alcoholismo desde 1981 al demostrar que el riesgo de cáncer esofágico es 44 veces mayor en consumidores excesivos de tabaco y alcohol, 18 veces mayor en consumidores de alcohol solamente y 5 veces mayor en consumidores exclusivos de tabaco (33)

En un reciente estudio del centro de Investigaciones sobre cáncer en Rusia , el alcohol fue la causa de más de la mitad de los fallecimientos en edades entre 15 a 54 años y se consideró que dicha droga y el tabaco fueron los máximos responsables de las diferencias evidenciadas en la mortalidad de adultos entre Rusia y Europa Occidental (34). Sansó Soberats, Alonso Galbán y Torres Vidal en una magnífica revisión de la mortalidad por cáncer en Cuba (35) destacan lo planteado por Danaei acerca de que 35% de las muertes mundiales por cáncer se atribuyen a nueve factores de riesgo potencialmente modificables. El tabaquismo, el alcoholismo y el bajo consumo de frutas y vegetales lideraron este grupo de factores de riesgo en los países con bajos y medianos ingresos, mientras que en los países con altos ingresos, el tabaquismo, el alcoholismo, la obesidad y el sobrepeso fueron las causas más importantes de cáncer y señalan también la vinculación de esta enfermedad con la depresión y la ansiedad. Comentan que la reducción en más del 50 % en el porcentaje de fumadores en el país no ha tenido el impacto esperado en la mortalidad general por cáncer y concluyen que el cáncer constituye un importante problema de salud para la población cubana con niveles de mortalidad crecientes predominantemente relacionados con el envejecimiento poblacional que ha tenido lugar en nuestro país, constituyendo la primera causa de mortalidad prematura en Cuba, con riesgo de convertirse--con sobre mortalidad masculina--en la primera causa de muerte. El uso no social de alcohol, con la frecuente asociación del tabaquismo son responsables del 86% de todos los años de vida perdidos en el mundo por discapacidades y muertes precoces asociadas a todas las categorías de drogas conocidas hasta hoy, aunque debe destacarse que dichas cifras no toman en cuenta las discapacidades y muertes anticipadas asociadas a la criminalidad implícita en las drogas ilícitas (4).

CONCLUSIONES.

Por la alta frecuencia mundial de estos problemas de salud asociados al uso no social de alcohol. es recomendable difundir estas realidades mediante todas las vías factibles para la promoción y protección de la salud, el desarrollo de estilos de vida salutogénicos, el incremento de la calidad y duración de la vida, así como para pensar en este factor de riesgo a modificar, ante personas afectadas por el cáncer o alguna lesión precancerosa.

Consideramos igualmente relevante toda gestión orientada a cambiar la actitud de tolerancia incondicional ante el alcohol--presente en todo nuestro continente-- por la de permisividad ante el consumo en mayores de 18 años, pero franco rechazo ante la embriaguez...

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1-Roses Periago, M. "La Salud Mental; Una prioridad de Salud Publica en las Américas" Revista Panamericana de la Salud .2005, 18 94-5) 223-225.
- 2-Rehm, J.; Monteiro, M. "Alcohol consumption and burden of disease in the Americas Implications for Alcohol Policy" .Revista Panamericana de la Salud, 2005 18 (4-5) 241-248,
- 3-Monteiro Mariestela, G. Alcohol y Salud Pública en las Américas, un caso para la acción.Washington DC. OPS, 2007.
- 4--González, R. *Significación medico social y ético humanística de las drogas* Rev. Cub de Salud Pública. PDF. 2007, 33 (1) Enero Marzo Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0864346620070001&lng=es&nrm=iso.
- 5-González, R "Repercusión social global del uso indebido de drogas" Rev. Del Hosp... Psiqu. Habana PDF, 2009, 6 (3) Sept-Dic-
Disponible <http://www.revistahph.sld.cu/>
- 6—González, R. Las adicciones ante la luz de las ciencias y el símil. La Habana, Editorial Política. 2009.
- 7-Arce, S. Inmunología Clínica y Estrés .Editorial Ciencias Médicas. La Habana, 2007.
- 8-Otero, A."Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría "Glosario Cubano de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades Capítulo V. GC-3" Editorial Hospital Psiquiátrico de la Habana 2008.
- 9-González, R. "El alcohol, la droga bajo piel de cordero" Revista del Hosp. Psiqu. De la Habana PDF. 2007, 4 (3) Sept-Dic. Disponible <http://www.revistahph.sld.cu/>
- 10-Organización Mundial de la Salud Resolución 58.26 de la Asamblea Mundial de la salud "Problemas de Salud Publica Causados por el Uso Nocivo del Alcohol. Ginebra Mayo 2005.
- 11-González, R "Los patrones de consumo etílico. Un criterio taxonómico" en proceso editorial por la Rev. Cub... de Salud Pública.
- 12-World Health Organization, Global Status Report on Alcohol. Geneva. World Health Organization 2004.
- 13-Sanderson, SC; Waller, J; Jarvis, MJ; Humphries, SE; Wardle, J "Awareness of lifestyle risk factors for cancer and heart disease among adults in the UK". Patient Educ Couns; 2009 , 74 (2):221-7.
- 14-Kamholz, SL "Wine, spirits and the lung: good, bad or indifferent? Trans Am Clin Climatol Assoc; 2006. 117:129-45.
- 15-Haleng, J; Pincemail, J; Defraigne, JO; Charlier, C; Chapelle, JP "Oxidative stress" Rev Med Liege; 2007 62(10):628-38,
- 16-Lorenzo, P.; Ladero, J.M.; Leza, JC.; Lizasoain, I.; Drogodependencias: Madrid, Editora Panamericana 1999.
- 17- Kauhanen J. "Does binge drinking increase the risk of lung cancer: results from the Findrink study". Eur J Public Health; 2009, 19(4):389-93.
- 18-Feuerlein, W. Alcoholismo, abuso y dependencia Edit. Salvat, Barcelona 1982.
- 19- Hamid, A; Wani, NA; Kaur, J "New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption--association with epigenome stability and cancer development" FEBS J; 2009 276(8):2175-91,
- 20- Reis, SR; do Espírito Santo, AR; Andrade, MG; Sadigursky, M "Cytologic alterations in the

oral mucosa after chronic exposure to ethanol". *Braz Oral Res*; 2006, 20(2):97-102,

21- Thavarajah, R; Rao A; Raman, U; Rajasekaran, ST; Joshua, E; R H; Kannan, R "Oral lesions of 500 habitual psychoactive substance users in Chennai, India". *Arch Oral Biol*; 2006, 51(6):512-9.

22-Middleton Fillmore, K; Chikritzhs, T; Stockwell, T; Bostrom, A; Pascal, R "Alcohol use and prostate cancer: a meta-analysis". *Mol Nutr Food Res*; 2009, 53 (2):240-55.

23- Kumar, M; Kumar, R; Hissar, SS; Saraswat, MK; Sharma, BC; Sakhuja, P; Sarin, SK "Risk factors analysis for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India". *J Gastroenterol Hepatol*; 2007, 22(7):1104-11..

24-Fan, JG; Farrell, GC; "Prevention of hepatocellular carcinoma in nonviral-related liver diseases" *J Gastroenterol Hepatol*; 2009, 24(5):712-9,

25-Fassio, E; Míguez, C; Soria, S; Palazzo, F; Gadan, A; Adrover, R; Landeira, G; Fernández, N; García, D; Barbero, R; Perelstein, G; Ríos, B; Isla, R; Civetta, E; Pérez Ravier, R; Barzola, S; Curciarello, J; Colombato, LA; Jmeniltzky, A "Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study" *Acta Gastroenterol Latinoam*; 2009, 39(1):47-52,

26-Terry, MB; Zhang, FF; Kabat, G; Britton, JA; Teitelbaum, SL; Neugut, AI; Gammon, MD "Lifetime alcohol intake and breast cancer risk". *Ann Epidemiol*; 2006, 16(3):230-40.

27- Gertig, DM; Fletcher, AS; English, DR; Macinnis, RJ; Hopper, JL; Giles, GG "Hormone therapy and breast cancer: what factors modify the association?" *Menopause*; 2006, 13(2):178-84,

28- Seitz, HK; Maurer, B. "The relationship between alcohol metabolism, estrogen levels, and breast cancer risk" *Alcohol Res Health*; 2007, 30(1):42-3,

29- Epstein, EE; Fischer-Elber, K; Al-Otaiba, Z. "Women, aging, and alcohol use disorders." *J Women Aging*; 2007, 19(1-2):31-48,

30-Toriola, AT; Kurl, S; Laukkanen, JA; Kauhanen, J. "Does binge drinking increase the risk of lung cancer: results from the Findrink study". *Eur J Public Health*; 2009, 19 (4):389-93,

31-Guida, F; Formisano, G; Esposito, D; Antonino, A; Conte, P; Bencivenga, M; Persico, M; Avallone, U "Gastric cancer: surgical treatment and prognostic store " *Minerva Chir*; 2008;63(2):93-9,

32- Magalhaes, LP; Oshima, CT; Souza, LG; Lima, JM; Carvalho, L; Forones, NM "Weight, educational achievement, basic sanitation, alcoholism, smoking and eating habit in patients with gastric cancer" *Arq. Gastroenterol*; 2008, 45(2):111-6.

33- De Luca, J. Fourth Special report to the US Congress on alcohol and Health, Rockville , Maryland. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 1981.

34-Zaridze, D; Brennan, P; Boreham, J; Boroda, A; Karpov, R; Lazarev, A; Konobeevskaya, I; Igitov, V; Terechov, a T; Boffetta, P; Peto R "Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths". *Lancet*. 2009; 373(9682):2176-7 Jun 27

35-Sansó, F.; Alonso, P.; Torres, S. "Mortalidad por cáncer en Cuba" *Rev. Cub. Salud Pública* PDF, 2010, 36 (1) Enero -marzo. Disponible: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol_36_01_10/spusu110.html