

# Vitamina D y cáncer de mama Vitamin D and breast cancer

Cano, Julissa(1); Canú, Ada(1); Cux, Juan(1); Donis, Delmy(1); García, César(2); Godínez, Astrid(1); Narciso, Suellen(1); Ralón, Sergio(3); Tecún, Hugo(1).

1. Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

2. Dirección de Investigación, Facultad de Ciencias Médicas, Univ. de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala

3. Departamento de Cirugía, Hospital General San Juan de Dios.

## Resumen

**Introducción:** En Guatemala, el cáncer de mama representa el segundo en frecuencia, superado únicamente por el cáncer de cérvix<sup>1</sup>. El presente estudio se realizó con el fin de determinar la asociación entre los niveles de vitamina D y el cáncer de mama, en pacientes que acuden al Hospital General San Juan de Dios.

**Material y Métodos:** Estudio no experimental de casos y controles. Estudio autorizado por el comité de ética de dicha institución. Se incluyó una muestra de 52 casos y 104 controles. Se revisó el expediente médico para confirmar el diagnóstico y se extrajo una muestra de sangre para determinar los niveles de 25OHD, las cuales fueron procesadas en el Laboratorio Clínico Popular (LABOCLIP).

**Resultados:** Ocho pacientes presentaron niveles óptimos de 25OHD, de los cuales dos (3.85%) son casos y seis (5.77%) corresponden a controles; no se encontró pacientes con riesgo de toxicidad. Para niveles subóptimos se determinó un OR=1.5 (IC 0.29-7.86) de riesgo de padecer cáncer de mama. En el grupo etario de 66-70 años se encontraron los niveles más altos de vitamina 25OHD con una media de  $\pm 22.01$  ng/ml, y para el grupo etario de 56 a 65 años, una media de  $\pm 21.82$  ng/ml.

**Conclusiones:** Nueve de cada 10 pacientes presentan niveles subóptimos de 25OHD, con una media de 20.65 ng/ml en casos y 19.71 ng/ml controles. Existe una tendencia inversamente proporcional entre los niveles séricos de 25 OHD y el estadio del cáncer de mama.

**Palabras Clave:** Estudios de casos y controles, neoplasias de la mama, factores de riesgo, Guatemala, deficiencia de vitamina D.

## Abstract

**Introduction.** Breast cancer in Guatemala is second in frequency, surpassed only by cervical cancer<sup>1</sup>. The present study was conducted to determine the association between vitamin D

levels and breast cancer in patients who attended the Hospital General San Juan de Dios.

**Material and Methods.** Case-controls study. The total sample was of 156 patients, 52 cases and 104 controls. Medical records were reviewed to confirm the diagnosis and a blood sample was taken to determine levels of 25OHD, which were processed in the Laboratorio Clínico Popular (LABOCLIP).

**Results.** Eight patients had optimal levels of 25 OHD, two of which (3.85 %) were cases and six (5.77%) controls, No toxic level was found. Suboptimal level was determined with an OR = 1.5 (CI 0.29-7.86) risk of developing breast cancer. The group of 66-70 years had the highest levels of vitamin 25OHD with an average of 22.01 ng/ml and for the group of 56- 65 years, a mean of 21.82 ng/ml. The higher the breast cancer stage, the lower the concentrations of vitamin 25OHD.

**Conclusions.** Of the patients evaluated, nine of ten had suboptimal levels of 25OHD, with an average of 20.65 ng/ml in cases and 19.71 ng/ml in controls. There is an inverse trend between serum 25- OHD and stage of breast cancer.

**Key words:** case-control studies, breast cancer, risk factors, Guatemala, Vitamin D deficiency.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cada año se detectan 1.38 millones de nuevos casos de cáncer de mama y fallecen 458 mil personas por la misma causa. Según estadísticas del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. (INCAN) el 72% de los casos de cáncer que atienden se da en mujeres. En Guatemala, el cáncer de mama representa el segundo en frecuencia.<sup>1</sup> Se ha encontrado que muchos tumores malignos contienen receptores de vitamina D (RVD), incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel (melanoma), colon y hueso; y su forma biológica induce la diferenciación celular y/o inhibe la proliferación de una serie de tipos celulares cancerígenos y no cancerígenos. En el año 2013 se evaluó la prevalencia de déficit de vitamina D de Latinoamérica y el Caribe en

población sana de todas las edades, reportándose niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/ml) entre 20% y 40%, pero la extensión y la magnitud del problema no se ha definido.<sup>2</sup> En Guatemala no existen estudios epidemiológicos que muestren la prevalencia de deficiencia de 25 OHD convirtiendo esto en una limitante para el estudio. En un estudio de casos y controles dirigido por Garland et al., se reportó que las mujeres con un nivel de 25OHD de 52 ng/mL (130 nmol/L) experimentaron un riesgo de 50% más bajo de desarrollar cáncer de mama comparadas con mujeres con niveles de 25 OHD menores a 13 ng/mL (32.5 nmol/L).<sup>3</sup>

## Población y Métodos

Estudio cuantitativo no experimental de casos y controles para investigar la asociación entre niveles de 25OHD y cáncer de mama. Estudio realizado en mujeres que asistieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD), en los meses de abril-mayo de 2016 y que firmaron el consentimiento informado. Se tomaron 2 controles por cada caso, siendo una muestra de 104 controles y 52 casos. Con relación a los niveles de 25OHD, se extrajo una muestra de sangre para su posterior procesamiento en el LABOCLIP. Además se confirmó el diagnóstico histopatológico mediante la revisión de expedientes clínicos. Los datos fueron tabulados en Excel y analizados en EpiInfo versión 7.2 y SPSS versión libre, utilizando pruebas estadísticas como Chi<sup>2</sup>, valor P, OR con su respectivo intervalo de confianza, medidas de tendencia central y ANOVA. Dicha investigación fue revisada y aprobada por comité de ética del HGSJD.

## Resultados

Se estudiaron 156 mujeres comprendidas entre 25 y 70 años de edad, de las cuales 52 eran casos y 104 controles. Las pacientes fueron divididas en dos grupos utilizando los niveles de 30ng/ml de 25OHD como punto de corte, separando a las pacientes con niveles por debajo de este valor, que incluye a los que presentaron deficiencia (<20ng/ml) e insuficiencia (20-29.9ng/ml), y por arriba de este valor que incluye a las pacientes con niveles suficientes (30–150ng/ml) y con riesgo de toxicidad (>150ng/ml). Se hace mención que no se encontraron pacientes con riesgo de toxicidad. No se encontró diferencia significativa entre los niveles de Vitamina D en casos y controles, con una diferencia de medias de 0.94 ng/ml. En relación a los niveles óptimos de 25OHD, estos representan la fracción más pequeña de cada grupo, casos y controles, siendo estos el 5.13%

de toda la muestra. El resto de casos se distribuye de manera equitativa en insuficiencia y deficiencia y de manera similar sucedió en el grupo de controles. No se logró determinar asociación en el presente estudio entre niveles subóptimos de vitamina D y cáncer de mama. En la variable edad de los casos se observó una mayor concentración de 25OHD en el rango de 66-70 años, la cual es no estadísticamente significativa, a diferencia de los controles donde el pico se encuentra en los pacientes con un rango de edad entre 56-65 no estadísticamente significativa. Con base en nuestro objetivo, al no lograr establecer relación fiable entre los estadios de cáncer de mama y los niveles de 25OHD, se decidió realizar análisis de varianza (ANOVA) para contrastar las medias para cada estadio, en donde se observó que en los estadios de cáncer de mama existe una relación inversamente proporcional con los niveles de 25OHD, encontrando una diferencia de 9.9 ng/ml entre el estadio I y el estadio IV, siendo estadísticamente significativa ( $p=0.034$ ).

## Discusión

La importancia de la vitamina D en la salud y en la enfermedad, ha tomado relevancia en la última década. La deficiencia de esta vitamina se ha relacionado con múltiples enfermedades crónicas. En la actualidad se han realizado estudios epidemiológicos donde se ha asociado la deficiencia de vitamina D con el riesgo y grado de mortalidad de varios tipos de cáncer y se ha demostrado una asociación entre bajos niveles de 25(OH) D3 sérico y un aumento en el riesgo de cáncer de colon, mama y próstata. Se ha evidenciado que el 1 $\alpha$ ,25 (OH)2D3 desempeña un importante rol en muchos mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células, además, unido al VDR regula la expresión de más de 60 genes que ejercen efectos pro-diferenciativos, anti-proliferativos y anti-metastásicos en las células.<sup>4,5</sup> En la presente investigación solo un 5.12% de la muestra obtuvo resultados por encima de 30ng/ml que se consideran normales, en comparación con el 94.87% que presentó niveles inferiores. En contraposición una revisión sistemática del año 2013 que evaluó la prevalencia de déficit de vitamina D de Latinoamérica y el Caribe en población sana de todas las edades se reportó niveles deficientes de vitamina D entre 20% y 40%.<sup>6</sup> Múltiples estudios en países en vías de desarrollo e industrializados (Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia) también presentan altos porcentajes de deficiencia entre 30% al 50%.<sup>7</sup> En lo que concierne a los requerimientos alimenticios de la 25OHD el instituto de Medicina (IOM) establece como ingesta óptima para un adulto 600 UI diarias, 4200 UI a la semana.<sup>8</sup>

En este contexto al ser considerado Guatemala un país en vías de desarrollo donde la mayoría de la población tiene bajos niveles de educación y de poder adquisitivo, difícilmente pueden acceder a los alimentos que aportan mayor concentración de 25OHD. En relación a los niveles de 25OHD no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en casos y controles, por lo que el mayor porcentaje de pacientes resultaron con niveles subóptimos de 25OHD. La muestra control de 104 pacientes se esperaban que tuvieran niveles de 25OHD superiores a 30ng/ml; sin embargo únicamente el 5.77% alcanzaron estos niveles.

Estos datos concuerdan con los resultados del estudio realizado en Latinoamérica y el Caribe donde la media establecida para Guatemala fue 21.32 ng/ml.<sup>6</sup> Contrario a un meta-análisis realizado sobre las concentraciones séricas de 25OHD y el cáncer de mama donde se encontró que los casos de cáncer de mama tenían concentraciones 25 (OH) D significativamente más bajas que los controles (media ajustada, 22.8 frente a 26.2 ng / ml).<sup>9</sup> Otro estudio realizado por APJCP 2014 que incluyó las variables edad, menarquia, paridad, menopausia, lactancia materna e historia familiar de cáncer de mama reporta un aumento de tres veces en el riesgo de cáncer de mama, para niveles severos de deficiencia, 1.79 (95%CI 0.9-3.5), y 0.96 (95% CI 0.3- 2.8) para niveles moderado y leve de vitamina D, respectivamente.<sup>10</sup> La presente investigación no demuestra asociación entre deficiencia de vitamina D y cáncer de mama. Por otra parte no se encontró asociación estadísticamente

significativa entre niveles subóptimos de 25OHD y cáncer de mama, resultado que fue igual para sujetos con deficiencia. Los pacientes incluidos cuentan con resultados muy similares en casos y controles, por lo que es difícil realizar las asociaciones estadísticas. Específicamente, en Estados Unidos, según datos tomados del NHANES 2005-2006 en adultos hay una prevalencia global de 41.6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en las personas de raza negra e hispanos, también es común en regiones de bajas latitudes, con mayor exposición solar, como países del medio oriente, lo cual demuestra que hay otros factores adicionales implicados.<sup>11</sup>

En un estudio epidemiológico donde se suplementó a pacientes menopáusicas con vitamina D, un aumento del 10 ng/ml de vitamina D representó una reducción del 64% de posibilidades de presentar cáncer<sup>9</sup> lo que justificaría la necesidad de implementar tamizaje para identificar deficiencias a dichas pacientes e iniciar profilaxis con suplementos en los que resultaran con deficiencia de este micronutriente. El objetivo principal de la investigación fue establecer la asociación entre niveles de 25OHD y cáncer de mama; sin embargo al no establecer una relación fiable se contrastaron las medias de cada estadio, encontrando que mientras más alto era el estadio, menor eran sus valores de vitamina D, estadísticamente significativos, presentado la misma tendencia que los estudios realizados, en Londres por C Palmieri et al.<sup>12</sup> y en Estados Unidos de Norteamérica por Song Yao, et al.<sup>9</sup>

**Tabla 1: Características Generales de factores de riesgo en pacientes que acudieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, del departamento de Guatemala, abril-mayo 2016.**

Características Generales	Deficiencia (<20ng/ml)		Insuficiencia (20-30ng/ml)		Suficiencia (>30ng/ml)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Edad (años)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
25-30	3 (12)	15 (30)	1 (4)	16 (33.33)	1(50)	2(33.33)
36-45	6 (24)	11 (22)	6 (24)	11 (22.92)	-	2(33.33)
46-55	7 (28)	14 (28)	9 (36)	10 (20.83)	1(50)	-
56-65	5 (20)	5 (10)	4 (16)	6 (12.50)	-	2(33.33)
66-70	4 (16)	5 (10)	5 (20)	5 (10.42)	-	-
<b>Estadio</b>						
I	1 (4)		4 (16)		-	-
II	6 (24)		10 (40)		1(50)	-
III	15 (60)		11 (44)		1(50)	-
IV	3 (12)		-			

**TABLA 2: Fuerza de asociación (OR) e intervalos de confianza entre Niveles de vitamina D y cáncer de mama en pacientes que acudieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, del departamento de Guatemala, abril-mayo 2016.**

Vitamina D	Casos	Controles	Total	OR <sup>1</sup>	IC	VE <sup>2</sup>
< 30 ng/ml <sup>3</sup>	50	98	148			
> 30 ng/ml	2	6	8	1.53	0.298 - 7.8605	N
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>104</b>	<b>156</b>			
< 20 ng/ml*	25	50	75			
20-30 ng/ml**	25	48	73	0.96	0.4857 - 1.8974	N
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>98</b>	<b>148</b>			

1 OR crudo

2 valoración estadística, N= no significante

3 Niveles subóptimos, \*deficiencia, \*\*insuficiencia.

## Bibliografía / Bibliography

1. Marroquín Flores D B. Caracterización epidemiológica, histopatológica y terapéutica de las pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de adenocarcinoma de cérvix. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2011. [citado 5 Mar 2016]. Disponible en : [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8770.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8770.pdf)

2. Barberán M, Aguilera G, Brunet L, Maldonado F. Déficit de Vitamina D. Revisión Epidemiológica Actual. Rev Hosp Clin Univ Chile [en línea]. 2013 [citado 13 feb 2016]; 25 (1): 127-134. Disponible en: [https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit\\_vitamin\\_a\\_C.pdf](https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit_vitamin_a_C.pdf)

3. Garland C, Gorham E E, Mohr S. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol [en línea]. 2007 [citado 14 feb 2016]; 103 (3-5): 708 711 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368188>.

4. Blutt S, Weigel N. Vitamin D and prostate cancer. Proc Soc Exp Biol Med. [Online]. 1999 [cited mar 5 2016]; 221(2) 89-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352118>

5. González V, Boland R, Russo A. vitamina D y cáncer: acción antineoplásica de la 1 alfa 25(OH)-vitamina D3. Medicina (Buenos Aires) [en línea]. 2012 [citado 18 feb 2016 ]; 72 (2): 143-149 Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802012000200013](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200013)

6. Emo B, Araújo . Funciones plenamente reconocidas de nutrientes vitamina D. [en línea]. Brazil: ILSI; 2011 [citado 11 febrero 2016]; (serie de publicaciones ILSI Brazil funciones plenamente reconocidas de nutrientes). Disponible en: [http://ilsi.org/wpcontent/uploads/2016/05/artigo\\_vitamina\\_D\\_espanhol-FINAL.pdf](http://ilsi.org/wpcontent/uploads/2016/05/artigo_vitamina_D_espanhol-FINAL.pdf)

7. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency. BMJ [en línea]. 2010 Ene 11 [citado 15 feb 2016] ; 340: b 5664. 142-147. Disponible en: [http://www.bmj.com/bmj/sectionpdf/186449?path=/bmj/340/7738/Clinical\\_Review.full.pdf](http://www.bmj.com/bmj/sectionpdf/186449?path=/bmj/340/7738/Clinical_Review.full.pdf)

8. Bess D. Vitamina D deficiency in adults definition clinical manifestations and treatment. UpToDate [en línea]. 2015 [citado 25 Feb 2016] ; 5 (1): Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-inadults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>

9. Yao S, Sucheston L, Millen A, Johnson C, Trump D, Neline M, et al. Pretreatment serum concentrations of 25- hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. PLoS One [en línea]. [citado 28 mar 2016]; 6 (2): 350-357. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21386992/>.

10. Alipour S, Hadji M, Hosseini L, Omranipour R, Saberi A, Seifollahia, et al. Levels of Serum 25-Hydroxy-Vitamin D in Benign and Malignant Breast Masses. Asian Pac J Cancer Prev [ en línea]. 2014 [citado 24 feb 2016]; 15 (1): 129 - 132 . Disponible en : [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume15\\_No1/129-132%209.17%20Sadaf%20Alipour.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No1/129-132%209.17%20Sadaf%20Alipour.pdf).

11. López G, Riera G, Romano J, Ramos J, Stanbury G. Déficit de vitamina D en hombres y mujeres obesos en preoperatorio para cirugía bariátrica: Una Alerta necesaria. Rev Venez Endocrinol Metab. [en línea]. 2015 [citado 14 Sep 2016 ]; 13( 1 ): 25-52. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-©-2D31102015000100004&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-©-2D31102015000100004&lng=es).

12. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. J Clin Pathol [en línea]. 2009 [citado 24 feb 2016] ; 59 (12): 1334-1336. Disponible en: <http://jcp.bmj.com/content/59/12/1334.short>.