

González-Fisher RF<sup>1</sup>, Pérez-Jaime S<sup>2</sup>, Buz K<sup>3</sup>, Sotelo-Félix E<sup>1</sup>, Álvarez Ordorica O<sup>1</sup>, González Riestra HJ<sup>1</sup>, Rolon Padilla A<sup>4</sup>

1 Grupo Oncológico - Hospital Médica Avanzada Contigo - Central Médico-Quirúrgica de Aguascalientes (México)

2 Servicio de Nutrición Clínica - Hospital Miguel Hidalgo - Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (México)

3 Servicio de Nutrición Clínica - Hospital Médica Avanzada Contigo - Central Médico-Quirúrgica de Aguascalientes (México)

4 Biopath - Aguascalientes (México)

## Prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con cáncer de mama que viven en latitudes 21–22° Norte

Correspondencia: Ricardo F. González-Fisher - 6998 South Riverwood Way - Aurora - Colorado 80016 (Estados Unidos)  
Correo electrónico: Ricardo.F.Gonzalez@ucdenver.edu

Fecha de recepción: 28/01/2016

Fecha de aceptación: 13/07/2016

### Resumen

**Introducción:** La vitamina D ha sido implicada en diversas patologías, entre las que se encuentra el cáncer. Diversos estudios han relacionado los niveles de vitamina D con el cáncer de mama. El objetivo de este estudio fue establecer la importancia de concentraciones adecuadas de vitamina D en la prevención del cáncer de mama.

**Materiales y métodos:** Estudio transversal de casos/controles que incluyó a 76 mujeres: 24 eran pacientes con cáncer de mama (grupo de casos), mientras que 52 mujeres sin cáncer de mama fueron asignadas al grupo control. En todas ellas se evaluaron los hábitos alimenticios, la exposición solar, el índice de masa corporal (IMC) y el tipo de piel. Se midió la vitamina D mediante cromatografía de líquidos. Se analizó el pleomorfismo del receptor de vitamina D mediante inmunohistoquímica.

**Resultados:** La ingesta de vitamina D fue deficiente en 18 pacientes y 22 controles, y suficiente en 6 pacientes y 30 controles (*odds ratio*=4,09, intervalo de confianza (IC) 95%: 1,04-11,0;  $p=0,016$ ). La exposición solar estuvo presente en 9 pacientes y 15 controles; 15 pacientes y 37 controles estuvieron menos expuestas a la radiación solar y usaban protección. Dos pacientes y 13 controles tuvieron niveles normales de vitamina D (30-60 ng/mL); dos pacientes y 26 controles tuvieron niveles bajos (20-30 ng/mL); y 18 pacientes y 12 controles tuvieron niveles muy bajos (<20 ng/mL). La *odds ratio* entre las pacientes con niveles séricos de vitamina D  $\leq 20$  ng/mL o mayores fue 9, IC 95%: 2,95-27,5, ( $p<0,001$ ). Estos niveles fueron independientes del IMC.

**Conclusión:** Existe una estrecha relación entre bajas concentraciones de vitamina D y desarrollo de cáncer de mama en una región con alta exposición solar. Se requieren otros estudios para confirmar esta observación.

**Palabras clave:** *cáncer de mama, vitamina D, factor de riesgo, exposición solar, dieta, tipo de piel.*

## Prevalence of low levels of vitamin D in patients with breast cancer who live in Northern latitudes 21-22°

### Summary

**Objective:** Vitamin D has been involved in various diseases, including cancer. Several studies have linked vitamin D levels with breast cancer. The aim of our study was to establish the importance of adequate vitamin D concentrations to prevent breast cancer.

**Materials and methods:** The study included 76 patients. Dietary habits, sun exposure, body mass index (BMI), and skin type were evaluated. Vitamin D determination in serum was measured by liquid chromatography. Vitamin D receptor polymorphism was analyzed by immunohistochemistry.

**Results:** Vitamin D ingestion was deficient in 18 patients and 22 controls; and sufficient in 6 patients and 30 controls, odds ratio of 4.09, confidence interval 95% 1.04-11.0, ( $p=0.016$ ). Sun exposure was present in 9 patients and 15 controls; 15 patients and 37 controls had less sun exposure or used protection. Two patients and 13 controls had normal levels of vitamin D (30-60), two patients and 26 controls had low levels (20-30), and 18 patients and 12 controls had very low levels ( $<20$ ). Odds ratio for patients with vitamin D serum levels of 20 ng/mL or less, or higher was 9, CI 95% 2.95-27.5, ( $p<0.001$ ). These levels were independent from BMI.

**Conclusion:** Low concentrations of vitamin D are strongly related to breast cancer in a region with high solar exposure. More studies are needed to confirm this relationship.

**Key words:** breast cancer, vitamin D, risk factor, sun exposure, diet, skin type.

### Introducción

La importancia de la vitamina D en el mantenimiento de la mineralización ósea ha sido reconocida por décadas. Actualmente, concentraciones plasmáticas entre 30 a 60 ng/mL de esta vitamina se han relacionado con mejoría en otras condiciones de salud como hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades autoinmunes y cáncer<sup>1</sup>.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo<sup>2</sup>. Se calcula que en 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de nuevos casos a nivel mundial<sup>3</sup>, aumento significativo si se compara con 12.433 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres de 40 a 59 años del Registro Nacional de Neoplasias Malignas en México de 2003. La frecuencia de esta enfermedad en México es de 18,7 por 100.000 mujeres de 25 años, lo cual significa un incremento del 49,5% en los últimos 20 años<sup>4</sup>.

Debido al impacto global del cáncer de mama, se han dedicado numerosos esfuerzos para identificar factores de riesgo hacia los cuales dirigir medidas preventivas.

Un estudio reciente de 44.778 pares de gemelos con cáncer identificó una contribución de aproximadamente el 5% de factores genéticos heredables para el desarrollo de cáncer. Este estudio sugirió que entre uno y dos tercios de los casos de cáncer podrían prevenirse con factores dietéticos<sup>5</sup>. De modo que se ha tratado de relacionar niveles bajos de vitamina D con baja exposición solar y, particularmente, con cáncer de mama en mujeres que viven en latitudes altas<sup>6-8</sup>. Incluso, otros estudios epidemiológicos han demostrado que niveles altos de metabolitos de la vitamina D se asocian consistentemente con disminución del riesgo de cáncer

de mama<sup>9</sup>, mientras que concentraciones bajas se han asociado significativamente con características negativas de tumores mamarios, tales como mayor tamaño tumoral o mayor grado<sup>1</sup>. Además de la evidencia epidemiológica, se ha demostrado que el tejido mamario contiene receptores para la vitamina D, y varios polimorfismos del gen que codifica dicho receptor se han relacionado con peor pronóstico<sup>10,11</sup>.

Para la mayor parte de las personas, entre el 80 y el 90% de las reservas circulantes de vitamina D se derivan de la exposición casual a la radiación solar<sup>12</sup>, la cual es limitada en áreas en las que dicha radiación es baja. Esa escasa exposición solar también se debe a hábitos culturales, vestimenta y a recomendaciones de salud pública que se difunden para no desarrollar otro tipo de neoplasias como las dermatológicas, por ejemplo<sup>13</sup>. Igualmente, es menester considerar que, pese a la existencia de leche fortificada con vitamina D, pescados grasos y aceite de hígado de bacalao, las fuentes alimentarias que contienen dicha vitamina son limitadas, y en muchos países los productos lácteos no son fortificados con vitamina D<sup>13</sup>.

Con el objetivo de confirmar la relación entre niveles bajos de vitamina D con el cáncer de mama realizamos un estudio de casos y controles en mujeres que viven en una región que recibe altas dosis de radiación UVB a lo largo del año. Tratamos de eliminar variables de confusión mediante la evaluación de la ingesta de vitamina D, el índice de masa corporal, los antecedentes familiares, la historia hormonal y el nivel circulante de receptor de vitamina D. Nuestra hipótesis fue que las concentraciones de vitamina D serían significativamente menores en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que las del grupo control.

## Material y métodos

### *Población de estudio*

Diseñamos un estudio de casos y controles con información de la población de Aguascalientes, un estado de la República Mexicana, localizado entre los 21 y 22° de latitud Norte con temperatura promedio de 19,2°C y que recibe una dosis diaria de entre 6 a 7 kWh/m<sup>2</sup> de energía solar<sup>14</sup>. En 2010, la población de Aguascalientes era de 1.184.996 habitantes (Instituto Nacional de Estadística Geografía e Historia de México, INEGI), y en 2012 se diagnosticaron y trataron 150 nuevos casos de cáncer de mama<sup>15</sup>.

El protocolo fue presentado al Comité de Ética Institucional el 22 de diciembre de 2011, aprobado el 26 de enero de 2012 y registrado en la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud de México (COFEPRIS) el 19 de diciembre de 2012 (CAS/OR/01/CAS/123300410D0034-3789/2012). Todos los procedimientos del estudio se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todas las participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Las pacientes del grupo de casos fueron incluidas si tenían diagnóstico confirmado de cáncer de mama mediante histopatología, previo a cualquier terapia sistémica entre marzo de 2012 y marzo de 2013. Incluimos dos mujeres controles por cada paciente, las cuales tenían mastografía negativa (BIRADS 0-2, confirmada por un radiólogo central) o un informe de biopsia benigna, y se les emparejó por la edad y lugar de residencia en los últimos tres años. Las pacientes y las mujeres del grupo control fueron referidas por los Servicios de Oncología del Hospital Médica Avanzada Contigo-Central Médico-Quirúrgica; del Hospital General de Zona Número 1 de la Delegación Aguascalientes del Instituto Mexicano del Seguro Social; del Hospital General del Instituto de Salubridad y Seguridad Social de los Trabajadores del Estado en Aguascalientes; y del Hospital de la Mujer. Todas las pacientes participantes en el estudio fueron evaluadas entre 7 y 15 días después del diagnóstico de cáncer mediante una historia clínica completa, incluidos los hábitos alimenticios, exposición solar y tipo de piel. A todas se les tomó registro de vitamina D (25 OH) en suero. Dos pacientes declinaron la invitación a participar en el estudio. Ninguna de las controles se negó a participar en el estudio.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: el diagnóstico previo de hiperparatiroidismo, la ingestión de suplementos de vitamina D prescritos o de venta libre, existencia de herida previa por quemadura que haya necesitado de un injerto de piel, malabsorción intestinal, terapia de reemplazo hormonal tiroideo, cualquier otra neoplasia, así como pacientes con alteración de los niveles de calcio sérico, fósforo o magnesio.

Todos los casos y controles fueron sometidos a dos interrogatorios separados, uno para evaluar los factores de riesgo de cáncer de mama y los hábitos de exposición solar, y el segundo para una encuesta nutricional de ingesta de vitamina D. Los

factores de riesgo para cáncer de mama son los comprendidos en la Breast Cancer Risk Assessment Tool<sup>16</sup>, pero en nuestro estudio excluimos la raza porque dicho modelo sólo está diseñado para mujeres anglosajonas.

Los hábitos de radiación solar fueron evaluados mediante un cuestionario sobre el uso de bloqueadores solares, de ropa con manga larga, la exposición a radiación por ocupación o recreación (o ambas), y el horario y la duración de exposición a la radiación solar.

En nuestro estudio determinamos los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio, así como de vitamina D (25 hidroxivitamina D<sub>3</sub>) y del receptor de la vitamina D (RVD).

La función de la vitamina D en la homeostasis del calcio fue evaluada mediante biomarcadores como los niveles de hormona paratiroidea, la absorción de calcio y la densidad mineral ósea<sup>17</sup>.

Debido a que se ha demostrado que una ingesta adecuada de calcio y vitamina D reduce de manera importante la pérdida ósea<sup>18</sup>, hicimos una densitometría ósea mediante DXA en columna lumbar y fémur proximal en todas las pacientes para tratar de determinar la cronicidad en la deficiencia de vitamina D.

Se tomaron muestras de tejido tumoral de las pacientes con cáncer para ser examinadas por un mismo patólogo (ARP).

Todas las mujeres participantes (casos y controles) tuvieron una entrevista directa con uno de los investigadores (RGF/SPJ) en la que se revelaron sus resultados. Las que tuvieron concentraciones anormales de vitamina D o densitometría ósea con diagnóstico de osteopenia u osteoporosis fueron referidas a su médico de Atención Primaria para que les prescribiera tratamiento.

### *Determinación de vitamina D y su receptor*

La 25(OH) vitamina D fue medida mediante cromatografía de líquidos. El pleomorfismo del receptor de la vitamina D fue analizado por inmunohistoquímica. Los polimorfismos del gen del RVD (Bsm-1, Fork-1) se conformaron por ADN genómico tomados de células de sangre venosa periférica (5 ml de sangre almacenada en tubos cuyo contenido fue ácido etilenediaminetetra-acético-EDTA-).

El ADN fue extraído mediante el método Lahiri y Numberger<sup>19</sup>. El ADN genómico (100 ng) fue amplificado por una técnica de PCR en condiciones estándar: 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 μM dNTPs, 1 UI Taq DNA polimerasa, volumen final de 50 μl.

### *Análisis estadístico*

Para estimar la asociación entre niveles bajos de vitamina D y cáncer de mama utilizamos la *odds ratio*, debido a que las participantes del estudio fueron seleccionadas en base a la presencia o ausencia de cáncer de mama, y no por sus niveles de vitamina D. Para cuantificar la precisión de la asociación se calculó un intervalo de confianza del 95%, y para evaluar el riesgo ponderado ante la presencia de variables confusas utilizamos el método de Cochran-Mantel-Hanzenel.

## Resultados

Entre marzo de 2012 y marzo de 2013 se incluyeron un total de 76 mujeres en el estudio. Todas ellas cumplieron con los criterios de inclusión y ninguna fue excluida a causa de anomalías de electrolitos en suero.

De ellas, 24 tuvieron diagnóstico confirmado de cáncer de mama con edades de 22 a 79 años (mediana de 50,5 y media de 53,6), siendo incluidas en el grupo de casos. Las 52 mujeres restantes, cuyas edades oscilaban entre 24 y 67 años (mediana de 51 y media de 51,09), fueron asignadas al grupo control.

El riesgo de cáncer de mama fue analizado mediante modificación de la Breast Cancer Risk Assessment Tool (a la que se eliminó el factor de etnicidad); dicho riesgo a 5 años fue similar en ambos grupos.

La exposición solar, de al menos 30 minutos al día, estuvo presente en 9 pacientes y 15 controles; mientras que 15 pacientes y 37 controles tuvieron menos exposición solar o usaron protección adecuada (*odds ratio*=1,48; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,53-4,11;  $p=0,625$ ) (Tabla 1).

La ingesta de vitamina D fue evaluada y clasificada como deficiente en 18 pacientes y 22 controles, y suficiente en 6 pacientes y 30 controles (*odds ratio*=4,09; IC 95%: 1,04-11,0;  $p=0,016$ ) (Tabla 1).

Seis pacientes y 20 controles tuvieron IMC normal (18,5 a 24,9), 6 pacientes y 21 controles tenían sobrepeso (IMC 25-29,9); 12 pacientes y 10 controles fueron clasificadas como obesas (IMC de 30 o más) (*odds ratio*=4,42; IC 95%: 1,51-13,1;  $p=0,01$ ) (Tabla 1).

Dos pacientes y 13 controles tuvieron niveles normales de vitamina D (30-60 ng/mL); 2 pacientes y 26 controles tuvieron niveles bajos (20-30 ng/mL); y 18 pacientes y 12 controles tuvieron niveles muy bajos (<20 ng/mL) (Figura 1). Al observar la distribución, calculamos la *odds ratio* para las pacientes con niveles séricos de vitamina D de  $\leq 20$  ng/mL con respecto a aquéllas con niveles superiores a 20 ng/mL, siendo de 9 (IC 95%: 2,95-27,5;  $p<0,001$ ) (Tabla 1).

Las densitometrías óseas fueron normales en el 40,4% de las mujeres del grupo control, mientras que únicamente lo fueron en el 20,8% de las pacientes con cáncer de mama; el 16,7% de las pacientes con cáncer y sólo el 9,6% de las del grupo control fueron clasificadas como osteoporóticas. Estos hallazgos sugieren que hubo niveles bajos de vitamina D durante un largo período de tiempo; sin embargo, la densidad mineral ósea no se relacionó con los niveles de vitamina D actuales.

El polimorfismo Bsm-1 del receptor de la vitamina D circulante en sangre fue positivo en 4 casos y 5 controles, pero no se relacionó con los niveles de vitamina D circulantes; mientras que el polimorfismo Fork-1 fue positivo en 3 controles y en 1 caso, y tampoco se relacionó con los niveles circulantes de vitamina D.

Al evaluar los factores de riesgo analizados y el cáncer de mama en nuestras pacientes encontramos una asociación positiva. Dicho de otro modo, el riesgo de padecer cáncer de mama es 1,48 veces mayor en mujeres con exposición solar menor a 30 minutos

diarios, comparado con mujeres con exposición solar de 30 minutos o más. De la misma manera, el riesgo de cáncer de mama es 4,09 veces mayor en mujeres con ingesta deficiente de vitamina D, en comparación con aquéllas en quienes se determinó que la ingesta de vitamina D era suficiente. El riesgo fue 4,42 veces mayor en mujeres con obesidad o sobrepeso y 9 veces mayor en pacientes con niveles séricos de vitamina D menor o igual a 20 ng/mL. Todas estas asociaciones, excepto la exposición solar menor 30 minutos al día, fueron estadísticamente significativas de acuerdo con la prueba de Chi-cuadrado.

Con el fin de evitar confusiones, realizamos un análisis multivariado con el método de Cochran-Mantel-Haenszel. La Chi-cuadrado con un grado de libertad fue significativa con un valor de 18,863 ( $p=0,000014$ ), lo cual indica que la asociación de cáncer de mama con niveles bajos de vitamina D fue independiente de las otras variables analizadas.

## Discusión

La evidencia de la relación entre vitamina D y cáncer de mama ha crecido notablemente en los últimos años. Garland y Garland sugirieron la importancia de la exposición a la radiación solar para explicar la variación geográfica en la frecuencia de cáncer de mama<sup>20</sup>. Aunque varios estudios más recientes identificaron una relación baja o nula entre la exposición solar y el cáncer de mama en mujeres que viven en regiones con baja exposición solar, también encontraron que la disminución del riesgo es mayor en regiones con alta irradiación solar e intermedia en áreas de exposición solar intermedia<sup>8</sup>. De igual manera, Ingraham enfatiza que en Noruega se ha encontrado un efecto positivo en la supervivencia en mujeres con cáncer de mama diagnosticado en verano u otoño, cuando los niveles de vitamina D son más altos<sup>21</sup>.

Estos hallazgos coinciden con aquellos que han demostrado disminución en la síntesis de vitamina D en el invierno en regiones con baja exposición solar en los Estados Unidos<sup>8</sup>. Por lo tanto, es trascendente que en nuestra población encontramos que niveles muy bajos de vitamina D (<20 ng/mL) están estrechamente relacionados con cáncer de mama en una región con elevada exposición solar a lo largo del año, lo que contrasta notablemente con el grupo control. En nuestra población, dicha asociación fue independiente del IMC, el tipo de piel, los hábitos de exposición/protección solar o la ingesta de vitamina D.

Este hallazgo confirma la hipótesis de que niveles muy bajos de vitamina D se asocian con desarrollo de cáncer de mama, pero no explica la causa de estos niveles séricos<sup>22</sup>. Otro estudio realizado en mujeres mexicanas, que encontró una reducción de 47% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aquéllas con concentraciones séricas de vitamina D superiores a 30 mg/mL, dio como explicación que los niveles bajos de vitamina D fueron debidos a la baja exposición al sol por actividad laboral bajo techo, por poca actividad recreativa al aire libre, por hiperpigmentación de la piel y porque evitaban activamente la exposición solar<sup>23</sup>.

Tabla 1. Resumen de los resultados

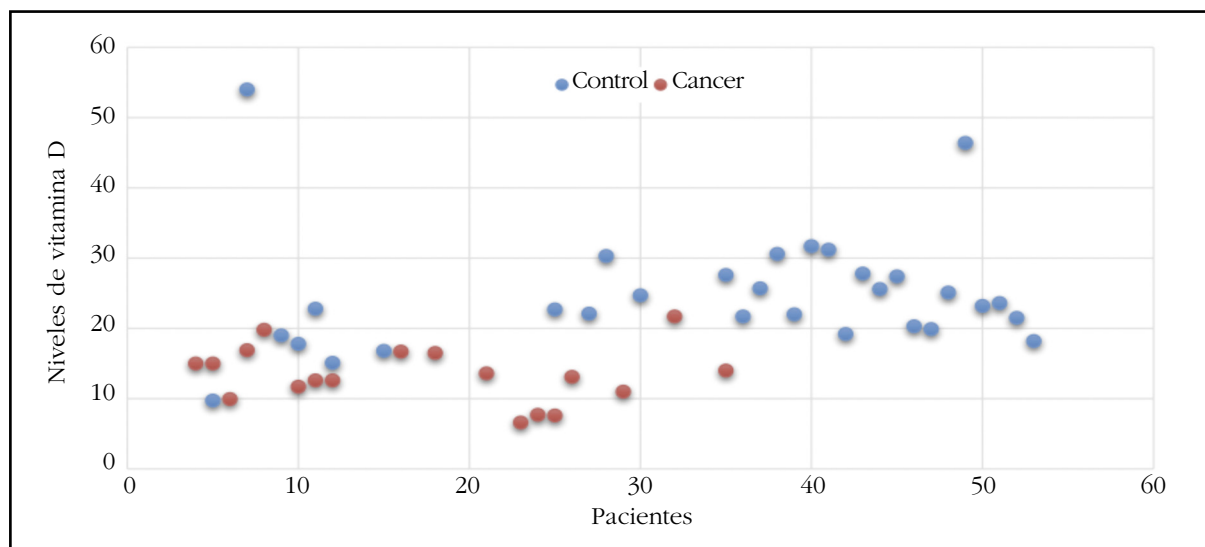
<b>Exposición solar menor a 30 minutos al día</b>				
	<30 min/día	>30 min/día		
Cáncer de mama	9	15	Prevalencia en casos	0,63
Controles	15	37	Prevalencia en controles	0,71
			Chi-cuadrado=0,24	p=0,625
			<b>Odds ratio</b>	<b>1,48</b>
			<b>IC 95%</b>	<b>0,53-4,11</b>
			Riesgo atribuible poblacional	0,12
			Riesgo atribuible en las expuestas	0,81
<b>Ingesta deficiente de vitamina D</b>				
	Deficiente	Suficiente		
Cáncer de mama	18	6	Prevalencia en casos	0,75
Controles	22	30	Prevalencia en controles	0,42
			Chi-cuadrado=5,79	p=0,016
			<b>Odds ratio</b>	<b>4,09</b>
			<b>IC 95%</b>	<b>1,04-11,9</b>
			Riesgo atribuible poblacional	2,81
			Riesgo atribuible en las expuestas	3,33
<b>Sobrepeso/obesidad</b>				
	IMC >25	IMC 18-24,9		
Cáncer de mama	18	6	Prevalencia en casos	0,75
Controles	21	31	Prevalencia en controles	0,59
			Chi-cuadrado=6,55	p=0,01
			<b>Odds ratio</b>	<b>4,42</b>
			<b>IC 95%</b>	<b>1,51-13,1</b>
			Riesgo atribuible poblacional	3,09
			Riesgo atribuible en las expuestas	4,12
<b>Niveles muy bajos de vitamina D</b>				
	≤20 ng/mL	>20 ng/mL		
Cáncer de mama	18	6	Prevalencia en casos	0,75
Controles	13	39	Prevalencia en controles	0,25
			Chi-cuadrado=14,99	p=<0,001
			<b>Odds ratio</b>	<b>9,0</b>
			<b>IC 95%</b>	<b>2,95-27,5</b>
			Riesgo atribuible poblacional	6,64
			Riesgo atribuible en las expuestas	0,88

IMC: índice de masa corporal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Un aspecto de importancia relevante para confirmar el papel potencial de la vitamina D en el desarrollo de cáncer de mama es que el envejecimiento y la deficiencia estrogénica también se asocian a niveles bajos de vitamina D. El primero reduce la producción de colecalciferol en la piel, mientras que la segunda disminuye la activación

metabólica de la vitamina D. Por lo tanto, las mujeres postmenopáusicas, blanco predominante del cáncer de mama, tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, comparadas con mujeres más jóvenes<sup>24</sup>, pero de igual forma en este estudio no encontramos diferencia significativa relacionada con el estado menopáusico.

Figura 1. Niveles de vitamina D en casos y controles



Dos hallazgos relevantes son que RVD se expresa en tejido mamario y que hay un período libre de enfermedad mayor en mujeres con tumores mamarios con RVD positivo, en comparación con aquéllas con tumores con RVD negativo<sup>25</sup>. El ligando del RVD es el metabolito 1,25 di-hidroxi-vitamina D<sub>3</sub> (1,25 (OH)<sub>2</sub>D), que tiene efectos importantes en el crecimiento y la diferenciación celular. Estudios de laboratorio han demostrado que la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D y sus análogos inhiben la proliferación celular y promueven la apoptosis en cultivos celulares y modelos animales de cáncer de mama, lo cual causa retraso en el desarrollo tumoral y regresión de tumores mamarios previamente diagnosticados<sup>25</sup>.

Existen varios polimorfismos del gen que codifica el RVD. Uno de ellos, identificado por la restricción de la enzima FokI, produce proteínas del RVD que difieren en tres aminoácidos. Este polimorfismo se ha asociado con incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres afroamericanas<sup>10</sup>.

Otras alteraciones que generan restricciones en los sitios BsmI, ApaI y TaqI se han relacionado con alteraciones en la región 3' UTR del receptor que es importante en el control de la expresión post transcripcional del gen. Polimorfismos en esta región también se han relacionado con cáncer de mama; de modo que se confirman asociaciones entre riesgo de cáncer de mama y el polimorfismo ApaI, progresión de cáncer de mama y ausencia de TaqI y genotipo BsmI con mayor riesgo de metástasis<sup>11</sup>.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias en la detección del polimorfismo FokI entre los diferentes grupos, y tampoco contemplamos dar seguimiento al pronóstico en las pacientes en las que se demostró esta mutación porque el número de pacientes con la mutación era pequeño y las conclusiones que podrían obtenerse serían pobres.

En 2010, el Institute of Medicine de los Estados Unidos definió como niveles suficientes de vitamina D 20 ng/mL; consideró deficiencia las concentraciones de 12 ng/mL o menos e insuficiencia 12-19 ng/mL<sup>26</sup>. Si nos basamos en ello, ninguna de nues-

tras pacientes hubiera requerido intervención alguna y, ya que nosotros encontramos una correlación entre niveles de vitamina D iguales o menores a 20 ng/mL con cáncer de mama, en este aspecto coincidimos con Manson y cols. en que esta definición debería ser revisada<sup>27</sup>.

Bauer y cols.<sup>28</sup> llevaron a cabo un metanálisis de estudios prospectivos en el que analizaron esta asociación y los estratificaron por estado menopáusico. Su hipótesis fue que diferencias en la condición y una relación dosis-respuesta no lineal podrían ser responsables de las discrepancias<sup>1</sup>. El metanálisis incluyó 9 estudios prospectivos (publicados entre 1996 y 2011) con 11 bases de datos que evaluaron niveles de vitamina D circulante en pacientes con cáncer de mama. Se incluyeron 5.206 casos y 6.450 controles. Mediante un complejo análisis estadístico encontraron una relación límite entre los niveles circulantes de vitamina D y el cáncer de mama (RR por 5 ng/mL=0,99) en mujeres postmenopáusicas, pero no en premenopáusicas. También encontraron un aplanamiento en la asociación en los niveles más bajos (27 ng/mL) o más altos (35 ng/mL). La disminución de riesgo en el rango de 27 a 35 ng/mL en mujeres postmenopáusicas fue tal que incrementos de 5 ng/mL en los niveles de vitamina D se asociaron con disminución de riesgo de cáncer de mama de 12% (RR=0,88 por 5 ng/mL).

Con este estudio, los autores demostraron la posibilidad de determinar un rango óptimo de niveles plasmáticos de vitamina D (27 a 35 ng/mL) para disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Estos hallazgos deberían validarse ahora en estudios que incorporen datos a nivel individual.

Otro metanálisis<sup>29</sup> evaluó una asociación dosis-respuesta. Este estudio incluyó datos de 15 publicaciones que analizaron la relación del cáncer de mama con la ingesta de calcio en la dieta. Siete estudios que analizaron la asociación del cáncer de mama con los niveles séricos de vitamina D y 11 trabajos donde se estudió la relación de esta neoplasia

con la ingesta de vitamina D demostraron una asociación lineal entre la ingesta de calcio, una relación no lineal entre niveles de vitamina D o ingesta de vitamina D con el riesgo de cáncer de mama.

Chen y cols.<sup>29</sup> sugieren que mujeres con una alta ingesta de calcio, alta ingesta de vitamina D o aquéllas con concentraciones séricas adecuadas de vitamina D tienen menor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Independientemente de que no existen datos concluyentes acerca de la asociación de niveles bajos de vitamina D y el cáncer de mama en todas las mujeres, los beneficios para la salud ósea y la protección contra otras enfermedades crónicas asociados a concentraciones adecuadas de vitamina D son igualmente importantes. Debemos estimular a las pacientes a practicar hábitos de un estilo de vida saludable que ayude a incrementar los niveles de vitamina D, tales como mantener un peso ideal, evitar el consumo de tabaco, incrementar la actividad física, y valorar la importancia de la suplementación con vitamina D en aquellos adultos que no observan estos cambios en el estilo de vida.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**Agradecimientos:** Los autores de este manuscrito agradecen a Boehringer Ingelheim México por el apoyo brindado para el análisis estadístico y edición final del texto.

### Bibliografía

1. Stearns V, Visvanathan K. Optimizing vitamin D concentration for breast cancer risk reduction. *Medicine*. 2013;92(3):132-4.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
3. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available from URL [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
4. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha E, Erazo-Valle A, Maafs-Molina E, Poitevin-Chacón A. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima 2013. Disponible en [http://www.consencocancermamario.com/documentos/FOLLETO\\_CONSENSO\\_DE\\_CANCER\\_DE\\_MAMA\\_5aRev2013.PDF](http://www.consencocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_5aRev2013.PDF) (Fecha de consulta, junio 2015).
5. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
6. Crew KD. Vitamin D. Are we ready to supplement for breast cancer prevention and treatment? *ISRN Oncol*. 2013;2013:483687 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/483687>.
7. Sperati F, Vici P, Maugeri-Sacca M, Stanges S, Santesso N, Mariani L, et al. Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2013;8(7):e69269.
8. Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med*. 2002;59:257-62.
9. Rollison DE, Cole AL, Tung K-H, Slattery ML, Baumgartner KB, Byers T, et al. Vitamin D intake, vitamin D receptor polymorphisms, and breast cancer risk among women living in the southwestern U.S. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:683-91.
10. Ingles SA, Garcia DG, Wang W, Nieters A, Henderson BE, Kolonel LA, et al. Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11:25-30.
11. Bretherton-Watt D, Given-Wilson R, Mansi JL, Thomas V, Carter N, Colston KW. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br J Cancer*. 2001;85(2):171-5.
12. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(5):399-406.
13. Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT, Hakim IA, Going S, Yousef JA, et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case control study. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:105-10.
14. Energía Solar Térmica Proyecto RES & RUE Dissemination. El potencial de la radiación solar. [Internet]. Available from: <http://www.ptolomeo.unam.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/132.248.52.100/277/A5.pdf?sequence=5>.
15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México en cifras. [Internet]. Available from: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?e=01>.
16. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
17. Hollis BW. Circulating 25Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation. *J Nutr*. 2005;135:317-22.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and Vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337:670-6.
19. Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19(19):5444.
20. Garland F, Garland C, Gorham E, Young J. Geographic variation in breast cancer mortality in the US; a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*. 1990;19:614-22.
21. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):139-49.
22. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D Insuficiency. *N Engl J Med*. 2011;363(3):248-54.
23. Fedirko V, Torres-Mejia G, Ortega-Olvera G, Blessy C, Angeles-Llerenas A, Lazcano-Ponce E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: result of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1149-62.
24. Welsh JE, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr*. 2003;133:2425S-33S.
25. Laundin AC, Soderkvist P, Eriksson B, Bergman-Jungstrom M, Wingren S, South East Sweden Breast Cancer Group. Association of breast cancer progression with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Re*. 1999;59(10):2332-4.
26. Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes For Calcium and Vitamin D, National Academic Press, Washington, DC, USA, 2011.
27. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer- ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011;364(15):1385-6.
28. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine*. 2013;92(3):123-31.
29. Chen P, Hu P, Xie W, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):469-77.