

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA”**

**Estudio de casos y controles realizado en la clínica de tumores y cáncer  
de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios**

**marzo-abril 2016**

**Tesis**

**Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala**

**Suellen Migdalia Narciso Estrada**

**Delmy Amparo Donis Sandoval**

**Astrid Victoria Godínez Bravo**

**Ada Jemima Canú Sicaján**

**Juan Carlos Cux López**

**Julissa Ruby Cano Gabriel**

**Hugo René Tecún**

**Médico y Cirujano**

**Guatemala, julio de 2016**

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Suellen Migdalia Narciso Estrada	200219382
Delmy Amparo Donis Sandoval	200617718
Astrid Victoria Godínez Bravo	200710320
Ada Jemima Canú Sicaján	200717851
Juan Carlos Cux López	200910226
Julissa Ruby Cano Gabriel	200910549
Hugo René Tecún	200923102

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA"**

Estudio de casos y controles realizado en la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios

marzo-abril 2016

Trabajo asesorado por el Dr. César Oswaldo García García y revisado por el Dr. Sergio Leonel Ralón Carranza, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el trece de julio del dos mil dieciséis

  
DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO



DECANATO

El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Suellen Migdalia Narciso Estrada	200219382
Delmy Amparo Donis Sandoval	200617718
Astrid Victoria Godínez Bravo	200710320
Ada Jemima Canú Sicaján	200717851
Juan Carlos Cux López	200910226
Julissa Ruby Cano Gabriel	200910549
Hugo René Tecún	200923102

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**"VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA"**

Estudio de casos y controles realizado en la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios

marzo-abril 2016

El cual ha sido revisado por el Dr. César Oswaldo García García y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el trece de julio del dos mil dieciséis.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

**César O. García G.**  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5.930

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

**USAC**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

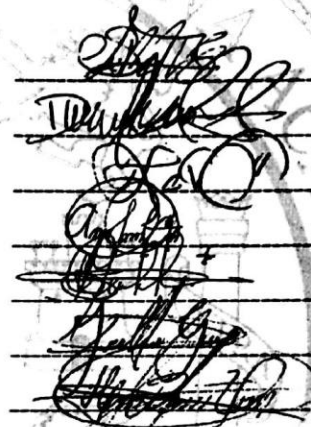
Guatemala, 13 de julio del 2016

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

Suellen Migdalia Narciso Estrada  
Delmy Amparo Donis Sandoval  
Astrid Victoria Godínez Bravo  
Ada Jemima Canú Sicaján  
Juan Carlos Cux López  
Julissa Ruby Cano Gabriel  
Hugo René Tecún



Por este medio se les informa que su trabajo de graduación titulado:

"VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA"

Estudio de casos y controles realizado en la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios

marzo-abril 2016

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Firmas y sellos

Revisor: Dr. César Oswaldo García García

No. de registro de personal 970248

Asesor: Dr. Sergio Leonel Ralón Carranza



César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5.950

DR. SERGIO BALÓN C.  
MÉDICO CIRUJANO  
COLEGIADO 479

***De la responsabilidad del trabajo de graduación:***

**El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.**

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la asociación entre niveles de vitamina D y cáncer de mama en pacientes que acuden a la clínica de Tumores y Cáncer de Mama, de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de marzo-abril 2016.

**Población y Métodos:** Estudio no experimental de casos y controles. Se incluyó una muestra total de 156 pacientes, 52 casos y 104 controles, dos controles por caso. Se revisó el expediente médico para confirmar el diagnóstico y se extrajo una muestra de sangre para determinar los niveles de 25OHD, procesadas en el Laboratorio Clínico Popular (LABOCLIP). **Resultados:** La edad media fue de  $51.4 \pm 11.62$  años para casos y  $43.7 \pm 13.7$  en controles; 8 pacientes presentaron niveles óptimos de 30ng/ml, de los cuales 2 (3.85%) son casos y 6 (5.77%) controles; el resto de casos se distribuye de manera equitativa en insuficiencia y deficiencia ambos con 25 paciente que representan un 48.08%, mientras que los controles se distribuyen en 48 pacientes (46.15%) y 50 pacientes (48.08%) para insuficiencia y deficiencia, respectivamente; 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. **Conclusiones:** De los pacientes estudiados 9 de cada 10 presentan niveles subóptimos de 25OHD; con una media de  $\pm 20.65$  ng/ml en casos y  $\pm 19.71$  ng/ml controles. En los casos, se determinó 1.5 veces más riesgo de padecer cáncer de mama. No hay asociación entre los factores de riesgo (menopausia, sobrepeso, exposición solar, edad, alimentación, fototipo) y cáncer de mama. Existe una tendencia inversamente proporcional entre niveles séricos de 25 OHD y estadio del cáncer de mama.

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

## ÍNDICE

pág.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo general	3
2.2 Objetivos específicos	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 Definición de vitamina D	5
3.1.1 Historia	5
3.2 Epidemiología	7
3.2.1 Estado de vitamina D en América Latina	8
3.3 Fuentes	10
3.4 Metabolismo	10
3.4.1 Regulación del metabolismo de la vitamina D	12
3.4.2 Transporte de vitamina D	13
3.5 Funciones de la vitamina D	14
3.5.1. Funciones óseas	14
3.5.2. Funciones extra óseas	14
3.6 Reductores de vitamina D	16
3.7 Recomendaciones para su consumo	16
3.8 Toxicidad	17
3.9 Clasificación funcional y diagnóstica de insuficiencia	17
3.9.1 Niveles de vitamina D	18
3.9.2 Prevención	18
3.10 Cáncer y vitamina D	19
3.10.1 Regulación del ciclo celular	19
3.10.2 Factores de crecimiento y sus receptores	20
3.10.3 Apoptosis	20
3.10.4 Diferenciación celular	20
3.11 Cáncer de mama	21
3.11.1 Estadios de cáncer de mama	21
3.11.2 Sistema de estadificación TGM	23
3.11.3 Vitamina D en cáncer de mama	24
3.11.4 Estadios de cáncer de mama y niveles de vitamina D	24
3.11.5 Factores de riesgo	26
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	29
4.1 Tipo y diseño de investigación	29
4.2 Unidad de análisis	29
4.3 Población y muestra	29
4.3.1 Población objetivo	29
4.3.2 Marco de muestreo	29
4.3.3 Tamaño de la muestra	30
4.3.4 Métodos y técnicas de muestreo	30
4.4 Selección de sujetos a estudio	31
4.4.1 Definición de caso	31
4.4.2 Definición de controles	31





## 1. 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, superado únicamente por el cáncer de cérvix.<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. Las formas biológicamente activas de la vitamina D, inducen la diferenciación celular y/o inhiben la proliferación de una serie de tipos celulares cancerígenos y no cancerígenos.<sup>2</sup> La población de América Latina se encuentra expuesta a muchos factores de riesgo que se asocian a deficiencia de vitamina D. 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 ( $\leq 20$  ng/ml) entre 20% y 40%, pero la extensión y la magnitud del problema no se ha definido.<sup>3</sup> En Guatemala no existen estudios epidemiológicos que muestren la prevalencia de deficiencia de 25 OHD convirtiendo esto en una limitante para el estudio y justifica necesidad de realizar este tipo de estudios.

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>4</sup>

El presente estudio de casos y controles realizado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que asistieron a la clínica de consulta externa del área de cirugía en el Hospital General San Juan de Dios. Se incluyó a 156 sujetos en el estudio, 104 controles y 52 casos, en los que se obtuvieron niveles séricos de 25OHD analizado en laboratorio clínico popular (LABOCLIP), en casos se realizó revisión de expedientes médicos para confirmar diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y se analizó la asociación entre nivel de 25OHD, factores de riesgo (edad, alimentación, menopausia, sobrepeso y exposición solar) y cáncer de mama.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Determinar la asociación entre niveles de vitamina D y cáncer de mama en pacientes que acuden a la clínica de tumores y cáncer de mama, de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de marzo - abril 2016.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- 2.2.1 Cuantificar los niveles séricos de Vitamina D en casos que acuden a la clínica de tumores y cáncer de mama.
- 2.2.2 Cuantificar los niveles séricos de Vitamina D en controles que acuden a la clínica de tumores y cáncer de mama.
- 2.2.3 Asociar los niveles de vitamina D y pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama que acuden a la clínica de tumores y cáncer de mama.
- 2.2.4 Establecer la relación entre los factores de riesgo de niveles subóptimos de vitamina D y cáncer de mama en pacientes que acuden a la clínica de tumores y cáncer de mama.
- 2.2.5 Relacionar el estadio de cáncer de mama y los niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.



### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Definición de vitamina D

La vitamina D pertenece a la familia de las vitaminas liposolubles, pero es considerada una hormona dada su obtención a través de la síntesis cutánea en presencia de exposición a la luz solar.<sup>2</sup> La Vitamina D es un nombre genérico e indica una molécula compuesta por 4 anillos (A, B, C y D) con diferentes cadenas laterales. Los anillos son derivados del colesterol, que forma la estructura básica de los esteroides.<sup>3</sup>

##### 3.1.1 Historia

Las estructuras químicas de la vitamina D fueron identificadas en 1930 en el laboratorio del Profesor Windaus, en la Universidad de Göttingen, Alemania, quien recibió el Premio Nobel de Química en 1928 por su trabajo en esteroides y su relación con las vitaminas.<sup>4</sup> Inicialmente, la vitamina D fue identificada como una vitamina tradicional es decir, una sustancia esencial que nuestro organismo no puede producir y que podemos obtener solamente a partir de los alimentos. Sin embargo a diferencia de las vitaminas esenciales como A, E y C, que los seres humanos tienen que obtener directamente de los alimentos, la vitamina D puede ser producida por el organismo, por medio de una reacción fotosintética al exponer la piel a la luz solar.<sup>4</sup>

La vitamina D se encuentra en dos formas: como ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), producida por las plantas y como colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), producida en el tejido animal por la acción de la luz ultravioleta (290 a 310nm) en el 7-dehidrocolesterol en la piel humana. Se estima que 80% a 90% de la vitamina D corpórea es adquirida a través de la síntesis cutánea y el restante por la ingesta de alimentos que contengan esa vitamina.<sup>4</sup>

La vitamina D es una compleja prohormona con innumerables acciones en múltiples sistemas fisiológicos, lo cual explica la diversidad de las patologías que se asocian con su deficiencia. Recientemente se ha encontrado que la vitamina D tiene funciones en muchos otros órganos adicionales a los tradicionalmente conocidos (hueso, riñón, intestino y paratiroides) ya que al convertirse en su forma activa que es

la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, actúa por efecto endocrino, autocrino y paracrino. Específicamente la vitamina D en su forma activa funciona como una hormona esteroide que induce respuestas fisiológicas (genómicas y no genómicas) en más de 36 tipos celulares que expresan sus receptores (VDR), lo cual explica su pleiotropismo. Además, adicional a la activación renal para formar 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> se ha encontrado activación y producción autocrina y paracrina de esta hormona en más de 10 tejidos extrarrenales, lo que unido a la amplia distribución de sus receptores VDR, fundamenta su importancia fisiológica y su efecto radical en el estado de salud. <sup>5</sup>

En los últimos diez años, investigaciones científicas mostraron varios datos conflictivos sobre los beneficios no óseos de la vitamina D y sobre cuánto se debería ingerir de esta vitamina para ser saludable. Para aclarar el tema, el IOM (Institute of Medicine) encargó a un comité de expertos que revisara los datos de la literatura científica y que también actualizara las recomendaciones nutricionales de calcio y vitamina D para individuos, conocida como DRI (dietary reference intakes).

El comité del IOM (Institute of Medicine) concluyó que los datos científicos referentes al papel de la vitamina D en la salud ósea eran consistentes y demostraban una base sólida para determinar las necesidades de ingesta alimentaria. Sin embargo, los datos referentes a las acciones no óseas del calcio y de la vitamina D, incluidos cáncer, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, caídas, respuesta inmune, desempeño físico, preeclampsia y datos reproductivos, fueron considerados inconsistentes, no concluyentes e insuficientes como para establecer recomendaciones nutricionales. <sup>5</sup>

Basado en las acciones de la vitamina D en la salud ósea, en noviembre de 2010, se lanzaron las nuevas recomendaciones para calcio y vitamina D. En la Anexo 11.1 se encuentra la ingesta dietética recomendada RDA (recommended dietary allowances) de vitamina D establecida por el IOM para los diferentes grupos etarios. <sup>4</sup>

### 3.2 Epidemiología

La vitamina D es un nutriente que ha capturado la atención de las comunidades médica y científica, las agencias reguladoras, la industria alimenticia y el público en general durante los últimos 15 años. La dieta humana es pobre en vitamina D y sólo cubre el 10% de las necesidades del organismo.<sup>6</sup> La deficiencia de vitamina D se ha descrito como una pandemia, la cual se está convirtiendo en una situación epidémica en aumento, aún no bien reconocida, con importantes implicaciones en la salud de la población, puesto que se asocia como factor de riesgo para múltiples enfermedades, como distintos tipos de cáncer y otras, que en su conjunto constituyen la mayor carga de morbilidad a nivel mundial.<sup>5,7,8</sup> Tanto la deficiencia como la insuficiencia de vitamina D, pueden presentarse en países en vías de desarrollo y también en países industrializados con altos porcentajes como 30% al 50% de los niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia.<sup>8,9</sup>

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es más alta de lo que tradicionalmente se ha considerado, inclusive en regiones tropicales donde hay mejor exposición solar. En América Latina esto se debe a la coexistencia de factores de riesgo como exposición solar inadecuada, insuficiente ingesta de vitamina D, color muy claro u oscuro en la piel, poca actividad al aire libre, obesidad, uso de algunos medicamentos, lactancia materna sin suplementación, edad mayor de 60 años, malabsorción, intestino corto, enfermedad renal, entre otros.<sup>5,8</sup>

En Estados Unidos, según datos tomados del NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) 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>5,8</sup> Más aun, las mujeres tienen mayor probabilidad de presentar insuficiencia de vitamina D que los hombres en cualquier país.<sup>8,9</sup> Muchas series de casos y estudios experimentales han mostrado que la deficiencia de vitamina D puede estar presente al momento de nacer, siendo esta deficiencia dependiente de la concentración de vitamina D en la sangre materna.

Partos frecuentes y múltiples, piel blanca en la madre, infantes alimentados exclusivamente con leche materna, en especial luego de los seis meses de edad representan factores de riesgo para tener concentraciones de vitamina D sérica reducidas.<sup>8</sup> Debe observarse que la vitamina D se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta el 10% y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7 dehidrocolesterol en la epidermis el 90%. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290 nm a 315 nm). La producción endógena se da en personas con pigmentación intermedia con 15 a 30 minutos de exposición a la luz solar del medio día, genera el equivalente a 2,000 IU de vitamina D que al repetirlo unas dos a tres veces a la semana podría generar niveles saludables >30 nmol/L de vitamina D.<sup>8</sup>

### **3.2.1 Estado de vitamina D en América Latina**

La población de América Latina y el Caribe era de 583 millones de habitantes en el año 2010 con diversos orígenes étnicos. La expectativa de vida promedio actual es de 74 años y se estima un crecimiento significativo de la población de personas de edad avanzada en la región. Los estudios de algunos países abordaron el estado de la vitamina D en muestras pequeñas de poblaciones diversas. La prevalencia de personas con niveles insuficientes de vitamina D en esta región (<30 ng/ml) fluctúa entre 40.2% y 96.8% con edades promedio entre 58 y 79 años.<sup>2</sup>

En una revisión sistemática del año 2013 que evalúa la prevalencia de el déficit de vitamina D de Latinoamérica y el Caribe en población sana de todas las edades, se reportaron niveles deficientes de vitamina D ( $\leq 20$  ng/ml) entre 20 y 40%, pero la extensión de su magnitud es desconocida debido a las muestras no poblacionales.<sup>2</sup> Los estudios publicados que evalúan el estatus de vitamina D en esta región son escasos y en algunos países inexistentes.

Se ha descrito además en un estudio realizado en Argentina un gradiente norte-sur, con niveles de vitamina D mayores cerca del ecuador, en población saludable de edad avanzada (vitamina D promedio = 20.7 y 14.2 ng/ml en provincias del norte y sur respectivamente).<sup>2</sup>



**Tabla 3.1**  
**Estudios de estatus de vitamina D en América Latina.**

<b>PAÍS</b>	<b>EDAD PROMEDIO</b>	<b>VITAMINA D (ng/ml)</b>	<b>% &lt; 30 ng / ml</b>
<b>Argentina</b>	71,3	17,6	87
<b>Argentina</b>	58	28,76	55,8
<b>Brasil</b>	58,8	38,2	40,2
<b>Brasil</b>	67,6	32,6	42,4
<b>Brasil</b>	65,6	28,8	44
<b>Brasil</b>	79,1	14,2	71,2*
<b>Brasil</b>	76,9	19,8	55,8
<b>Chile</b>	62,6	30,2	50,4
<b>Chile</b>	63,7	19,5	60**
<b>Chile</b>	32,6	24,5	27**
<b>Chile</b>	67,5	16,78	47,5***
<b>Guatemala</b>	69	21,32	96,3
<b>México</b>	65,6	26,2	67,1
<b>México</b>	63,6	18,9	96,8
<b>México</b>	65,8	31,2	50,6

Modificado de Marcela Barberán M., Germán Aguilera C., Luis Brunet L., Felipe Maldonado C. Niveles Promedio de Vitamina D (ng/ml) en América Latina. Estudio en Población Femenina. 2014. <sup>2</sup>

\*Pacientes hospitalizados e institucionalizados

\*\* Vitamina D (%) < 20 ng/ml

\*\*\* Vitamina D (%) < 17 ng/m

La vitamina D ha pasado de ser solo una vitamina, a ser una importante prohormona con múltiples efectos en diferentes tipos de tejidos y en diversos procesos fisiológicos. Su acción no sólo está relacionada con el metabolismo mineral óseo y el equilibrio fosfocálcico, sino también con efectos importantes en múltiples tipos celulares y en diversos mecanismos tales como secreción y efecto de la insulina, función endotelial, regulación de sistema renina-angiotensina-aldosterona, control del ciclo celular y apoptosis, autotolerancia inmunológica y efectividad de la acción del sistema inmune ante las infecciones, entre muchos otros efectos. <sup>5</sup>

### 3.3 Fuentes de vitamina D

La vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis. Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290 nm a 315 nm), que generan conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a provitamina D<sub>3</sub>, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D<sub>3</sub>.<sup>10</sup>

El 7 –dehidrocolesterol es el precursor esteroide (provitamina D) en los animales, en la plantas y hongos el precursor es el ergosterol. Ambos precursores se metabolizan a vitamina D. Específicamente el 7 – dehidrocolesterol pasa a ser vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol) y el ergosterol pasa a ser vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). La forma natural de vitamina D en los animales y la forma que se sintetiza en la piel humana es el colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). El ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) es un producto sintético derivado de la irradiación de esteroides de plantas (ergosterol). La vitamina D presente en los alimentos es escasa. Las fuentes naturales más ricas en vitamina D son los aceites e hígado de pescado, el atún, las sardinas, los arenques, el salmón y la caballa. Los huevos, la carne, la leche y la mantequilla contienen pequeñas cantidades. Las plantas, las frutas y los frutos secos son fuente pobre de vitamina D. La cantidad de vitamina D en la leche humana es insuficiente para cubrir las necesidades de los bebés.<sup>11</sup>

### 3.4 Metabolismo de la vitamina D

En sentido estricto la vitamina D más que una vitamina es una prohormona cuya configuración molecular es similar a la de los esteroides clásicos (cortisol, aldosterona, estradiol), ya que posee la estructura básica del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno.<sup>12</sup>

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa. Para ello inicialmente es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), que es una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos.

De esta manera viaja por la circulación sanguínea hasta el hígado, donde surge un proceso de hidroxilación en el carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica de la vitamina D<sub>3</sub> y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo p450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 Y CYP2J3, que favorecen la conversión de vitamina D<sub>3</sub> a 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub>, cumpliendo funciones de 25- hidroxilasa. Se ha planteado que de todas estas enzimas, la CYP2R1 es la clave de la hidroxilación, puesto que los pacientes homocigotos para mutaciones en este gen presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D.<sup>13</sup>

La 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub> (conocida también como calcidiol o hidroxicolecalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D<sub>3</sub> y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina. La 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP) hacia el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D<sub>3</sub> que es la 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos. Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 alfa-hidroxilasa. Esta enzima se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en sitios extrarrenales como placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células beta pancreáticas y células paratiroides. Las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, a pesar de la adecuada ingesta de 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub>, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa, la 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub>.<sup>14</sup>

El riñón también puede producir 24,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. La enzima 24-hidroxilasa que es una enzima inactiva, puede hidroxilar tanto la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> como la 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, siendo esta última, el sustrato preferido. Específicamente la 24- hidroxilasa limita la cantidad de 1-25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxivitamina D<sub>3</sub> y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina. También puede hidroxilar la 25- hidroxivitamina D para formar 24-25 dihidroxivitamina D, con lo que se disminuye la cantidad de 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub> disponible para 1 alfa hidroxilación.<sup>10</sup>

### 3.4.1 Regulación del metabolismo de la vitamina D<sub>3</sub>

Para sus múltiples efectos la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, según el estado fisiológico.<sup>5</sup>

Específicamente los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad en la 1 alfa hidroxilasa, esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de parathormona (PTH) y ésta a su vez, induce la transcripción de la enzima 1 alfa-hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, y por ende se incrementa la producción de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> para regular este ciclo, la misma 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub> estimula a la 24-hidroxilasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH. La marcada inducción de 24- hidroxilasa resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia.

Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la 1 alfa hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. Ésta a su vez, interactuará con los receptores (VDR) de la 1,25 – dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, con lo que generará dos principales efectos: 1) promover la absorción intestinal de calcio y fósforo y 2) liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>-PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23, liberado a partir del hueso.<sup>14</sup>

### 3.4.2 Transporte de vitamina D<sub>3</sub>

Los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua que deben ser transportados en la circulación, unidas a proteínas plasmáticas. La más importante de estas proteínas es la proteína de unión a vitamina D (DBP) que une los metabolitos con afinidad en el siguiente orden 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub> = 24,25 –dihidroxivitamina D<sub>3</sub> > 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> > Vitamina D. Los niveles plasmáticos de la DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de vitamina D<sub>3</sub> y el 99% de los metabolitos circulantes viaja unidos a proteínas principalmente DBP, albúmina y lipoproteínas en menor grado. Los metabolitos de vitamina D<sub>3</sub> unidos a DBP tiene acceso limitado a las células blanco son menos susceptibles de depuración hepática, con lo que se prolonga su vida media. Sólo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente a las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos. Específicamente, para la 1,25- dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre. La DBP actúa como “buffer” de los niveles de vitamina D activa libre, evitando la intoxicación con vitamina D.<sup>5</sup>

La gran mayoría de los metabolitos de la vitamina D<sub>3</sub> viajan unidos a la DBP, pero debido a la relativa abundancia de la vitamina D<sub>3</sub>, algunos metabolitos de la vitamina D también viajan unidos a la albúmina. A pesar de que casi todos los ligandos están unidos a proteínas, hay una pequeña fracción libre que ingresa a las células blanco y esta fracción disponible dependerá del estado fisiológico.<sup>5</sup>

Otro factor relacionado con la biodisponibilidad de la vitamina D<sub>3</sub> consiste en la captación de la DBP por parte de la megalina renal, una proteína receptora de las células de los túbulos proximales que se une a la DBP y la internaliza por endocitosis. En un estudio con ratones knockout (que no poseen el gen) para megalina no logran recuperar la DBP y pierden la vitamina D por vía urinaria, con el consecuente raquitismo.<sup>10</sup>

### **3.5 Funciones de la vitamina D**

#### **3.5.1 Funciones óseas**

La vitamina D ejerce importantes efectos tanto en el depósito como en la resorción de hueso. Promueve el efecto de la hormona paratiroidea en la resorción ósea de calcio y fosfato. Ejerce un papel crucial en el desarrollo de raquitismo el cual consiste en la deficiencia de calcio o fosfato en el líquido extracelular, por lo general secundaria a una carencia de vitamina D.<sup>15</sup> Los efectos a nivel óseo se crean mediante diversos mecanismos: aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia a las fracturas y favorece la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.<sup>13</sup>

Ayuda a la mineralización ósea mediante la formación de hueso por osteoblastos y la reabsorción de hueso por los osteoclastos. Los osteoblastos así como los osteocitos y osteoclastos expresan el VDR y los genes para las enzimas CYP27B1 y CYP24 así como una cantidad de genes de respuesta a vitamina D asociados con la mineralización en osteoblastos incluyendo colágeno tipo I, fosfatasa alcalina y osteocalcina y otros genes necesarios para la maduración de osteoblastos y osteocitos en contra de un número mucho mayor de proteínas.<sup>16</sup>

#### **3.5.2 Funciones extra óseas de vitamina D**

Además de los importantes efectos de la vitamina D en el metabolismo óseo, se han detectado receptores para la vitamina D (VDR) en casi todos los tejidos humanos, y descubierto su capacidad de regulación de la expresión de numerosos genes. Esto hace pensar que la vitamina D tiene su efecto hormonal más allá del hueso, y poco a poco se ha ido concediendo a la vitamina D un papel relevante en la fisiología humana en general.

La participación de la vitamina D en la inmunidad se debe a que los VDR están presentes en todas las células del sistema inmune, y un gran número de genes relacionados con la inmunidad están regulados por la vitamina D la cual mejora los

efectos antimicrobianos de los macrófagos y los monocitos, así como la quimiotaxis y la capacidad fagocitaria de estas células. La catelicidina y la  $\beta 2$  defensina son péptidos antimicrobianos que actúan desestabilizando la membrana microbiana, y son producidos por polimorfonucleares y macrófagos; la vitamina D a través de sus VDR (junto con los receptores X retinoides) activa directamente la transcripción de estos péptidos y su producción.

Respecto a la inmunidad adquirida, la vitamina D regula la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, especialmente cuando éstos han sido activados, ya que se ha comprobado que en estado de actividad celular la expresión de genes activados por la vitamina D a través de sus receptores nucleares específicos en dichas células aumenta considerablemente, genes que están implicados en la regulación de la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos.<sup>17</sup> La deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunes, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, asma y ciertas enfermedades neurológicas tales como la esquizofrenia.<sup>18</sup> Otra función extra ósea importante de la vitamina D es su capacidad inmunomoduladora en la tuberculosis donde inhibe la proliferación de los linfocitos T.<sup>19</sup>

Se han propuesto varios mecanismos protectores de la vitamina D sobre las enfermedades cardiovasculares: regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, efecto directo sobre el endotelio vascular, concentraciones de hormona paratiroidea y disminución de citocinas inflamatorias. Individuos sanos con déficit de vitamina D tienden a presentar concentraciones más altas de biomarcadores ligados a enfermedad cardiovascular e inflamación.<sup>20</sup>

Muchos estudios epidemiológicos han asociado el estatus de vitamina D con el riesgo y grado de mortalidad de varios tipos de cánceres y se ha demostrado una asociación entre bajos niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  sérico y un aumento en el riesgo de cáncer de colon, mama y próstata. Se ha evidenciado que el  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  desempeña un importante rol en muchos mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células. Recientemente, se ha demostrado que la suplementación de vitamina D reduce el riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas. El  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  unido al VDR regula la expresión de más de 60 genes que ejercen efectos pro-diferenciativos, antiproliferativos y

antimetastásicos en las células.<sup>21</sup> La vitamina D es necesaria para el buen funcionamiento muscular, regulando la concentración de calcio. En casos de carencia de vitamina D se han observado anomalías en el electromiograma así como debilidad muscular.<sup>22</sup>

### **3.6 Reductores de vitamina D**

El sol es nuestra principal fuente de vitamina D. Sin embargo, diversos factores como protectores solares con un factor de protección superior a 8, la edad, una pigmentación más oscura, una latitud norte superior a los 40 grados y la estación invernal reducen la producción de vitamina D en la piel. Los más vulnerables a un estatus bajo de vitamina D son los bebés lactantes, las personas mayores y las personas internadas en instituciones, los obesos y los afroamericanos de todas las edades.<sup>5</sup>

### **3.7 Recomendaciones para el consumo**

Expertos recomiendan que quienes vivan en climas nórdicos y quienes no reciban luz solar directa al menos de 30 a 45 minutos por semana deberían asegurarse de recibir suficiente vitamina D en la dieta o suplementación, especialmente durante el invierno cuando hay menos luz ultravioleta (UVB) disponible para la síntesis de vitamina D en el cuerpo. Aparte de esto, las personas de piel oscura y las personas mayores tienen una capacidad deficiente para producir vitamina D a partir de la radiación solar.<sup>5</sup> Paneles de expertos en vitamina D han propuesto un nivel óptimo de 25(OHD) en el plasma por encima de 30 nanogramos/mililitro (75 nanomoles/litro). Para conseguir este nivel es necesaria una ingesta de vitamina D de al menos 800–1000 UI/día (20–50 microgramos) para los adultos y personas mayores, según han mostrado estudios de suplementación. Además, la American Academy of Pediatrics dobló recientemente la recomendación de ingesta de vitamina D a 400 UI/día (10 microgramos) para los bebés, niños y adolescentes.<sup>5</sup>



### **3.8 Toxicidad**

Sólo se ha asociado una toxicidad de vitamina D con una excesiva ingesta suplementaria de dosis superiores a 50.000 UI de vitamina D, que es bastante superior a la necesaria para obtener beneficios para la salud. Un nivel de vitamina D en la sangre constantemente superior a los 375 nanomoles/litro puede inducir un nivel anormalmente alto de calcio en la sangre, lo cual puede resultar en una pérdida ósea, cálculos renales y calcificación de órganos como el corazón o los riñones si no se trata durante un largo periodo de tiempo. Los síntomas leves de intoxicación son náuseas, debilidad, estreñimiento e irritabilidad. Las autoridades sanitarias en Europa y Estados Unidos han establecido un nivel de ingesta máximo tolerable de 2.000 UI (50 microgramos) al día para adolescentes y adultos.<sup>5</sup>

### **3.9 Clasificación funcional y diagnóstica de insuficiencia de vitamina D**

La deficiencia de vitamina D es increíblemente común, sin embargo se tiende a caer en el error de que no hay riesgo de padecerlo ya que consumimos alimentos fortificados con vitamina D (como la leche). Hay muy pocos alimentos que tienen niveles terapéuticos naturales de vitamina D y los alimentos fortificados ni siquiera contienen la cantidad suficiente para cubrir las necesidades del cuerpo. Según los métodos diagnósticos y lo accesible que es medir los niveles de vitamina D actualmente deja al descubierto que la deficiencia de vitamina D estaba absolutamente fuera de control.<sup>23</sup>

El Dr. Michael Holick afirma en sus estudios que: Los Centros de Control y Prevención reportaron que el 32% de los niños y adultos a lo largo de Estados Unidos sufren de deficiencia de vitamina D, lo cual es un cálculo muy bajo, ya que se utilizaron niveles que no van de acuerdo con la salud óptima. El 50% de la población general está en riesgo de tener deficiencia de vitamina D.<sup>23</sup> Las personas de piel oscura y las personas mayores tienen una capacidad deficiente para producir vitamina D a partir de la radiación solar.

### 3.9.1 Niveles de vitamina D

Las autoridades sanitarias de la Unión Europea y Estados Unidos han establecido niveles de ingesta adecuados de entre 200 y 400 UI al día (5–10 microgramos) para los adultos. Para las personas mayores se recomiendan ingestas superiores de 600 UI (15 microgramos) para mantener el metabolismo normal del calcio y maximizar la salud ósea. Sin embargo, nuevos datos científicos sugieren que podría ser insuficiente para las enfermedades crónicas asociadas con la vitamina D.<sup>24</sup>

La evidencia acumulada de los estudios observacionales y ensayos clínicos revela que tener niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> entre 40 a 60 ng/mL reduce marcadamente las tasas de incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer incluyendo colon, mama y ovario, lo cual podría alcanzarse con una suplementación de 2.000 UI/día en adultos y 1.000 UI/día en niños.<sup>25</sup>

### 3.9.2 Prevención

La causa más frecuente de un nivel subóptimo de vitamina D es la disminución de síntesis en la piel por baja exposición solar, también influye la pigmentación, edad, latitud y estación del año en la cual se extraen las muestras. Otro factor es la absorción deficiente en pacientes con enfermedad celiaca y en aquellos sometidos a cirugía bariátrica, especialmente bypass gástrico.

En el año 2011 en base a la revisión de literatura disponible para entonces el Institute Of Medicine (IOM) concluye que niveles de 25(OH) D de 20 ng/ml cubrirían los requerimientos del 97.5% de la población y este nivel de corte de 20 ng/ml sería el valor útil para los profesionales sanitarios en el manejo de los pacientes en la práctica clínica. Para niveles séricos de 25(OH) D superiores los datos son escasos, sobre todo en cuanto a los efectos a largo plazo de concentraciones altas mantenidas, y es prudente un margen de seguridad para las recomendaciones de salud pública. Además, señalan que el valor de 150 ng/ml como límite para la aparición de potenciales efectos adversos. El informe señala además, que atendiendo a estos niveles de corte, se ha podido dar una sobreestimación de la prevalencia del déficit de vitamina D.<sup>26</sup> La repetición de estos niveles sería una manera prudente para asegurar el éxito del tratamiento. Un punto de destino para la

adecuación de la vitamina D está por encima de 30 ng/ml. Una advertencia adicional es la gran variabilidad en los niveles séricos de vitamina D entre los laboratorios. Dada la alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D entre jóvenes y mayores, el aumento de la conciencia pública y el desarrollo de estrategias de prevención se ha convertido en primordial.<sup>27</sup>

### **3.10 Cáncer y vitamina D**

El cáncer es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo y una de las principales causas de muerte en el mundo. Se cree que el microambiente celular es un determinante crucial para que una célula normal se convierta en maligna. Los factores genéticos contribuirían sólo en forma minoritaria (5% de los casos) al desarrollo del cáncer, lo que sugiere que de uno a dos tercios de los cánceres podrían ser prevenidos por factores ambientales, principalmente dietéticos.<sup>28</sup> Si bien la vitamina D (colecalfierol) ha sido asociada a la regulación de la homeostasis de calcio, muchos son los datos epidemiológicos, bioquímicos y genéticos sobre otros efectos importantes de la vitamina D, como el desarrollo y la progresión de diferentes cánceres.<sup>28,29</sup>

El vínculo entre vitamina D y cáncer nace a partir del concepto que la unión de la 1,25[OH] D<sub>3</sub> y VDR induce la expresión de genes que mantienen un fenotipo quiescente. Abe et al. en 1981, fue el primero en demostrar que la 1,25[OH] D<sub>3</sub> inhibe la proliferación de células leucémicas en humanos.<sup>29</sup> El efecto antiproliferativo de la 1,25[OH] D<sub>3</sub> resulta de su acción sobre múltiples vías de la señalización celular.

#### **3.10.1 Regulación del ciclo celular**

La vitamina D detiene la proliferación de células malignas en la fase G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> del ciclo celular a través de múltiples mecanismos. Quizá el principal de ellos es inducir la expresión de inhibidores de ciclinas dependientes de kinasas p21 y/o p27, lo cual conduce a la defosforilación de proteína de retinoblastoma y a la represión del factor transcripcional EF2; adicionalmente inactiva la kinasa p70 S6 una proteína esencial en el paso de la fase G<sub>1</sub> a fase S del ciclo celular.<sup>29,30</sup>

### **3.10.2 Factores de crecimiento y sus receptores**

El TGF beta (factor de crecimiento transformante beta) es un potente inhibidor de la proliferación de muchos tipos celulares a través de su vía de señalización con las proteínas Smad (proteínas que funcionan a nivel celular como segundo mensajero). La vitamina D estimula su producción e inhibe las siguientes citoquinas con función mitogénica: EGF (Factor de crecimiento epidérmico), IGF-1 (Factor de crecimiento) similar a la insulina y FGF (Factor de crecimiento fibroblástico).<sup>31</sup> En el año 2006 se demostró que el VDR liga las B-cateninas, un factor transcripcional clave en la vía WNT (mecanismo de regulación ósea). Esta vía ha sido implicada en cáncer, ya que su sobreexpresión produce un aumento en la proliferación celular. En este caso el VDR actuaría como un inhibidor competitivo al impedir que las B-cateninas estimulen la vía WNT.<sup>32</sup>

### **3.10.3 Apoptosis**

La vitamina D es un importante promotor de la apoptosis. En células cancerígenas favorece la síntesis de proteínas con propiedades proapoptóticas como la proteína Bax y disminuye la acción de una reconocida proteína con efectos antiapoptóticos como la Bcl-2.<sup>33,34</sup>

### **3.10.4 Diferenciación celular**

La inmadurez de las células cancerígenas es uno de los factores que confiere mayor agresividad a un tumor. La vitamina D aparte de inhibir la proliferación celular estimula la diferenciación lo cual propone beneficios teóricos importantes en el tratamiento del cáncer. En células mieloides de la línea HL60 se ha observado que la vitamina D promueve la diferenciación de precursores inmaduros hacia macrófagos gracias a su interacción con la caja CCAAT de la región proximal al promotor en estas células.<sup>35</sup>

### 3.11 Cáncer de mama

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Puede aparecer en mujeres y hombres pero más del 99% de los casos ocurre en mujeres.<sup>36</sup> Es el segundo cáncer más habitual y el más común: se producen 502.000 muertes anuales en el mundo, de las cuales más de la mitad de los casos ocurren en países industrializados.<sup>37</sup>

#### 3.11.1 Estadios del cáncer de mama

- **Estadio 0:** El estadio cero (0) describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. También se denomina cáncer no invasivo (Tis, N0, M0).
- **Estadio IA:** El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0).
- **Estadio IB:** El cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos (T0 o T1, N1mic, M0).
- **Estadio IIA: Cualquiera de estas condiciones:**
  - No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, aunque no a zonas distantes del cuerpo (T0, N1, M0).
  - El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0).
  - El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0).

- **Estadio IIB: Cualquiera de estas condiciones:**
  - El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0).
  - El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0).
- **Estadio IIIA:** Un cáncer de cualquier tamaño que se haya diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor de 50 mm que se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos (T3, N1, M0).
- **Estadio IIIB:** El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado edema o ulceración de la mama. Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4; N0, N1 o N2; M0).
- **Estadio IIIC:** Tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, pero se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos del grupo N3 (cualquier T, N3, M0).
- **Estadio IV (metastásico):** El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1). Se observa diseminación del cáncer metastásico al momento del primer diagnóstico de cáncer en alrededor del 5 % al 6 % de los casos. Esto se llama cáncer de mama metastásico de novo. Con mayor frecuencia, el cáncer de mama metastásico se detecta después de un diagnóstico previo de cáncer de mama en estadio temprano.<sup>36,37</sup>

### 3.11.2 Sistema de estadificación TGM

El **TGM (tumor, ganglios, metástasis)** es un sistema alternativo para determinar la estadificación del cáncer que utilizan los investigadores para proporcionar más información acerca del cáncer y su comportamiento. El sistema TGM se basa en tres factores:

1. La categoría T (tamaño) describe el tumor original (primario):
  - **TX** significa que no es posible medir o hallar el tumor.
  - **T0** significa que no hay indicio alguno del tumor primario.
  - **Tis** significa que el cáncer se encuentra "in situ" (el tumor no ha empezado a crecer en el tejido mamario sano).
  - **T1, T2, T3, T4:** estos números se basan en el tamaño del tumor y en que medida ha tomado tejidos mamaros circundantes. Cuanto más alto es el número T, más grande es el tumor o más tejidos mamaros pudo haber tomado.
  
2. La categoría G (afectación de los ganglios linfáticos) indica si el cáncer ha llegado a los ganglios linfáticos cercanos:
  - **GX** significa que no es posible medir o hallar los ganglios linfáticos cercanos.
  - **G0** significa que los ganglios linfáticos cercanos no presentan cáncer.
  - **G1, G2, G3:** estos números se basan en la cantidad de ganglios linfáticos afectados y qué nivel de cáncer presentan. Cuanto más alto es el número G, mayor es el nivel de afectación de los ganglios linfáticos.
  
3. La categoría M (metástasis) indica si hay o no indicios de que el cáncer se ha propagado hacia otras partes del cuerpo.
  - **MX** significa que no es posible medir o hallar metástasis.
  - **M0** significa que no hay metástasis distante.
  - **M1** significa que se ha detectado metástasis distante.<sup>37,38</sup>

### **3.11.3 Vitamina D en cáncer de mama**

Con respecto al cáncer de mama, no solamente se ha visto que la mayor exposición solar previene su aparición, sino que cuanto más precoz es la exposición mayor es la protección.<sup>39</sup> Un estudio mexicano en 1.000 mujeres con cáncer de mama y más de mil controles mostró riesgo oncológico aumentado en mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D <20 ng/dl.<sup>39,40</sup> Un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Lovaina (Bélgica) encontró que déficit de vitamina D se relacionaba con mayor tamaño del tumor maligno de mama; cada decremento de 0.4 ng/ml en los niveles séricos de 25OHD se asociaba a 1 cm de aumento en el tamaño tumoral.<sup>41</sup> Además, los niveles subóptimos de vitamina D se asocian a mayor presencia de factores de peor pronóstico (ausencia de receptores hormonales, por ejemplo) en mujeres portadoras de cáncer de mama.<sup>42</sup>

Se ha demostrado que la deficiencia de la vitamina D promueve el crecimiento de las células malignas en el cáncer de mama, en ratones de laboratorio, lo que sugiere que la vitamina D podría promover el crecimiento del cáncer mediante la alteración en la resorción ósea.<sup>43</sup>

En algunos tipos de cáncer de mama, la 1,25(OH) 2D incrementa la expresión de E-caderinas, las cuales previenen la invasión y metástasis, además tiene un potente actividad antiangiogénica, lo que contribuye a la inhibición de la invasión del tumor. También se ha observado una disminución de la actividad de la matriz de las metaloproteínas, plasminógeno activador del tipo uroquinasa, y plasminógeno activador, los cuales son importantes mediadores de la invasión y metástasis.<sup>44</sup>

### **3.11.4 Estadios de cáncer de mama y niveles de vitamina D**

Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos sobre la relación entre la vitamina D y el cáncer de mama. Un meta-análisis realizado por investigadores de la Universidad de California San Diego y publicada en la revista *Anticancer Research* ha demostrado el efecto protector de altos niveles de vitamina D ante el riesgo de morir de cáncer de mama. Se analizaron 5 estudios científicos que englobaban a 4.443 mujeres de las cuales 471 tenían cáncer de mama. Se



observó que aquellas mujeres cuyos niveles superiores a 30 ng/mL de 25-hidroxicolecalciferol tenían una reducción del 44% en la mortalidad por cáncer de mama en comparación con las que sus valores eran menores de 20 ng/mL. Al parecer, las células cancerosas tienen receptores de vitamina D que activan una proteína que bloquea la división celular. Los autores concluyen la suplementación con vitamina D en dosis seguras para sobrepasar los 30 ng/ml diarios.<sup>45</sup>

La correlación entre los niveles circulantes de vitamina D medidos al momento del diagnóstico y después de la recidiva del cáncer de mama y la mortalidad también se ha demostrado.<sup>46,47</sup> Los niveles más bajos de vitamina D en suero también se han asociado con las etapas más avanzadas del cáncer de mama. Los niveles séricos de vitamina D eran más bajos en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que en aquellos con enfermedad en estadio temprano.<sup>46</sup>

Otro meta-análisis realizado en ese mismo año investigó también sobre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y el cáncer de mama. Se tomaron en cuenta a 579 mujeres con cáncer de mama incidente y 574 controles. 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,  $p < 0,001$ ). En las mujeres premenopáusicas, las concentraciones de 25(OH)D fueron menores en aquellos con alto grado frente a tumores de bajo grado. Los niveles fueron más bajos entre las mujeres con cáncer triple negativo (17.5 ng / ml), diferente de los que tienen luminal.

En los análisis de casos y controles, las mujeres premenopáusicas con concentraciones 25(OH)D encima de la mediana tenían una probabilidad significativamente menor de tener cáncer triple negativo (OR = 0.21, IC del 95% = 0.08 a 0.53) que aquellos con niveles por debajo de la mediana; y cada aumento de 10 ng/ml en las concentraciones séricas de 25(OH)D se asoció con un 64% menos probabilidades de tener cáncer triple negativo (OR = 0.36, 95% CI = desde 0.22 hasta 0.56). Los investigadores concluyeron que el aumento de los niveles séricos de 25OHD se asociaba con un menor riesgo de cáncer de mama, estos resultados podrían justificar la administración de suplementos de vitamina D para

reducir el riesgo de cáncer de mama, particularmente aquellos con pobres características de pronóstico en las mujeres premenopáusicas.<sup>48</sup>

En el 2014 Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP) publicó un estudio realizado en el Arash Women's Hospital, en el cual se medían los niveles de 1,25(OH) D<sub>3</sub> en pacientes con masas benignas y malignas, 672 mujeres fueron incluidas en el estudio, 364 controles y 308 en el grupo de casos. La media de los niveles de vitamina D en el grupo de casos fueron más bajos que en el grupo control (7.7 vs 8.7 ng/ml). En comparación con los sujetos que tenían suficientes niveles de vitamina D el OR para cáncer de mama fue 3 (95% CI 1.11-8.1), 1.79 (95%CI 0.9-3.5), y 0.96 (95% CI 0.3- 2.8) en sujetos con severa, moderada y leve deficiencia de vitamina D. Se tomaron en cuenta las variables, edad, menarquia, paridad, menopausia, lactancia materna e historia familiar de cáncer de mama. El OR en el grupo control con deficiencia grave, leve y moderada de vitamina D en comparación con aquellos con niveles suficientes de vitamina D fue de 0.6 (IC del 95%: 0.3-1.1) 0,6 (IC 95% 0.3-1.1) y 1.7 (95% CI 0.8 a 3.5), respectivamente. El estudio concluyó que la deficiencia severa de vitamina D provoca un aumento de tres veces en el riesgo de cáncer de mama, mientras que este no fue el caso para moderado y deficiencia leve.<sup>49</sup>

### 3.11.5 Factores de Riesgo

- **Exposición Solar:** Se han realizado múltiples estudios que asocian el cáncer de mama y la exposición a la luz. En el 2012 el Ecological Studies of the UVB–Vitamin D–Cancer Hypothesis analizó la relación existente entre la exposición a la luz ultravioleta y la reducción en la incidencia de cáncer de mama y otros tipos, concluyendo que la luz ultravioleta está asociada a la reducción de riesgo de cáncer a través de la producción de vitamina D.<sup>50</sup> En el 2014 se publicó en la revista Clínica de Nutrición un estudio sobre la vitamina D en pacientes con cáncer de mama, en el cual se encontró una relación inversa entre la radiación solar y la mortalidad del cáncer de mama y otros tipos, concluyendo que esta relación se presume está dada por relación con la síntesis dérmica de vitamina D.<sup>51</sup>
- **Dieta y vitamina D:** En un estudio realizado en los Estados Unidos donde el consumo dietético promedio de vitamina D estaban debajo de las concentraciones

de las pautas, esto crea un ambiente que promueve la carcinogénesis e inhibe la apoptosis.<sup>52</sup>

- **Edad y niveles de vitamina D:** La hipovitaminosis en grupos de menor edad ha sido estudiada en población estadounidense, y se ha descrito que su prevalencia en adolescentes y en la población adulta se encuentra comprendida entre un 21 y un 58%, y en la población joven europea en un 40% .<sup>53</sup> Un estudio en el área de Madrid, en población anciana se ha descrito una prevalencia de deficiencia de vitamina D definida por calcidiol sérico inferior a 10 ng/ml del 70% y en mujeres en el período posmenopáusico del 35.3%. En los EE.UU., la prevalencia de calcidiol sérico inferior a 12 ng/ml fue de 75-76% en mujeres en el período posmenopáusico con osteoporosis y del 50-70% si existía una historia de fractura.

Un análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del estudio de los cinco países (Proyecto OPTIFORD), se encontró niveles más bajos de vitamina D en mujeres de edad avanzada que en adolescentes, esto debido a que este último grupo se exponen más tiempo a la luz solar que las mujeres de edad avanzada. Se observa que con la edad se incrementa la concentración sérica de hormona paratiroidea y disminuyen los niveles séricos de 25-(OH)D. Esto puede ser debido a la menor capacidad de síntesis cutánea de vitamina D, al menor tiempo de exposición solar, a la utilización de vestimentas que cubren una mayor área corporal y/o a la actitud hacia la exposición solar (evitar o no exponerse al sol) que tienen las personas de edad avanzada.<sup>54</sup>

- **Estadios de cáncer de mama:** Los niveles bajos de vitamina D se asocian a estadios avanzados del cáncer y sugieren un peor pronóstico de la enfermedad. En el 2015 Thanasitthichai realizó un análisis transversal de los niveles de vitamina D y las características clínico patológicas en 200 casos de cáncer de mama, diagnosticadas durante los años 2011-2012 en el instituto Nacional de Cancerología de Tailandia. La investigación reveló que los niveles bajos de vitamina D se asociaron con estadios avanzados, afectación ganglionar y tumores grandes. Se encontró que el nivel medio de vitamina D fue de  $23.0 \pm 6.61$  ng / ml. Los niveles bajos de vitamina D ( $< 32$  ng/ml) se encontraron significativa y

mayoritariamente en los casos con estadio avanzado de la enfermedad lo que sugiere que los niveles bajos de vitamina D se podrían correlacionar con la progresión y metástasis de cáncer de mama.<sup>55</sup>

- **Menopausia:** En las mujeres, los cambios biológicos y fisiológicos que se producen a partir de la menopausia conllevan un mayor riesgo de problemas de salud. Thanasitthichai en su estudio concluyó que las pacientes postmenopáusicas tuvieron niveles significativamente más bajos que las premenopáusicas.<sup>55</sup>
- **Sobrepeso y niveles de vitamina D:** La obesidad es una enfermedad crónica que está acompañada de alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, con mucha frecuencia es asociada a patología endocrina, cardiovascular y ortopédica. El interés por la vitamina D ha incrementado de forma considerable debido a múltiples estudios que muestran la frecuente insuficiencia de concentraciones séricas de vitamina D. La deficiencia de vitamina D en individuos obesos puede ser causada por: 1) la vitamina D y sus metabolitos, son menos solubles, ocurren grandes almacenamientos de la vitamina D en el tejido adiposo subcutáneo que puede limitar la biodisponibilidad de la misma al reducir su entrada a la circulación y/o 2) Los individuos con obesidad reciben menos exposición al sol debido a su movilidad limitada o por los hábitos al vestir.<sup>56</sup>

Otro estudio descubrió que más de la mitad de los adolescentes obesos que buscan la cirugía de pérdida de peso son deficientes en vitamina D. El 8% tuvo graves deficiencias, y los adolescentes con mayor índice de masa corporal fueron los más propensos a ser deficientes en vitamina D. Menos del 20 % tuvo niveles adecuados de vitamina D. La investigación se correlaciona con estudios previos que muestran una deficiencia de vitamina D en los adultos que buscan la cirugía bariátrica para reducción de peso.<sup>57</sup>

## 4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.

### 4.1 Tipo y diseño de la investigación

Cuantitativo no experimental de casos y controles.

### 4.2 Unidad de análisis

- **Unidad Primaria de Muestreo:**

Pacientes femeninas que asistieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la primera cirugía de mujeres de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios y que hayan firmado el consentimiento informado para participar en la investigación.

- **Unidad de Análisis:**

Niveles de vitamina D y factores de riesgo para casos y controles.

- **Unidad de Información:**

Pacientes femeninas que asistieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la primera cirugía de mujeres de la consulta externa y sus respectivos registros clínicos.

### 4.3 Población y muestras

#### 4.3.1 Población Objetivo:

La población a estudio correspondió a las pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama que asistieron a la clínica de tumores y cáncer de mama de la primera cirugía de mujeres de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de marzo - abril del 2016. Por cada caso se estudió a 2 controles que acudieron a dicha clínica pero con diagnóstico diferente a cáncer.

#### 4.3.2 Marco de muestreo:

Se tomó en cuenta a las pacientes agendadas en el libro de citas de la clínica de tumores y cáncer de mama de la primera cirugía de mujeres de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios durante los meses en los cuales se realizó la investigación.

### 4.3.3 Tamaño y selección de la muestra:

Debido a que se realizó un estudio de casos y controles con el fin de determinar si existe relación entre los niveles de vitamina D en pacientes femeninas con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama; para la toma de muestra, se necesitó conocer la probabilidad de exposición entre los controles  $p_2$  el cual fue de 15.3% previendo un OR asociado al factor de estudio de 3. Para conocer la frecuencia de la exposición entre los casos se aplicó la fórmula:

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1 - p_2) + wp_2}$$

Donde  $p_1 = 0.25$  con estos datos y una confiabilidad del 95% con una potencia estadística del 80% se aplicó la fórmula de N Fleiss para estudios de casos y controles con cantidad no equilibrada donde:

$$=N_{fleiss} = \frac{(z(1-\frac{\alpha}{2})\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z(1-\beta)\sqrt{cp_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)})^2}{c(p_1-p_2)^2}$$

N Fleiss = 52 casos y 104 controles

Por consiguiente se necesitó evaluar los niveles de vitamina D en 52 mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y 104 pacientes con diagnóstico diferente que acudan a la clínica de tumores y cáncer de mama de la primera cirugía de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

### 4.3.4 Métodos y técnicas de muestreo:

El esquema de muestreo adoptado para la encuesta fue el método no probabilístico, de tipo por cuotas. A continuación se mencionan las características principales de estos tipos de muestreo

- **No probabilístico**

Es un estudio no probabilístico ya que los sujetos a estudio fueron seleccionados en función de su accesibilidad respecto a la asistencia a su cita ya programada.

- **De tipo Por Cuotas:**

Ya que se asienta sobre la base de un buen conocimiento de los estratos de la población, y /o de los individuos más representativos o adecuados para los fines de la investigación. Mantiene por tanto semejanzas con el muestreo aleatorio estratificado, pero no tiene el carácter de aleatoriedad de aquel.

#### **4.4 Selección de los sujetos a estudios**

##### **4.4.1 Definición de casos:**

Personas de sexo femenino entre 25 y 70 años de edad, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y tengan documentado el primer examen de vitamina D realizado en Laboclip y en las pacientes que no contaban con dicho examen se procedió a extraer la muestra sanguínea para su posterior análisis, además de no haber sido suplementadas previamente y sin antecedente de síndromes de malabsorción de grasa; enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, cirugía de derivación intestinal o con diagnóstico de enfermedades inmunes asociadas y que acudieron a cita en la clínica de tumores y cáncer de mama en la consulta externa del Hospital San Juan de Dios en los meses de marzo - abril del año 2016 y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

##### **4.4.2 Definición de controles:**

Personas de sexo femenino entre 25 y 70 años de edad, con resultados de biopsia negativos, sin suplementación con Vitamina D, sin antecedentes de síndromes de malabsorción de grasa: enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, cirugía de derivación intestinal o con diagnóstico de enfermedades inmunes asociadas y acudan a cita en la clínica de tumores y cáncer de mama en la consulta externa del Hospital San Juan de Dios en los meses de marzo - abril del año 2016 y acepten participar voluntariamente en el estudio.

#### 4.5 Medición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
<b>Vitamina D</b>	Vitamina liposoluble considerada una hormona sintetizada en la piel a través de exposición solar.	Según la guía de los valores séricos de la *Endocrine Society, clasifica las concentraciones séricas de vitamina D: <20ng/ml insuficiente; 21-29ng/ml, déficit relativo; ≥30 a 100ng/ml, suficiente; >100ng/ml exceso; >150ng/ml tóxico. <sup>58</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	<30ng/ml ≥ 30ng/ml
<b>Edad</b>	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. <sup>59</sup>	Dato de edad en años anotado en el registro clínico.	Cuantitativa discreta.	Razón	Años
<b>Índice de masa corporal</b>	Indicador para valorar el estado nutricional, resulta de dividir el peso corporal en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros. <sup>60, 61</sup>	Se clasifica según la guía de la Organización Mundial de la Salud para el índice de masa corporal, que indica <25 de IMC no es sobrepeso y ≥ 25 de IMC sí hay sobrepeso. <sup>60, 61</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Con Sobrepeso Sin Sobrepeso

\*Sociedad de endocrinología Estados Unidos



<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Criterios de clasificación</b>
<b>Estadio de cáncer de mama</b>	El estadio se refiere a la extensión del cáncer.	Dato obtenido de resultados de pruebas de mamografía, ultrasonido mamario, biopsia de aspirado con aguja fina y biopsia quirúrgica. <sup>62, 63</sup>	Cualitativa politómica	Ordinal	Estadio 0 Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC Estadio IV
<b>Fototipo</b>	Capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace. Conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, y cómo y en qué grado lo hace. <sup>64</sup>	Según la clasificación del foto tipo cutáneo de Fitzpatrick el cual se basa en las características fotosensibles de la piel frente a la luz solar. <sup>64</sup>	Cualitativa, politómica	Nominal	Foto tipo I Foto tipo II Foto tipo III Foto tipo IV Foto tipo V Foto tipo VI

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
<b>Alimentos con vitamina D</b>	Alimentos con contenido de vitamina D, que representan una fuente exógena de ésta. <sup>65</sup>	La *IOM, indica que una persona debe ingerir por medio de alimentos principalmente de origen animal, 600 UI/ml, que representa 10 % del requerimiento de vitamina D diaria. Se medirá un estimado del aporte vitamínico de cada persona incluida en esta investigación ingiere durante al menos una semana, según el alimento y su aporte vitamínico total ingerido durante esa semana. <sup>65, 66</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Menopausia</b>	Cese fisiológico de la menstruación debido a la disminución de la función ovárica. <sup>67</sup>	Según **OMS la menopausia se define como el cese de la menstruación durante un periodo no menor de 12 meses, en mujeres mayores de 45 años. <sup>67</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Tiempo de exposición a luz solar</b>	Tiempo durante el cual los rayos UV de la luz solar inciden sobre la piel descubierta. <sup>67</sup>	The Institute of Medicine recomienda un mínimo de 15 minutos a un máximo de 30 minutos de exposición a la luz solar para sintetizar la cantidad necesaria de vitamina D, diaria. <sup>67</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	<30 minutos >30 minutos

\*Institute of medicine (Estados Unidos y Canadá). \*\*Organización Mundial de la Salud

## **4.6 Técnicas, procesos e instrumentos utilizados en la recolección de datos**

### **4.6.1 Técnicas de recolección de datos**

#### **4.6.1.1 Técnica medición del fototipo:**

El fototipo es la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, cómo y en qué grado lo hace. Cuanto más baja sea esta capacidad, menos se contrarrestarán los efectos de la radiación solar en la piel. Se evaluó el fototipo mediante la escala de Fitzpatrick el cual es un test que evalúa el fototipo cutáneo, dicho test se evaluó por los investigadores previa estandarización.

#### **4.6.1.2 Técnica de recolección y medición de niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D (vitamina D) por el método de tecnología electro quimioluminiscencia (ECLIA)**

- Se tomaron muestras de sangre a pacientes que asisten a la Clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del hospital General San Juan de Dios.
- Previa asepsia y antisepsia del área de punción de extracción de sangre.
- Se extrajeron de 3 a 4 centímetros de muestra sangre venosa para realización de prueba serológica con jeringa de 5 centímetros.
- Se colocó la muestra en tubo de ensayo sin anticoagulante, debidamente rotulado y etiquetado con los datos de la paciente.
- Se almacenaron las muestras en termos herméticos para su transporte al laboratorio "Laboclip" para su posterior procesamiento.
- La toma de muestra se llevó a cabo los días miércoles y viernes de 8:00 am a 12:00 pm.

#### **4.6.1.3 Técnica de medición de indicador del estado nutricional**

El IMC es un indicador utilizado para valoración del estado nutricional, dicho resultado se obtuvo de dividir el peso corporal en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (mts)}^2$ .

Medición de Peso:

- Se utilizó una balanza mecánica marca “DETECTO” serie D1130
- Se pidió a la paciente que se coloque descalza, de pie sobre la báscula con el menor número de prendas posible.
- El instrumento fue calibrado con antelación de cada toma de peso para evitar errores en la medición.

Medición de talla:

- Se utilizó un tallímetro proporcionado por el grupo investigador.
- Se pidió a las pacientes que se ubicaran descalzas, con los talones, glúteos, espalda y región occipital en contacto con la superficie vertical del tallímetro.
- El registro de la medición se tomó en centímetros, la distancia medida es desde el suelo hacia el vértex.

#### **4.6.2. Procesos**

- Se asistió a la clínica de tumores y cáncer de mama de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, los días miércoles y viernes de 8:00 am a 12:00 pm.
- Se procedió a clasificar en dos grupos a las pacientes que acudieron con diagnóstico de cáncer de mama (catalogadas en el grupo de casos), y las pacientes que acudieron con otros diagnósticos (grupo control).
- Se explicó el objetivo de la investigación y como fueron seleccionadas. Las pacientes que estuvieron de acuerdo con su participación en dicho estudio se les proporcionó un consentimiento informado, el cual firmaron.
- A las pacientes del grupo de casos se procedió a la revisión de su expediente clínico para verificación de diagnóstico, estadio de cáncer de mama y toma del registro del primer laboratorio de niveles de vitamina D realizado en laboratorio “Laboclip”. En caso de no contar con este dato se extrajo la muestra, para su debido procesamiento.
- A las pacientes del grupo control se les tomó la muestra para el debido procesamiento en laboratorio “Laboclip”.

- En ambos grupos se realizó una encuesta, la cual fue elaborada previamente por los investigadores.
- Las muestras fueron trasladadas en termos herméticos para su debido procesamiento al Laboratorio Popular “Laboclip”
- Los resultados fueron reclamados por los investigadores para la utilización de los datos en la investigación. Después fueron entregados de forma individual a las pacientes.

#### **4.6.3 Instrumentos de medición**

Se utilizó un instrumento de recolección de datos (encuesta) elaborado para efecto de la investigación, que cuenta con determinado número de preguntas cerradas y respuestas únicas de los cuales se obtuvo información precisa para el análisis. Dicho instrumento cuenta con la confiabilidad, validez y objetividad requeridas para la investigación.

#### **4.6.4 Hipótesis**

1. Ho: No existe asociación entre niveles  $< 30$  ng/ml de vitamina D y cáncer de mama.

Hi: Existe asociación entre niveles  $< 30$  ng/ml de vitamina D y cáncer de Mama.

2. Ho: No existe asociación entre niveles  $< 20$  ng/ml de vitamina D y cáncer de mama en pacientes con niveles subóptimos de vitamina D.

Hi: existe asociación entre niveles  $< 20$  ng/ml de vitamina D y cáncer de mama en pacientes con niveles subóptimos de vitamina D.

3. Ho: No existe relación entre el estadio de cáncer de mama y niveles séricos de Vitamina D.

Hi: existe relación entre el estadio de cáncer de mama y niveles séricos de vitamina D.

#### 4.7 Procesamiento y análisis de datos

Se creó una base de datos por medio del programa de computación Microsoft office Excel 2010, donde se tabularon los resultados obtenidos del instrumento de recolección de datos, además se crearon cuadros y gráficas, que facilitaron la interpretación y análisis de la información obtenida de la investigación.

Las variables identificadas	Variable independiente	Las variables que se cruzaron
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Edad</li> <li>✓ IMC</li> <li>✓ Estadio del cáncer</li> <li>✓ Alimentos ricos en vitamina D</li> <li>✓ Vitamina D</li> <li>✓ Tiempo de exposición solar.</li> <li>✓ Fototipo.</li> <li>✓ Menopausia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vitamina D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Edad</li> <li>✓ IMC</li> <li>✓ Estadio del cáncer</li> <li>✓ Alimentos ricos en vitamina D</li> <li>✓ Horas de exposición al sol</li> <li>✓ Fototipo</li> <li>✓ Menopausia.</li> </ul>

**TABLA 4.1  
CASOS Y CONTROLES**

Vitamina D.	Casos (pacientes con CA de mama)	Controles (pacientes sin CA de mama)	TOTAL
Insuficiencia	A	B	$F1=(A+B)$
Valor normal	C	D	$F2=(C+D)$
TOTAL	$C1=(A+C)$	$C2=(B+D)$	N

Celda a: Mujeres con Cáncer de mama e insuficiencia de vitamina D.

Celda b: Mujeres sin Cáncer de mama e insuficiencia de vitamina D.

Celda c: Mujeres con cáncer de mama y valor normal de vitamina D.

Celda d: Mujeres sin cáncer de mama y con valor normal de vitamina D.

C1: Total de mujeres con cáncer de mama.

C2: Total de mujeres sin cáncer de mama.

F1: Total de mujeres con insuficiencia de vitamina D

F2: Total de mujeres con valores normales de vitamina D.

Los resultados obtenidos de la medición de niveles de vitamina D en sangre fueron analizados mediante medidas estadísticas, dentro de las cuales se utilizaron:

- Para las variables cuantitativas:

Medidas de tendencia central y de dispersión.

- Para variables cualitativas :

Se usaron porcentajes y proporciones, para asociación estadística de variables se usaron tablas de 2 x 2 (ver tabla No. 1). Además la prueba de ji cuadrado con un grado de libertad, debido a que se utilizaron los cuadros con dos filas y dos columnas, la fórmula para calcular los grados de libertad es: (No filas-1) por (No de columnas -1).

Además se correlacionaron los datos obtenidos de la población estudiada, separándolos por grupo: casos y controles, se compararon los resultados obtenidos en mujeres que padecen cáncer y mujeres que no han sido diagnosticadas con cáncer. También se correlacionaron las variables con relación para desarrollar el déficit de vitamina D y se vió su asociación con cáncer de mama. Se calculó razón de momios u odds ratio para evaluar la fuerza de asociación entre variables e intervalos de confianza al 95% para cada estimador. Por medio de la siguiente fórmula:

$$RM= \frac{A \times D}{B \times C}$$

Esto se interpretó de la siguiente forma: si la RM es mayor de uno, la exposición se encuentra asociada positivamente con el evento, lo que quiere decir que la exposición aumenta la posibilidad de desarrollar dicho evento.

Además se correlacionaron los datos obtenidos de la población estudiada. Separándolos por grupo: casos y controles, se compararon los resultados obtenidos en mujeres que padecen cáncer y mujeres que no han sido diagnosticadas con cáncer.

## **4.8 Límites de la investigación**

### **4.8.1 Obstáculos**

Entre las limitaciones de esta investigación se encontraron: alza en los precios estimados, debidos al transporte de las muestras hacia el laboratorio (Laboclip), falta de aceptación de algunas pacientes para la participación en el estudio.

### **4.8.2 Alcances**

Se determinaron los niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y se correlacionaron los resultados en pacientes que no padecen cáncer de mama en los pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, esto mediante una investigación de casos y controles, realizada en los meses de marzo - abril del 2016.

Dicha investigación se basó en una detallada revisión bibliográfica de artículos científicos de publicaciones recientes. Se elaboró un estudio en el cual se incluyó a las pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama versus pacientes sin dicho diagnóstico, que acudieron a la consulta externa del hospital General San Juan de Dios según la metodología planteada.

Con los resultados obtenidos se pretende dar un aporte de información científica, ya que se cuenta con pocos datos estadísticos sobre la relación de vitamina D y cáncer de mama en Guatemala. Se busca crear conciencia sobre la importancia de la vitamina D, en pacientes que han sido diagnosticadas con cáncer de mama y como profilaxis en pacientes sin cáncer de mama o como coadyuvante en el tratamiento.



#### **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

La ética es fundamental en la investigación en salud, particularmente cuando se desarrolla en seres humanos. Al desarrollar este aspecto, es necesario velar para que se cumplan los principios éticos universales, aplicar las categorías de riesgo y el consentimiento informado acorde a la investigación.

Cada una de las pacientes femeninas, previo a participar en el estudio, firmaron un consentimiento informado, se procedió a dar la información respecto a los objetivos del estudio y se explicó de manera detallada el contenido del instrumento de recolección de datos y la manera de cómo se guardara la privacidad de cada persona al no publicar la información personal así como los resultados obtenidos; además se explicó el objetivo y el beneficio de la extracción sanguínea de 5 centímetros cúbicos, la cual está catalogada como categoría II (riesgo mínimo), y que los resultados luego de ser analizados y procesados en el Laboratorio clínico popular serán entregados individualmente a cada paciente participante en la investigación.

Para la presente investigación se contó con la aprobación del comité de ética del Hospital General San Juan de Dios.



## 5. RESULTADOS

A continuación se presentan los datos e interpretación de los resultados de la investigación de casos y controles sobre Niveles de Vitamina D en cáncer de mama. Estos resultados se presentan ordenados con base en la secuencia de los objetivos planteados de la siguiente manera:

**Tabla 5.1**  
**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, marzo - abril 2016.**

Características Generales	Deficiencia (<20)		Insuficiencia (20-30)		Suficiencia (>30)	
	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>Menopausia</b>						
Si	21 (84)	20 (40)	19 (76)	23 (47.92)	-	2(33.33)
No	4 (16)	30 (60)	6 (24)	25 (52.08)	2(100)	4(66.67)
<b>Sobrepeso (IMC &gt;25)</b>						
Si	10 (40)	26 (52)	15 (60)	27 (56.25)	2(100)	5(83.33)
No	15 (60)	24 (48)	10 (40)	21 (43.75)	-	1(16.67)
<b>Exposición Solar (&gt;30 min)</b>						
Si	11 (44)	18 (36)	10 (40)	27 (56.25)		
No	14 (56)	32 (64)	15 (60)	21 (43.75)		
<b>Fototipo</b>						
III	11 (44)	13 (26)	7 (28)	12 (25)	1(50)	-
IV	14 (56)	35 (70)	18 (72)	36 (75)	1(50)	6(100)
V	-	2 (4)	-	-	-	-
<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)		-			
<b>Alimentación</b>						
Si	-	-	-	-	1(50)	-
No	25(100)	50(100)	25(100)	48(100)	1(50)	6(100)

Casos n= 52; controles n= 104

Se tomó una muestra la cual estuvo conformada por 156 pacientes de los cuales 52 casos y 104 controles. De estos, 20 pacientes ya contaban con resultados de niveles de 25OHD del laboratorio Clínico Popular LABOCLIP por lo que a estos pacientes no se les extrajo muestra ya que se tomó en cuenta dicho resultado. Para la presentación de resultados se decidió dividir a la población 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 (<20 ng/ml) e insuficiencia (20-29.9 ng/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); sin embargo, únicamente 8 pacientes presentaron niveles por arriba de 30ng/ml, por lo que se decidió tomar la población con valores menores de 30ng/ml y como nuevo punto de corte 20 ng/ml. Se hace mención que no se encontraron pacientes con riesgo de toxicidad y solo un paciente cumplió los requerimientos necesarios de alimentación.

**Tabla 5.2**  
**Medidas de tendencia central de niveles séricos de 25OHD en casos y controles 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, marzo - abril 2016.**

	Frecuencia	Media	Desv Std	Valor Min	Q1	Mediana	Q3	Valor Max	Moda
<b>Casos</b>	52	20.66 ±	5.17	6.94	17.015	20.195	24.805	33.86	16
<b>Controles</b>	104	19.71 ±	5.90	5.59	15.995	20.255	23.505	36	17.06
t de student = 0.951.								gl 154	P <sup>2</sup> .343

Para los niveles de vitamina D no se encontró diferencia significativa entre los niveles de 25OHD en casos y controles, con una diferencia de medias de 0.94 ng/ml.

**Tabla 5.3**

**Clasificación de niveles de 25OHD en casos y controles 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, marzo - abril 2016.**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
<b>Clasificación de Vit. D</b>	<b>f (%)</b>	<b>f (%)</b>
Suficiencia (>30ng/ml)	2(3.85)	6(5.77)
Insuficiencia (20 - 29.9ng/ml)	25(48.08)	48(46.15)
Deficiencia (<20ng/ml)	25(48.08)	50(48.08)
<b>Total</b>	<b>52 (100)</b>	<b>104 (100)</b>

No se encontraron pacientes en el rango de toxicidad (>150 ng/ml)  
Chi no probabilístico por no cumplir con criterios de Test.

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.

**TABLA 5.4**

**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, marzo - abril 2016.**

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

<sup>1</sup> OR crudo

<sup>2</sup> valoración estadística, N= no significativo

<sup>3</sup> Niveles subóptimos, deficiencia, insuficiencia.

No se logró determinar asociación en el presente estudio entre niveles subóptimos de vitamina D y cáncer de mama, de igual manera en los pacientes con niveles subóptimos no se estableció asociación entre deficiencia de vitamina D y cáncer de mama.

**TABLA 5.5**

**Riesgo de cáncer de mama asociado a deficiencia de 25OHD utilizando variables de sobrepeso, exposición solar y menopausia 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, marzo - abril 2016.**

		Ca de mama			P. Asociación		
		OR	IC	VE	OR <sup>1</sup>	IC	VE <sup>2</sup>
Deficiencia	Sobrepeso	0.69	0.26-1.82	N	0.94	0.48-1.87	N
	Sin Sobrepeso	1.31	0.47-3.54	N			
Deficiencia	ES <30 min	0.61	0.24-1.53	N	0.94	0.48-1.86	N
	>30 min	1.65	0.58-4.68	N			
Deficiencia	Menopausia	1.27	0.54-3.01	N	1	0.48-2.06	N
	Sin menopausia	0.55	0.14-2.19	N			

<sup>1</sup> OR obtenido del test de Mantel y Hansel

<sup>2</sup> valoración estadística, N= no significativo

Al analizar, las variables sobrepeso, exposición solar y menopausia como variable de confusión se determinó que no existe asociación entre deficiencia y cáncer de mama en los pacientes que presentaron niveles subóptimos de 25OHD.

**Tabla 5.6**

**Media de 25OHD por factores de riesgo en casos y controles 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, marzo - abril 2016.**

	Casos			Controles		
	f (%)	Media (ng/ml)	p <sup>1</sup>	f (%)	Media (ng/ml)	p <sup>1</sup>
<b>Edad (años)</b>			0.865			0.705
<b>25-35</b>	5 (9.62)	21.06		33 (31.73)	19.64	
<b>36-45</b>	12 (23.08)	19.18		24 (23.08)	19.44	
<b>46-55</b>	17 (32.69)	20.77		24 (23.08)	18.87	
<b>56-65</b>	9 (17.31)	20.83		13 (12.50)	21.82	
<b>66-70</b>	9 (17.31)	22.01		10 (9.62)	19.88	
	f (%)	Media (ng/ml)	p <sup>1</sup>	f (%)	Media (ng/ml)	p <sup>1</sup>
<b>Fototipo</b>			.41			.833
<b>III</b>	19 (36.54)	18.54		25 (24.04)	19.68	
<b>IV</b>	33 (63.46)	21.87		77 (74.04)	19.79	
<b>V</b>	0 (0)	--		2 (1.92)	17.21	
	f (%)	Media (ng/ml)	p <sup>1</sup>			
<b>Estadios</b>			.034			
<b>I</b>	5 (9.6)	23.97				
<b>II</b>	17 (32.69)	22.51				
<b>III</b>	27 (51.92)	19.61				
<b>IV</b>	3 (5.77)	14.07				

<sup>1</sup> el valor de p fue derivado del test de ANOVA.

En lo que concierne a la naturaleza de la distribución de las variables edad, fototipo y estadios de cáncer de mama se utilizó ANOVA para observar la variabilidad de niveles de vitamina 25OHD entre categorías.

En la variable edad de los casos se observó una mayor concentración de 25OHD en el rango de 66-70, 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.

Es de señalar que en la muestra estudiada no se observó fototipo I y II. En contraposición, el fototipo IV presentó una mayor concentración de 25OHD en casos y controles, siendo estos no estadísticamente significativos.

En base a nuestro último 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 poder 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.



## 6. DISCUSIÓN

La importancia de la vitamina D en la salud 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 respectivamente. Se ha evidenciado que el  $1\alpha,25$  (OH) $_2$ D $_3$  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, antiproliferativos y antimetastásicos en las células.<sup>20, 21</sup>

En la presente investigación solo un 5.12% de la muestra obtuvo resultados por encima de 30 ng/ml que se consideran normales, en comparación con el 94.87% que presentaron 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 reportó niveles deficientes de vitamina D entre 20% y 40% respectivamente.<sup>12</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>19, 20</sup>

En lo que concierne a los requerimientos alimenticios de la 25OHD la IOM establece como ingesta óptima para un adulto 600 UI diarias, lo que son 4200 UI a la semana. De los 156 pacientes estudiados en la investigación a los cuales se les interrogó sobre el consumo alimenticio 7 días previos a la realización de la encuesta, únicamente un paciente cumplió con estos requerimientos ubicando a este en el grupo de casos por lo que no se pudo medir una fuerza de asociación. En este contexto al ser considerado Guatemala un país en vías de desarrollo donde la mayoría de la población tiene un nivel de educación y económico bajo, difícilmente pueden acceder a los alimentos que aportan mayor concentración de 25OHD<sup>17</sup>.

En relación a los niveles de 25OHD no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en casos y controles con una media de 20.18ng/ml, por lo que el mayor porcentaje de pacientes resultaron con niveles subóptimos de 25OHD. Al ser nuestra

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>12</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 bajos que los controles (media ajustada, 22.8 frente a 26.2 ng / ml).<sup>59</sup>

Un estudio realizado por Garland et al reporta que las mujeres con un nivel de 25OHD de 52 ng/mL experimentaron un riesgo de 50% más bajo de desarrollar cáncer de mama comparadas con mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D menores a 13 ng/mL (32.5 nmol/L).<sup>59</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<sup>60</sup> (95% CI 1.11-8.1) 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. A diferencia de los resultados mencionados nuestra investigación demuestra que no hay asociación entre deficiencia y cáncer de mama por lo que se incluye una variable de confusión que pudiese interferir con estos resultado siendo estos; sobrepeso, menopausia y exposición solar, reflejando la diferencia entre fuerzas de asociación entre la tabla global de la estratificada por lo que se discutirán datos por estratos en cada variable. Por otra parte no se encontró asociación estadísticamente significativa entre niveles subóptimos de 25OHD y cáncer de mama, resultado que fue igual para deficiencia.

Los pacientes incluidos en esta investigación cuentan con datos 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>16, 19</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>59</sup> lo que justificaría la necesidad de implementar tamizaje para identificar deficiencias a dichas pacientes e iniciar profilaxis con suplementos en los casos.

En el contexto de edad y su nivel de 25OHD, se distribuyó a los pacientes por rangos de edad donde la media para casos fue de 51.4 años y para controles fue 43.7 años. De estos se esperaba que la tendencia fuese que a mayor rango de edad menores niveles de 25OHD. <sup>60, 65</sup> Sin embargo se observó que no ocurre dicha tendencia, puesto que el rango de edad donde se muestran mayores niveles de 25 OHD fue en 66-70 años en casos y 56-65 en controles, esto demuestra una relación proporcional a la edad estadísticamente no significativa, lo que contradice múltiples estudios realizados donde se ha encontrado una asociación entre los niveles de vitamina D y la edad. <sup>60, 65</sup> En un análisis comparativo realizado en España acerca del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de las participantes españolas se encontró que los niveles más bajos de vitamina D se encontraron en mujeres de edad avanzada, esto puede ser debido a la menor capacidad de síntesis cutánea de vitamina D, al menor tiempo de exposición solar, a la utilización de vestimentas que cubren una mayor área corporal y/o a la actitud hacia la exposición solar (evitar o no ponerse al sol) que tienen las personas de mayor edad. <sup>65</sup>

Al considerar el fototipo y su importancia en la absorción de vitamina D se les realizó a los pacientes el test de Fitzpatrick para conocer su fototipo. Se esperaba que en aquellos pacientes con fototipos I y II los niveles de vitamina D fuesen más altos debido a la mayor absorción de vitamina D por la poca melanina producida, mientras que los fototipos III, IV, V y VI, se esperaba que tuvieran niveles de vitamina D menores, por la misma razón. <sup>76</sup> En nuestra investigación los fototipos encontrados fueron III, IV y V; sin embargo y contrario a lo que la literatura nos indica el fototipo que mayores niveles de 25OHD presentó fue el fototipo IV con 21.8 ng/ml en casos y 18.54ng/ml para controles, mientras que el fototipo III tuvo 18.54 ng/ml y 19.79 ng/ml respectivamente, por lo que se puede aducir que no hay una tendencia esperada entre el fototipo y tener deficiencia e insuficiencia de vitamina D.

Por otra parte uno de los objetivos principales 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>57</sup> En Estados Unidos de Norteamérica por Song Yao, et al.<sup>59</sup>, siendo el estudio más reciente el realizado en el año 2015 por Thanasitthichai et al.<sup>66</sup>

## 7. CONCLUSIONES

1. De los casos estudiados 9 de cada 10 presentan niveles subóptimos de 25OHD; deficiencia (48.08%), insuficiencia (48.08%), suficiencia (3.85%), riesgo de toxicidad (0%), con una media de 20.65 ng/ml.
2. De los controles estudiados 9 de cada 10 presentan niveles subóptimos de 25OHD; deficiencia (48.08%), insuficiencia (46.15%), suficiencia (5.77%), riesgo de toxicidad (0%), con una media de 19.71 ng/ml.
3. De los casos estudiados, estos presentan 1.5 veces más riesgo de padecer cáncer de mama al presentar niveles subóptimos de 25OHD, aunque no es estadísticamente significativo.
4. No hay asociación entre los factores de riesgo (menopausia, sobrepeso, exposición solar, edad, alimentación, fototipo) y cáncer de mama.
5. Existe una tendencia inversamente proporcional entre niveles séricos de 25 OHD y cáncer de mama, lo que indica que a mayor severidad de la patología el nivel sérico de 25 OHD disminuye.



## **8. RECOMENDACIONES**

### **1. Al Hospital General San Juan de Dios:**

- Establecer un protocolo y velar por el cumplimiento de tamizaje de niveles de vitamina D en pacientes con factores de riesgo asociados a cáncer de mama.
- Al médico se le recomienda dar amplio plan educacional sobre los beneficios que se derivan de la vitamina D, haciendo énfasis en el factor protector que es la exposición solar y dieta, por medio de la cual se obtiene la vitamina D.

### **2. A Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala:**

- Proyectar nuevos estudios epidemiológicos que aporten mayor conocimiento de la relación entre el cáncer de mama y este micronutriente.

### **3. A pacientes y familiares:**

- Adoptar como parte de la alimentación básica del grupo familiar los alimentos que aportan o la suplementación de vitamina D, asociando lo anterior a la exposición diaria por lo menos durante 30 minutos a la luz solar para mantener un nivel suficiente de esta vitamina tan importante para la salud.
- Mantener la comunicación con su médico para que a través de seguimientos rutinarios de los niveles de este micronutriente se pueda tratar o prevenir esta deficiencia.





## **9. APORTES**

Es un estudio novedoso, debido a que no se ha estudiado la vitamina D en paciente con cáncer de mama, dicha investigación aporta conocimientos sobre los niveles séricos de vitamina D tanto en pacientes con cáncer de mama como en pacientes control.

### **Al Hospital General San Juan de Dios:**

Con los resultados obtenidos en este centro asistencial se evidencia una tendencia a mantener niveles insuficientes de vitamina D, tanto en pacientes control como en pacientes con cáncer de mama, pero aún más bajos en la población con diagnóstico de cáncer, por lo que se hace necesario implementar vitamina D como parte del tratamiento coadyuvante en estos pacientes.

### **A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC):**

Este estudio proporciona una innovadora y completa base de datos, identificando los diferentes factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D. Por consiguiente la base de datos también puede ser recomendada posteriormente como base para plantear nuevas interrogantes relacionadas con la vitamina D y realizar estudios posteriores.

### **A pacientes que participan en la investigación (casos y controles):**

Se informó a los participantes de este estudio los resultados obtenidos de las pruebas realizadas, en forma impresa e individual, en los cuales se detalló el nivel de vitamina D obtenido, así mismo se brindó plan educacional sobre los alimentos ricos en este micronutriente y la adecuada exposición al sol, para que el paciente participante tenga conocimiento de cómo ayudarse a sí mismo y aumentar el nivel de vitamina D, mejorando así su estilo de vida y a su vez previniendo comorbilidades que afectan su salud.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Clín 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\\_vitamina\\_C.pdf](https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit_vitamina_C.pdf)
3. Thomas L. Bioquímica de la vitamina D [Blog en línea]. España: Thomas Liji. Ene 2016 [citado 13 Feb 2016]. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry-(Spanish).aspx).
4. Emo B, Araújo L. Funciones plenamente reconocidas de nutrientes vitamina D. [en línea]. Brasil: ILSI; 2011 [citado 11 Feb 2016]; (Serie de publicaciones ILSI Brasil:funciones plenamente reconocidas de nutrientes). Disponible en: [http://ilsi.org/wp-content/uploads/2016/05/artigo\\_vitamina\\_D\\_espanhol-FINAL.pdf](http://ilsi.org/wp-content/uploads/2016/05/artigo_vitamina_D_espanhol-FINAL.pdf)
5. Zuluaga N, Alfaro J, González V , Jiménez K, Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. Medicina y Laboratorio [en línea]. 2011 [citado 12 Feb 2016]; 17(5-6): 211-246. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6b.pdf>
6. Chasman K, Dowling K, Skrabáková Z, González-Gross M, Valtueña J, Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr [en línea]. 2016 [citado 12 Feb 2016]; 103 (1): 957-958. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/early/2016/02/10/ajcn.115.120873>
7. Querales M, Cruces M, Rojas S, Sánchez L. Déficit de vitamina D: Factores de riesgo de síndrome metabólico. Rev med Chile [en línea]. 2010 [citado 13 Feb 2016]; 138 (1): 1312-1318. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2017.pdf>
8. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ [en línea]. 2010 Ene 11 [citado 15 Feb 2016]; 340:b5664. 142-147. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064851>
9. Jacobs E, Thomson C, Flatt S, Al-Delaimy W, Hibler E, Jones A, et al. Vitamin D and breast cancer recurrence in the women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. Am J Clin Nutr [en línea]. 2011 [citado 17 Feb 2016]; 93 (1): 108-117. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/93/1/108.short>
10. Marazuela M. Deficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. 2011 [citado 17 Feb 2016]; 52 (5): 425-433. Disponible en: [https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit\\_vitamina\\_C.pdf](https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/deficit_vitamina_C.pdf).

11. Cabezuelo G, Vidal S, Abeledo A. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. *An Pediatr* [en línea]. 2007 Mayo [citado 18 Feb 2016]; 66 (5): 491-495 Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/niveles-25-hidroxivitamina-d-lactantes-relacion/articulo/13102514/>.
12. Verhave G, Siegert C. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* [en línea]. 2011 Mar [citado 18 Feb 2016]; 68 (3): 113-117. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jan\\_Luitse/publication/42389692\\_Reduction\\_of\\_the\\_door-toneedle\\_time\\_for\\_administration\\_of\\_antibiotics\\_in\\_patients\\_with\\_a\\_severe\\_infection\\_a\\_tailored\\_intervention\\_project/links/0912f5090c37314fe700000.pdf#page=15](https://www.researchgate.net/profile/Jan_Luitse/publication/42389692_Reduction_of_the_door-toneedle_time_for_administration_of_antibiotics_in_patients_with_a_severe_infection_a_tailored_intervention_project/links/0912f5090c37314fe700000.pdf#page=15).
13. Sanchez A. Vitamina D: actualización. *Rev med Rosario* [en línea]. 2010 [citado 17 Feb 2016] ; 76 (1): 70-87. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/c1368eSanchez%20Vitamina%20D%20Actualizaci%C3%B3n%20RMR%202010.pdf>.
14. Clebowski R, Johnson K, Kooperberg C, Pattinger M, Wactawski J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *JNCI* [en línea]. 2012 [citado 18 Feb 2016]; 100 (22): 1581-1591. Disponible en: <https://jnci.oxfordjournals.org/content/100/22/1581.full>.
15. Guyton M, Arthur C. *Tratado de fisiología médica*. 11 ed. Barcelona, España: Elsevier: 2006.
16. Morris H. Estatus de vitamina D: opinión actual sobre los niveles críticos para la homeostasis plasmática de calcio y hueso mineral. *eJIFCC* [en línea]. 2011 [citado 16 Feb 2016]; CFIA239 Disponible en: <http://www.ifcc.org/media/216059/Estatus%20de%20Vitamina%20D.pdf>
17. Gómez R. Acciones extraóseas de la vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* [en línea]. 2014 [citado 18 Feb 2016]; 6 (1): 11-18. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2014000500003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500003)
18. Masvidal R, Ortigoza S, Baraza M, Garcia O. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An Pediatr (Barc)* [en línea]. 2012 [citado 18 Feb 2016]; 77 (4): 277- 279. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766369>
19. Aguilar F. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med es* [en línea]; 2014 [citado 18 Feb 2016]; 142 (3): 125- 131. doi: **10.1016/j.medcli.2013.06.012**
20. Díaz A, Gil E. Relación entre vitamina D y factores de riesgo cardiovascular. *Actual Med* [en línea]. 2015 [citado 18 Feb 2016 ]; 100 (795) : 84-87. Disponible en: <http://www.actualidadmedica.es/archivo/2015/795/or05.html>
21. González Pardo V, Boland R, Russo A. Vitamina D y cáncer: acción antineoplásica de la 1 alfa 25(OH)2-vitamina D3. *Medicina (Buenos Aires)* [en línea]. 2012 [citado 18 Feb 2016]; 72 (2): 143-149. Disponible en: [http://medicinabuenosaires.com/revistas/vol72-12/2/vol.%2072\\_n2\\_p.%20143-149-med6-2-.pdf](http://medicinabuenosaires.com/revistas/vol72-12/2/vol.%2072_n2_p.%20143-149-med6-2-.pdf)

22. Rodríguez M. Influencia de la exposición solar y la dieta en el estatus nutricional de vitamina D en mujeres adolescentes y edad avanzada: estudio optiford-Union Europea. [tesis Nutricionista en línea]. España: Universidad Complutense de Madrid, Facultad Farmacia; 2006. [citado 27 Feb 2016]. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t29549.pdf>
23. Mercola J. (8 Jun 2015). Vitamin D one of the simplest solution to wide ranging health problems [Facebook]. [citado 26 Feb 2016]. Disponible en: <http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2013/12/22/dr-holick-vitamin-d-benefits.aspx>
24. National Institute of Health. Vitamina D [en línea]. Maryland: NIH; 2016 [citado 26 Feb 2016]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol/>
25. Breastcancer.org [en línea]. Pennsylvania: Breastcancer.org; [actualizado 2016; citado 24 Feb 2016]; Factores de riesgo de cáncer de mama; [ aprox. 2 pant. ]. Disponible en: [http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/baja\\_vit\\_d](http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/baja_vit_d)
26. 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-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
27. A Public Health Promotion Organization [en línea]. California: GrassrootsHealth; 2008 [actualizado 2016; citado 9 Mar 2016]; The vitamin D deficiency epidemic; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <http://www.grassrootshealth.net/index.php/press/201-vitamin-d-increases-breast-cancer-patient-survival>
28. Liaudat C, Bohl L, Picotto G, Marchionatti A. Vitamina D y cáncer. Actual Osteol [en línea]. 2008 [citado 16 Feb 2016]; 4(3): 121-127. Disponible en: <http://www.aaomm.org.ar/files/revista/4-3/120-127.pdf>.
29. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamzaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Proc Natl Acad Sci U S A [ en línea]. 2008 [citado 16 Feb 2016]; 78(8):4990-4494. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6946446>.
30. Wang Q, Jones J, Studzinski G. Cyclin-dependent kinase inhibitor p. 27 as a mediator of the G1-Sphase block induced by 1,25- dihydroxyvitamin D3 in HL60 cells. Cancer Res [en línea]. 2006 [citado 16 Feb 2016]; 56 (2): 264-267. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8542578>.
31. Cordero J, Cozzolino M, Lu Y, Vidal M, Slatopolsky E. 1,25 Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrana growth- and nuclear growth promoting signals by the epidermal growth factor receptor. J Biol Chem [en línea]. 2002 [citado 16 Feb 2016]; 277 (41): 522-530. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181310>.

32. Shah S, Islam M, Dakshanumurthy S, Risvi L, Rao M, Herell R, et al. The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin crossregulation. *Mol Cell*. [en línea]. 2006 [citado 16 Feb 2016]; 21 (6): 799-809. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543149>
33. Kawata H, Kamiakito T, Takayashiki N, Tanaka A. Vitamin D3 suppresses the androgen-stimulated growth of mouse mammary carcinoma SC-3 cells by transcriptional repression of fibroblast growth factor 8. *J Cell Physiol* [en línea]. 2006 [citado 16 Feb 2016]; 207 (3): 793-799. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508948>.
34. Wagner N, Wagner K, Schley G, Badiali L, Scholz H, Theres H. 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp Eye Res* [ en línea]. 2003 [citado 10 Mar 2016] ; 77(1): 1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823982>
35. Ji Y, Studzinski G. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer binding protein h are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* [en línea]. 2004 [citado 7 Mar 2016]; 64 (1): 370-377. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729647>
36. Sociedad Española de Oncología Médica. *Cáncer de mama*. Madrid: SEOM; 2015 <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?showall=1>.
37. Fernández Ortega JA, De Paz Fernández JA. *Cáncer de mama y ejercicio físico: revisión. Hacia la Promoción de la Salud* [en línea]. 2012 [citado 16 Feb 2016]; 17 (1) 135-156. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-75772012000100010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-75772012000100010)
38. American Cancer Society [en línea]. Atlanta, GA: The Society; 2014 [actualizado 25 Sep 2014; citado 17 Feb 2016]; *Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas; [aprox. 3 pant.]*. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-deseno-inicial-clasificacion>
39. Sánchez A, Puche R, Zeni S. ¿Previene el cáncer la vitamina D? *Rev Méd Rosario* [en línea]. 2012 [citado 17 Feb 2016]; 78 (1): 114-117. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/5cf8a4Editorial>.
40. Fedirko V, Torres Mejía G, Ortega Olvera C, Biessy C, Angeles Llerenas A, Lazcano Ponce E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer Causes & Control* [en línea]. 2012 Mayo [citado 16 Feb 2016]; 23 (7): 1149-1162. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-012-9984-z>

41. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf M, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, et al. Vitamin D status in newly diagnosed breast cancer patients inversely correlates with tumor size and moderately correlates with outcome. *AACR* [en línea]. 2011 [citado 17 Feb 2015] ; 71 (24): 199-204. Disponible en: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24\\_Supplement/P5-05-01.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/P5-05-01.short)
42. Peppone L, Rickles A, Janelins M, Insalaco M, Skinner k. The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels. *Ann Surg Oncol* [en línea]. 2012 [citado 17 Feb 2016] ; 19 (8): 2590-2599. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446898>.
43. Ooi L, Zhou H, Kalak R, Zheng Y, Conigrave A, Seibel M, et al. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in amurine model of bone metastasis. *Cancer Res* [en línea]. 2010 [citado 17 Feb 2016]; 70 (5) :1835–1844. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160035>.
44. Shao T, Klein P, Grossbard M. Vitamin D and breast cancer. *The Oncologist* [en línea]. 2012 [citado 17 Feb 2016]; 17 (1): 36-45. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/17/1/36.long>.
45. Mohr S, Gorham E, Kim J, Hofflich H, Garland C. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Research* [en línea]. 2014 [citado 17 Feb 2016]; 34 (3): 1163-1166. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596354>.
46. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. 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>.
47. Goodwin P, Ennis M, Pritchard K, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* [en línea]. 2009 [citado 24 Feb 2016] ; 27 (23): 3757-3763. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451439>
48. Yao S, Sucheston L, Millen A, Johnson C, Trump D, Nesline 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/>.
49. Alipour S, Hadji M, Hosseini L, Omranipour R, Saberi A, Seifollahi A, 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528013>
50. Grant W. Ecological studies of the UVB–vitamin D–cancer hypothesis. *Anticancer Research* [en línea]. 2012 [citado 5 Mar 2016]; 32 (1): 223-236. Disponible en: <http://ar.iiarjournals.org/content/32/1/223.full.pdf>.

51. Lappe J, Travers D, Michael , Recker R, Heaney R. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2007 [citado 5 Mar 2016]; 85 (6): 1586 –1591. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/85/6/1586.full>.
52. Aguilar M, González E, Garcia A, Ferré Á, Padilla C, Guisado R, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* [en línea]. 2011 [citado 6 Mar 2016 ]; 26 (4): 899-903. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/33\\_original\\_28.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/33_original_28.pdf).
53. Gaugris S, Heaney R, Boonen S, Kurth H, Bentkover J, Sen S. Vitamina D inadequacy among post-menopausal women: A systematic review. *QJM* [en línea]. 2005 [citado 7 Mar 2016]; 98 (9): 667-676. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-deficiencia-vitamina-d-mujeres-edad-13125404>.
54. Rodriguez M, Beltran B, Cuadrado C, Tuni M. Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas del estudio de cinco países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* [en línea]. 2011 [citado 5 Mar 2016]; 26 (3): 609-613. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112011000300026](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000300026)
55. Thanasitthichai S, Chaiwerawattana A, Prasitthipayong A. Association of vitamin D level with clinicopathological features in breast cancer. *APJCP* [en línea]. 2015 [citado 3 Mar 2016]; 16 (12): 4881-4883. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/26163608>
56. Loya G, Godínez S, Chiquete E, Valerdi L, Taylor V. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. [en línea]. 2011 [citado 5 Mar 2016]; 19 (4): 140-145. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2011/er114b.pdf>.
57. Serra L, Ribas B, Salvador G, Romàn B, Casell C, Cabezas C, et al. Tendencias del estado nutricional de la población española: resultados del sistema de monitorización nutricional de Cataluña. *Rev. Esp. Salud Pública* [en línea]. 2007 [citado 5 Mar 2016]; 81 (5): 559-570. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272007000500011&lng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272007000500011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1135-57272007000500011>.
58. Padilla J. Relación del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal en jóvenes Venezolanos. *Rev Ib CC Act Fis Dep* [en línea]. 2014 [citado 12 Abr 2016]; 3(1): 27-33. Disponible en: <http://www.riccafd.uma.es/DOCUMENTOS/articulos/VOL003/n1/IMCPadilla.pdf>
59. Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med Clin CONDES* [en línea]. 2012 [citado 8 Mar 2016]; 23(2): 124-128. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90361737&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=202&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v23n02a90361737pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90361737&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v23n02a90361737pdf001.pdf)



60. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Clasificación del sobrepeso y obesidad. Madrid: SEEDO; 2012. <http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/documento-consenso-fesnad-seedo-oct2011.pdf>
61. Álvarez C, Vich P, Brusint B, Cuadrado C, Díaz N, Robles L. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (III/V). Rev SEMERGEN [en línea]. 2014 [citado 8 Mar 2016]; 40 (8): 460-472. Disponible en:[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90361737&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=202&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v23n02a90361737pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90361737&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v23n02a90361737pdf001.pdf)
62. Marín D, Pozo A. Fototipos cutáneos: Conceptos generales. Rev OFFARM [en línea]. 2005 [citado 9 Mar 2016]; 24 (5): 136-137. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fototipos-cutaneos-conceptos-generales-13074483>
63. Agirrezabala J, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S, et al. Vitamina D: evidencias y controversias. Rev Infac [en línea]. 2012 [citado 9 Mar 2016]; 20 (2): 7-12. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac/eu\\_miez/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_20\\_n\\_2.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf)
64. Pramyothin P, Holick MF. Supplementation guidelines and evidence for subclinical deficiency. Curr Opin Gastroenterol [en línea]. 2012 Mar [citado 7 Mar 2016]; 28(2): 139-150. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274617>
65. Health Link BC. Fuentes alimenticias de calcio y vitamina D [en línea]. Canadá, Columbia Británica: healthlinkbc.ca; 2014 [citado 7 Mar 2016];(series Number 68e). Disponible en:<http://www.healthlinkbc.ca/healthfiles/bilingua/spanish/hfile68e-S.pdf>
66. Capote M, Segredo A, Gómez O. Climaterio y menopausia. Rev Cubana Med Gen Integr [en línea]. 2011 [citado 7 Mar 2016]; 27 (4): 543-557. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400013)
67. Arana Cañedo C, Garcia Rebollar C, Fernández M, Fuentes A, Padilla Esteban M, D Pando M, et al. Calcio y vitamina D: nutrición infantil guías de actualización conjunta pediátrica [en línea]. España: AMPAP;2011 [citado 6 Mar 2016]. Disponible en: [www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Calcio\\_vitamina\\_D\\_2011.pdf](http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Calcio_vitamina_D_2011.pdf)





## 11. ANEXOS

### Anexo 11.1

#### Ingesta diaria recomendada (IDR) para vitamina D

Etapa de la vida	Edad	Hombres µg /día (UI/día)	Mujeres µg /día (UI/día)
<b>Infantes</b>	0-6 meses	10 µg (400 UI) (IA)	10 µg (400 UI) (IA)
<b>Infantes</b>	6-12 meses	10 µg (400 UI) (IA)	10 µg (400 UI) (IA)
<b>Niños</b>	1-3 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Niños</b>	4-8 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Niños</b>	9-13 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Adolescentes</b>	14-18 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Adultos</b>	19-50 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Adultos</b>	51-70 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
<b>Adultos</b>	71 años y más	20 µg (600 UI)	20 µg (600 UI)
<b>Embarazo</b>	Todas las edades		15 µg (600 UI)
<b>Periodo de lactancia</b>	Todas las edades		15 µg (600 UI)

Modificado de OSU Oregon State University

### Anexo 11.2

#### Fototipos cutáneos

	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no esta expuesta al sol y es de color blanco-lechoso
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no esta expuesta habitualmente al sol, es blanca
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no esta expuesta habitualmente al sol
Fototipo IV	Se quema moderadamente o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y se forma inmediatamente al exponerse al sol	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales)
Fototipo V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)
Fototipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata)	Razas negra

Modificado de Marín D, Del Pozo A. Fototipos cutáneos: Conceptos generales. Offarm (Barc). Unidad de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.

**Anexo 11.3**  
**Test de evaluación del fototipo**

<b>1. ¿Cuál es el color natural de su piel cuando no está bronceada?</b>	<b>4. ¿Cuántas pecas tiene de manera natural en el cuerpo cuando no está bronceado?</b>	<b>6. ¿Qué categoría describe mejor su potencial de quemaduras después de exponerse al sol una hora en verano?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Rojiza, blanca <input type="checkbox"/> 2 Blanca-beige <input type="checkbox"/> 4 Beige <input type="checkbox"/> 8 Marrón clara <input type="checkbox"/> 12 Marrón <input type="checkbox"/> 16 Negra	<input type="checkbox"/> 0 Muchas <input type="checkbox"/> 4 Algunas <input type="checkbox"/> 6 Unas cuantas <input type="checkbox"/> 8 Ninguna	<input type="checkbox"/> 0 Siempre se quema y no se broncea nunca <input type="checkbox"/> 2 habitualmente se quema, pero puede broncearse ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se quema ocasionalmente, pero se broncea moderadamente <input type="checkbox"/> 8 nunca se quema y se broncea con facilidad <input type="checkbox"/> 10 raramente se quema y se broncea profundamente <input type="checkbox"/> 12 Nunca se quema
<b>2. ¿De qué color natural es el pelo?</b>	<b>5 ¿Qué categoría describe mejor mi herencia genética?</b>	<b>7. ¿Qué categoría describe mejor mi potencial de bronceado?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Pelirrojo, rubio claro <input type="checkbox"/> 2 Rubio, castaño claro <input type="checkbox"/> 4 Castaño <input type="checkbox"/> 8 Castaño oscuro <input type="checkbox"/> 12 Castaño oscuro-negro <input type="checkbox"/> 16 Negro	<input type="checkbox"/> 0 Raza blanca de piel muy blanca <input type="checkbox"/> 2 Raza blanca de piel clara <input type="checkbox"/> 4 Raza blanca piel morena (mediterráneo) <input type="checkbox"/> 8 Oriente medio, hindú, asiático, hispano americano <input type="checkbox"/> 12 Aborigen, africano, afroamericano.	<input type="checkbox"/> 0 Nunca se broncea <input type="checkbox"/> 2 Se puede broncear ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se puede broncear moderadamente <input type="checkbox"/> 8 se puede broncear profundamente
<b>3. ¿De qué color tiene los ojos?</b> <input type="checkbox"/> 0 Azul claro, verde claro, gris claro <input type="checkbox"/> 2 Azules, verdes, grises <input type="checkbox"/> 4 Marrón claro <input type="checkbox"/> 8 Marrones <input type="checkbox"/> 12 Marrón oscuro <input type="checkbox"/> 16 Negros		
<b>A continuación se suman los puntos de las 7 respuestas e identifique su puntuación total con el tipo de piel concreto que se enumera más abajo.</b> <b>PUNTUACION TOTAL: _____ TIPO DE: _____</b>		

Puntuación del tipo de piel y descripción		
0-7	Fototipo I	Muy sensible a la Luz Solar
8-21	Fototipo II	Sensible a la luz solar
22-42	Fototipo III	Sensibilidad normal a la luz solar
43-68	Fototipo IV	La Piel tiene tolerancia a la luz solar
69-84	Fototipo V	La piel oscura y su tolerancia es alta
+85	Fototipo VI	La piel es negra y su tolerancia es altísima

Modificado de Marín D, Del Pozo A. Fototipos cutáneos: Conceptos generales. Offarm (Barc). Unidad de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.



## Anexo 11.4

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CASO



### INFORMACIÓN A PACIENTES

#### Introducción

Nosotros somos estudiantes de séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estamos realizando una investigación, comparando los niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama con los valores de vitamina D en pacientes sanos. En dicha investigación le brindaremos toda la información acerca de nuestra investigación y deseamos invitarle a que participe con nosotros ya que su apoyo es de vital importancia para nuestro estudio.

#### Propósito

Se ha investigado que en varios tipos de cáncer como el cáncer de mama, los valores encontrados de vitamina D son bajos, por lo que se quiere demostrar que la vitamina D es de vital importancia en el tratamiento contra el cáncer debido a sus posibles beneficios.

#### Selección de participantes

Debido a que será un estudio comparativo, se necesita de dos tipos de pacientes, usted, será un paciente caso, es decir, un paciente que acude a clínica de tumores y cáncer de mama del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de cáncer de mama y se encuentra entre las edades de 25 a 70 años.

#### Participación Voluntaria

Su participación en nuestra investigación es totalmente voluntaria, por lo tanto usted puede elegir participar en nuestra investigación o no hacerlo; tanto si no eligiera participar usted continuara con sus servicios médicos en esta Hospital y no cambiara en nada, usted puede aceptar y dejar de participar cuando usted lo desee. Antes de decidirse puede acercarse a nosotros y consultar sus dudas e inquietudes para que usted esté más informado acerca de nuestra investigación. El resultado será entregado a su persona de forma confiable y privada, así mismo se proporcionara una copia del resultado al médico encargado de su caso el cual se adjuntará en su expediente clínico para su uso que mejor convenga, por consiguiente el resultado no se divulgará a personas ajenas al caso.



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
 Universidad de San Carlos de Guatemala



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He sido invitado(a) a participar en el trabajo de investigación “Niveles de Vitamina D y Cáncer de Mama”, entendiendo como tal que deberán extraerme 5 centímetros cúbicos de sangre en una sola oportunidad y estoy consciente que los riesgos son mínimos y que puede haber dolor en el sitio de la punción, se me ha informado de igual manera que dicha muestra de sangre será llevada a LABOCLIB (laboratorio clínico) de la Universidad de San Carlos de Guatemala, para analizarla y determinar el valor de vitamina D que poseo en mi cuerpo.

Por consiguiente he leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída por los estudiantes de séptimo año de la carrera de Medico y Cirujano, así mismo se me ha brindado la oportunidad de preguntar y aclarar todas mis dudas recibiendo respuestas satisfactorias hacia mi persona.

Por lo que consiento voluntariamente a participar en esta investigación entendiendo que tengo el derecho de retirarme en el momento en que yo lo desee y no afectara de ninguna manera mi seguimiento médico en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

**En caso de ser analfabeta:**

He sido testigo de la lectura brindada al paciente participante, acerca de la investigación a realizar, aclarando el objetivo, beneficios y riesgos que traerá consigo dicha investigación, así mismo la persona ha tenido la oportunidad de aclarar y hacer preguntas, por lo que confirmo que la persona ha dado consentimiento voluntario y libre para la participación en esta investigación.

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Huella Dactilar del Participante: \_\_\_\_\_

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas para aclarar sus dudas acerca de la investigación. Confirмо que la persona ha dado consentimiento voluntario y libre.

Nombre del Investigador: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo 11.5**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**CONTROL**

**INFORMACIÓN A PACIENTES**

**Introducción**

Nosotros somos estudiantes de séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estamos realizando una investigación, comparando los niveles de vitamina D en pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama con los valores de vitamina D en pacientes sanos. En dicha investigación le brindaremos toda la información acerca de nuestra investigación y deseamos invitarle a que participe con nosotros ya que su apoyo es de vital importancia para nuestro estudio.

**Propósito**

Se ha investigado que en varios tipos de cáncer como el cáncer de mama, los valores encontrados de vitamina D son bajos, por lo que se quiere demostrar que la vitamina D es de vital importancia en el tratamiento contra el cáncer debido a sus posibles beneficios.

**Selección de participantes**

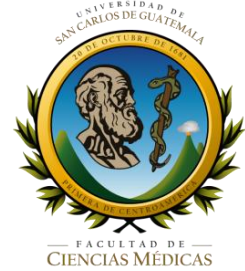
Debido a que será un estudio comparativo, se necesita de dos tipos de pacientes, usted, será un paciente control, es decir, un paciente que acude a consulta externa del Hospital General San Juan de Dios con enfermedad distinta al cáncer de mama y se encuentra entre las edades de 25 a 70 años.

**Participación Voluntaria**

Su participación en nuestra investigación es totalmente voluntaria, por lo tanto usted puede elegir participar en nuestra investigación o no hacerlo; tanto si no eligiera participar usted continuara con sus servicios médicos en esta Hospital y no cambiara en nada, usted puede aceptar y dejar de participar cuando usted lo desee. Antes de decidirse puede acercarse a nosotros y consultar sus dudas e inquietudes para que usted esté más informado acerca de nuestra investigación. El resultado será entregado a su persona de forma confiable y privada, así mismo se proporcionara una copia del resultado al médico encargado de su caso el cual se adjuntará en su expediente clínico para su uso que mejor convenga, por consiguiente el resultado no se divulgará a personas ajenas al caso.



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
 Universidad de San Carlos de Guatemala



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He sido invitado(a) a participar en el trabajo de investigación “Niveles de Vitamina D y Cáncer de Mama”, entendiendo como tal que deberán extraerme 5 centímetros cúbicos de sangre en una sola oportunidad y estoy consciente que los riesgos son mínimos y que puede haber dolor en el sitio de la punción, se me ha informado de igual manera que dicha muestra de sangre será llevada a LABOCLIB (laboratorio clínico) de la Universidad de San Carlos de Guatemala, para analizarla y determinar el valor de vitamina D que poseo en mi cuerpo.

Por consiguiente he leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída por los estudiantes de séptimo año de la carrera de Medico y Cirujano, así mismo se me ha brindado la oportunidad de preguntar y aclarar todas mis dudas recibiendo respuestas satisfactorias hacia mi persona.

Por lo que consiento voluntariamente a participar en esta investigación entendiendo que tengo el derecho de retirarme en el momento en que yo lo desee y no afectara de ninguna manera mi seguimiento médico en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**En caso de ser analfabeta:**

He sido testigo de la lectura brindada al paciente participante, acerca de la investigación a realizar, aclarando el objetivo, beneficios y riesgos que traerá consigo dicha investigación, así mismo la persona ha tenido la oportunidad de aclarar y hacer preguntas, por lo que confirmo que la persona ha dado consentimiento voluntario y libre para la participación en esta investigación.

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Huella Dactilar del Participante: \_\_\_\_\_

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas para aclarar sus dudas acerca de la investigación. Confirmando que la persona ha dado consentimiento voluntario y libre.

Nombre del Investigador: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_





Anexo 11.6

Universidad de San Carlos de Guatemala
- Facultad de Ciencias Médicas -
Unidad de Trabajos de Graduación



CASO

Código: \_\_\_\_\_

Instrucciones: A continuación se le presenta una serie de preguntas con cada una de sus opciones, marque con una X según su respuesta. Todos los datos son confidenciales de manera que sus datos personales NO serán publicados.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Sección A: Estado Nutricional

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Sin Sobre peso [ ] Con Sobre peso [ ]

Sección B: Consumo de Alimentos Ricos o Fortificados con Vitamina D

¿Cuál de estos productos que a continuación se le menciona consumió por lo menos una vez al día en la última semana? Escriba en los cuadro la cantidad consumida.

1. Leche [ ] vasos cucharadas 4. Huevo [ ] unidades 7. Margarina [ ]

2. Sardina [ ] porciones 5. Jugo de [ ] vasos 8. Atún [ ]

3. Cereal [ ] porciones 6. Avena [ ] porciones 9. Aceite de [ ] res

TOTAL: \_\_\_\_\_ UI Adecuado: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Sección C: Exposición Solar

¿Cuánto tiempo se expone al sol sin alguna protección solar (bloqueadores, ropa cerrada, gorras o sombrero)?

Menos de 30 minutos [ ] Más de 30 minutos [ ]

Sección D: Otros Factores

Menopausia Si [ ] No [ ]

### Sección E: Fototipo

A continuación marque con una X en el cuadro según su respuesta. Omita la numeración que se presenta al lado de cada uno de estos.

<b>1. ¿Cuál es el color natural de su piel cuando no está bronceada?</b>	<b>4. ¿Cuántas pecas tiene de manera natural en el cuerpo cuando no está bronceado?</b>	<b>6. ¿Qué categoría describe mejor su potencial de quemaduras después de exponerse al sol una hora en verano?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Rojiza, blanca <input type="checkbox"/> 2 Blanca-beige <input type="checkbox"/> 4 Beige <input type="checkbox"/> 8 Marrón clara <input type="checkbox"/> 12 Marrón <input type="checkbox"/> 16 Negra	<input type="checkbox"/> 0 Muchas <input type="checkbox"/> 4 Algunas <input type="checkbox"/> 6 Unas cuantas <input type="checkbox"/> 8 Ninguna	<input type="checkbox"/> 0 Siempre se quema y no se broncea nunca <input type="checkbox"/> 2 habitualmente se quema, pero puede broncearse ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se quema ocasionalmente, pero se broncea moderadamente <input type="checkbox"/> 8 nunca se quema y se broncea con facilidad <input type="checkbox"/> 10 raramente se quema y se broncea profundamente <input type="checkbox"/> 12 Nunca se quema
<b>2. ¿De qué color natural es el pelo?</b>	<b>5 ¿Qué categoría describe mejor mi herencia genética?</b>	<b>7. ¿Qué categoría describe mejor mi potencial de bronceado?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Pelirrojo, rubio claro <input type="checkbox"/> 2 Rubio, castaño claro <input type="checkbox"/> 4 Castaño <input type="checkbox"/> 8 Castaño oscuro <input type="checkbox"/> 12 Castaño oscuro-negro <input type="checkbox"/> 16 Negro	<input type="checkbox"/> 0 Raza blanca de piel muy blanca <input type="checkbox"/> 2 Raza blanca de piel clara <input type="checkbox"/> 4 Raza blanca piel morena (mediterráneo) <input type="checkbox"/> 8 Oriente medio, hindú, asiático, hispano americano <input type="checkbox"/> 12 Aborigen, africano, afroamericano.	<input type="checkbox"/> 0 Nunca se broncea <input type="checkbox"/> 2 Se puede broncear ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se puede broncear moderadamente <input type="checkbox"/> 8 se puede broncear profundamente
<b>3. ¿De qué color tiene los ojos?</b> <input type="checkbox"/> 0 Azul claro, verde claro, gris claro <input type="checkbox"/> 2 Azules, verdes, grises <input type="checkbox"/> 4 Marrón claro <input type="checkbox"/> 8 Marrones <input type="checkbox"/> 12 Marrón oscuro <input type="checkbox"/> 16 Negros	<b>PUNTUACION TOTAL: _____ FOTOTIPO: _____</b>	

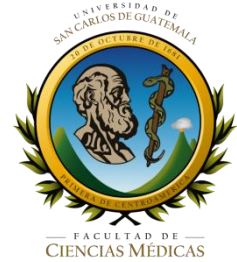
Puntuación del tipo de piel y descripción		
0-7	Fototipo I	Muy sensible a la Luz Solar
8-21	Fototipo II	Sensible a la luz solar
22-42	Fototipo III	Sensibilidad normal a la luz solar
43-68	Fototipo IV	La Piel tiene tolerancia a la luz solar
69-84	Fototipo V	La piel oscura y su tolerancia es alta
+85	Fototipo VI	La piel es negra y su tolerancia es altísima

### Sección F: Factores Directos

Instrucciones: Este apartado será llenado por el entrevistador. Gracias.

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Estadio: \_\_\_\_\_

Niveles de vitamina D en sangre: \_\_\_\_\_ ngr/ml



**CONTROL**

Código: \_\_\_\_\_

Instrucciones: A continuación se le presenta una serie de preguntas con cada una de sus opciones, marque con una X según su respuesta. Todos los datos son confidenciales de manera que sus datos personales NO serán publicados.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

**Sección A: Estado Nutricional**

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Sin Sobrepeso  Con Sobrepeso

**Sección B: Consumo de Alimentos Ricos o Fortificados con Vitamina D**

¿Cuál de estos productos que a continuación se le menciona consumió por lo menos una vez al día en la última semana? Escriba en los cuadro la cantidad consumida.

- |   |   |                                       |
|---|---|---------------------------------------|
| 1. Leche <input type="checkbox"/> vasos<br>cucharadas | 4. Huevo <input type="checkbox"/> unidades  | 7. Margarina <input type="checkbox"/> |
| 2. Sardina <input type="checkbox"/> porciones         | 5. Jugo de <input type="checkbox"/> vasos   | 8. Atún <input type="checkbox"/>      |
|   | Naranja                                     |                                       |
| 3. Cereal <input type="checkbox"/> porciones          | 6. Avena <input type="checkbox"/> porciones | 9. Aceite de <input type="checkbox"/> |
|   |   | res                                   |

**TOTAL:** \_\_\_\_\_ **UI** **Adecuado: SI** \_\_\_\_\_ **NO** \_\_\_\_\_

**Sección C: Exposición Solar**

¿Cuánto tiempo se expone al sol sin alguna protección solar (bloqueadores, ropa cerrada, gorras o sombrero)?

Menos de 30 minutos  Más de 30 minutos

**Sección D: Otros Factores**

Menopausia Si  No

### Sección E: Fototipo

A continuación marque con una X en el cuadro según su respuesta. Omita la numeración que se presenta al lado de cada uno de estos.

<b>4. ¿Cuál es el color natural de su piel cuando no está bronceada?</b>	<b>4. ¿Cuántas pecas tiene de manera natural en el cuerpo cuando no está bronceado?</b>	<b>6. ¿Qué categoría describe mejor su potencial de quemaduras después de exponerse al sol una hora en verano?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Rojiza, blanca <input type="checkbox"/> 2 Blanca-beige <input type="checkbox"/> 4 Beige <input type="checkbox"/> 8 Marrón clara <input type="checkbox"/> 12 Marrón <input type="checkbox"/> 16 Negra	<input type="checkbox"/> 0 Muchas <input type="checkbox"/> 4 Algunas <input type="checkbox"/> 6 Unas cuantas <input type="checkbox"/> 8 Ninguna	<input type="checkbox"/> 0 Siempre se quema y no se broncea nunca <input type="checkbox"/> 2 habitualmente se quema, pero puede broncearse ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se quema ocasionalmente, pero se broncea moderadamente <input type="checkbox"/> 8 nunca se quema y se broncea con facilidad <input type="checkbox"/> 10 raramente se quema y se broncea profundamente <input type="checkbox"/> 12 Nunca se quema
<b>5. ¿De qué color natural es el pelo?</b>	<b>5 ¿Qué categoría describe mejor mi herencia genética?</b>	<b>7. ¿Qué categoría describe mejor mi potencial de bronceado?</b>
<input type="checkbox"/> 0 Pelirrojo, rubio claro <input type="checkbox"/> 2 Rubio, castaño claro <input type="checkbox"/> 4 Castaño <input type="checkbox"/> 8 Castaño oscuro <input type="checkbox"/> 12 Castaño oscuro-negro <input type="checkbox"/> 16 Negro	<input type="checkbox"/> 0 Raza blanca de piel muy blanca <input type="checkbox"/> 2 Raza blanca de piel clara <input type="checkbox"/> 4 Raza blanca piel morena (mediterráneo) <input type="checkbox"/> 8 Oriente medio, hindú, asiático, hispano americano <input type="checkbox"/> 12 Aborigen, africano, afroamericano.	<input type="checkbox"/> 0 Nunca se broncea <input type="checkbox"/> 2 Se puede broncear ligeramente <input type="checkbox"/> 4 se puede broncear moderadamente <input type="checkbox"/> 8 se puede broncear profundamente
<b>6. ¿De qué color tiene los ojos?</b>	<b>PUNTUACION TOTAL: _____ FOTOTIPO: _____</b>	
<input type="checkbox"/> 0 Azul claro, verde claro, gris claro <input type="checkbox"/> 2 Azules, verdes, grises <input type="checkbox"/> 4 Marrón claro <input type="checkbox"/> 8 Marrones <input type="checkbox"/> 12 Marrón oscuro <input type="checkbox"/> 16 Negros		

Puntuación del tipo de piel y descripción		
0-7	Fototipo I	Muy sensible a la Luz Solar
8-21	Fototipo II	Sensible a la luz solar
22-42	Fototipo III	Sensibilidad normal a la luz solar
43-68	Fototipo IV	La Piel tiene tolerancia a la luz solar
69-84	Fototipo V	La piel oscura y su tolerancia es alta
+85	Fototipo VI	La piel es negra y su tolerancia es altísima

#### Sección F: Factores Directos

Instrucciones: Este apartado será llenado por el entrevistador. Gracias.

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Niveles de vitamina D en sangre: \_\_\_\_\_ ngr/ml

**Anexo 11.8 Tablas**

**Tabla 11.8.1**

**Tabla 2x2 de casos y controles con niveles subóptimos de 25 OHD estratificada por sobrepeso 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, marzo - abril 2016.**

	SOBREPESO			SIN SOBREPESO		
	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total
DEFICIENCIA	10	26	36	15	24	39
INSUFICIENCIA	15	27	42	10	21	31
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>53</b>	<b>78</b>	<b>25</b>	<b>45</b>	<b>70</b>

**Tabla 11.8.2**

**Tabla 2x2 de casos y controles con niveles subóptimos de 25 OHD estratificada por exposición solar 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, marzo - abril 2016.**

	ES < 30 MINUTOS			ES > 30 MINUTOS		
	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total
DEFICIENCIA	14	32	46	11	18	29
INSUFICIENCIA	15	21	36	10	27	37
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>53</b>	<b>82</b>	<b>21</b>	<b>45</b>	<b>66</b>

**Tabla 11.8.3**

**Tabla 2x2 de casos y controles con niveles subóptimos de 25 OHD estratificada por menopausia 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, marzo - abril 2016.**

	MENOPAUSIA			SIN MENOPAUSIA		
	Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total
DEFICIENCIA	21	20	41	4	30	34
INSUFICIENCIA	19	23	42	6	25	31
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>43</b>	<b>83</b>	<b>10</b>	<b>55</b>	<b>65</b>