



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

TESIS

**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FOLATO Y VITAMINA B-12 Y SU ASOCIACIÓN
CON CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS DE NUEVO LEÓN, DISTRITO
FEDERAL Y VERACRUZ**

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias de la Salud con área de concentración en Salud Reproductiva

Alumna

Ana Ever Zamorano Andres

Comité de tesis

Directora

Mtra. Angélica Ángeles Llerenas

Asesores

Dra. Gabriela Torres Mejía

Dra. Alma Ethelia López Caudana

Concentraciones séricas de folato y vitamina B-12 y su asociación con cáncer de mama en mujeres mexicanas de Nuevo León, Distrito federal y Veracruz

Resumen

Introducción Estudios epidemiológicos han sugerido que vitaminas del grupo B disminuyen el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, los resultados no son uniformes. **Objetivo.** Evaluar el efecto de las concentraciones sanguíneas de folato y/o vitamina B-12 sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. **Métodos.** Es un estudio de casos hospitalarios y controles de base poblacional, derivado del proyecto “Factores de riesgo para cáncer de mama en México: patrones mamográficos, péptido C, y factores de crecimiento, un estudio multicéntrico”, realizado de 2004 a 2007. Se incluyeron 593 casos incidentes de cáncer de mama y 677 controles. Se estimaron razones de momios (RM) e intervalos de confianza (IC) al 95% con la técnica de regresión logística condicional. Se probó interacción multiplicativa para evaluar el efecto de cada uno de los micronutrientes y el estatus de menopausia sobre el riesgo de cáncer de mama. **Resultados.** Se observó una asociación inversa estadísticamente significativa entre las concentraciones de folato en suero y el riesgo de cáncer de mama (RM: 0.58; IC: 95% 0.40 – 0.86), al comparar a las mujeres en el quintil superior (> 35.3 nmol/L) con las del quintil inferior (≤ 18 nmol/L), ajustando por potenciales confusores. Al estratificar por estatus de menopausia esta asociación fue estadísticamente significativa únicamente en mujeres postmenopáusicas (RM: 0.57; IC 95% 0.34–0.95) pero no en premenopáusicas (RM: 0.68; 0.36–1.20) (p de interacción 0.58). Las concentraciones de vitamina B-12 no se asociaron con el riesgo de cáncer de mama. **Conclusion.** El resultado de este análisis sugiere que altas concentraciones de folato en suero contribuyen a disminuir el riesgo de cáncer de mama, particularmente en mujeres postmenopáusicas.

Palabras clave: Folato, vitamina B-12, cáncer de mama, estudio de casos y controles.

Introducción

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, a través de GLOBOCAN, estimó que en 2008, en todo el mundo el 23% de los casos incidentes y el 14% de las muertes de todos los cánceres en mujeres corresponden a cáncer de mama. En México, la incidencia y mortalidad estimada estandarizada por edad de cáncer de mama fue de 27.2 y 10.1 por 100,000 habitantes, respectivamente.[1] A partir del año 2006 este tumor se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, superando a la neoplasia de cérvix uterino.[2]

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial.[3, 4] Una de las principales dificultades reconocidas para su prevención es que varios de los factores asociados a ella son difíciles o imposibles de modificar.[5, 6] Entre los factores modificables destacan la dieta y la actividad física; en la dieta se encuentran el folato y otras vitaminas del grupo B. Estudios experimentales y evidencia epidemiológica sugieren que el bajo consumo o bajas concentraciones sanguíneas de folato y otros micronutrientes que participan en el metabolismo del carbono-uno, como la vitamina B-12, pueden aumentar el riesgo de esta neoplasia al dañar los procesos de síntesis, reparación y metilación del ADN.[7-10]

Existen dos mecanismos por los cuales la deficiencia de folato y la vitamina B-12 pueden estar involucrados en la carcinogénesis. Primero, estos micronutrientes participan en la biosíntesis de nucleótidos de purina y timidilato, los cuales son necesarios para la síntesis y reparación del ADN. La deficiencia de estos micronutrientes puede provocar incorporación errónea de uracilo al ADN, lo que puede alterar su capacidad de reparación causando ruptura en los cromosomas y favorecer el desarrollo del cáncer. Segundo, el folato y la vitamina B-12 participan en la síntesis de S-adenosilmetionina, la cual es requerida para la metilación del ADN,[7, 11] su deficiencia puede

alterar los patrones de metilación del ADN; la hipometilación ha sido relacionada con la activación de proto-oncogenes, y la hipermetilación con el silenciamiento genes supresores de tumor.[12]

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que la carcinogénesis de la mama puede estar asociada a la deficiencia de folato y/o vitamina B-12, no obstante, los resultados son inconsistentes. Hallazgos de un meta-análisis[13] no mostraron una clara relación entre el consumo de folato o las concentraciones de folato en la sangre y el riesgo del cáncer de mama. Este meta-análisis sugiere, a partir de estudios de casos y controles, que por cada 200 µg/día de consumo de este micronutriente de los alimentos hay una reducción promedio de 20% de este riesgo; sin embargo, con estudios prospectivos no se encontró asociación. Asimismo, al analizar esta relación mediante concentraciones de folato en sangre en ambos diseños no se observó asociación.

Pese a que la asociación entre micronutrientes provenientes de fuentes como la dieta y suplementos alimenticios que participan en el metabolismo del carbono-uno y el riesgo de cáncer de mama ha sido ampliamente estudiada, son escasos los estudios que han evaluado el efecto de concentraciones sanguíneas de folato y/o vitamina B-12 sobre el riesgo de este tumor,[9, 10, 14-17] siendo que la medición de biomarcadores puede estimar una asociación más objetiva.[18]

En México, esta asociación con biomarcadores no ha sido estudiada, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el papel que existe entre las concentraciones de folato, y vitamina B-12 en suero y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. Debido a que la etiología de este tumor puede ser diferente entre mujeres pre y postmenopáusicas, y con base a lo observado en estudios previos, se evaluó si esta condición puede modificar el efecto de estos biomarcadores sobre el riesgo de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Este análisis se realizó en una submuestra del proyecto “Factores de riesgo para cáncer de mama en México: patrones mamográficos, péptido C, y factores de crecimiento, un estudio multicéntrico; el cual es un estudio de casos y controles de base poblacional, realizado de 2004 a 2007 en las ciudades de México, Monterrey y Veracruz, y en sus áreas metropolitanas. En él participaron 1000 casos y 1,074 controles, mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas de 35 a 69 años de edad, de hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y la Secretaría de Salud, y que hubieran residido en las ciudades participantes en los últimos 5 años previos al estudio. Los detalles de la metodología del estudio han sido publicados anteriormente.[19]

Todas las participantes fueron sometidas al proceso de consentimiento informado antes de la recolección de los datos y la realización de los procedimientos. El estudio fue aprobado por las comisiones de investigación, ética y bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública y de los hospitales participantes.

Los casos fueron identificados por enfermeras que estaban ubicadas en los hospitales participantes, se incluyeron a las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por histopatología. Los controles se seleccionaron mediante un procedimiento probabilístico, multietápico. Basado en áreas geoestadísticas básicas y considerando el área de cobertura de cada hospital. Posteriormente se elaboró un marco muestral y mediante muestreo aleatorio simple se seleccionó a los controles.

Después de excluir a las mujeres que no contaban con información acerca de folato y/o vitamina B-12 en suero, la submuestra analizada incluyó a 593 casos y 677 controles. De ellos, las concentraciones de folato en suero fueron determinadas en 588 casos y 676 controles, y las de vitamina B-12 en 572 casos y 674 controles.

Aplicación del cuestionario y recolección de muestras de sangre

Personal capacitado aplicó el cuestionario de salud, actividad física y dieta. Se obtuvo información sociodemográfica como edad (años), lugar de residencia (Nuevo León, Distrito Federal y Veracruz), institución de salud (IMSS, ISSTE y SA), nivel socioeconómico (alto, medio, bajo). Además de factores reproductivos que incluyeron edad de la menarca (años), edad de la menopausia (años), paridad (número de hijos), edad al primer embarazo de término (nulíparas, <25, 25-30, >30) lactancia (meses) y estatus de menopausia (premenopausia/postmenopausia). También se obtuvo información acerca del uso de anticonceptivos orales (sí/no) y terapia hormonal (sí/no). Asimismo, se recabó el antecedente de enfermedad benigna de mama (sí/no) y familiar de primer grado con cáncer de mama (abuela, madre o hermana, sí/no); en los estilos de vida se incluyó información sobre dieta, consumo de alcohol (sí/no), tabaco (sí/no) y actividad física (ligera, moderada o intensa, horas/semana). También se realizaron mediciones antropométricas de peso (kg), talla (cm), cintura (cm), y cadera (cm).

La menopausia natural es el cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de la función folicular en los ovarios, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en la mayoría de las mujeres se presenta alrededor de los 50 años[20]. Para fines del presente estudio, premenopausia se definió como aquellas mujeres que reportaron menos de 12 meses desde su último periodo menstrual y aquellas de 48 años de edad o menos con antecedente de menopausia quirúrgica. Postmenopausia, incluyó a mujeres con menopausia natural, 12 meses o más desde su último periodo menstrual; mujeres con menopausia quirúrgica que reportaron ooforectomía bilateral; y aquellas quienes desconocían el tipo de cirugía que se les había practicado, pero que tenían más de 48 años de edad.[21, 22]

El cáncer de mama está relacionado con los estrógenos, por lo que los factores que modifican el riesgo de este cáncer no son los mismos en premenopausia que en postmenopausia, razón por la cual se realizó el análisis de la asociación entre folato y/o vitamina B-12, y el riesgo de cáncer de mama de manera estratificada por condición de menopausia.[23]

Medición de los niveles de folato y vitamina B-12 en suero

La muestra de sangre se obtuvo con al menos 8 horas de ayuno de la mujer, se tomó al momento de la entrevista en los casos, y cerca de la fecha de la entrevista en los controles (± 3 días). La muestra sanguínea fue colectada en vacutainers, y centrifugada durante 15 minutos a 3200 revoluciones por minuto. Una vez separado el suero, las muestras se almacenaron y congelaron entre -20°C y -70°C en cada uno de los hospitales y fueron trasladadas al Instituto Nacional de Salud Pública en no más de 3 semanas y congeladas a -70°C .

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Las concentraciones en suero de folato y vitamina B-12 se determinaron mediante ensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas en fase sólida con el equipo DxI-800 Beckman Coulter, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La quimioluminiscencia es un ensayo competitivo, el metabolito de la muestra compete con su equivalente conjugado con fosfatasa alcalina por los lugares de fijación, es una reacción química, en la cual el producto final es una luz. La cantidad de luz es inversamente proporcional a la concentración del metabolito en la muestra. En cuanto a sensibilidad analítica, el mínimo nivel detectable de folato diferente a cero con un nivel de confianza del 95% es de 1.13 nmol/L y para vitamina B-12 de 37 pmol/L.

El personal del laboratorio estuvo cegado al estatus de caso o control. Para evaluar la precisión del laboratorio, se analizaron 8 tripletes de réplicas de suero para folato y 8 para vitamina B-12,

calculando el coeficiente de variación para cada marcador. La media de los coeficientes de variación para folato fue de 7.5% y para vitamina B-12 fue de 8.6%.

Análisis estadístico

Con la finalidad de describir a la población del estudio se utilizaron medianas y rango intercuartil en variables cuantitativas, y porcentajes en variables categóricas. Para comparar las diferencias en la distribución de las variables entre casos y controles se utilizaron las pruebas de Mann Whitney para variables continuas, y Ji^2 para variables categóricas. Las concentraciones de folato y vitamina B-12 en suero fueron categorizadas en quintiles de acuerdo a la distribución en los controles. El primer quintil fue considerado como el de referencia.

Mediante un análisis multivariado de regresión logística se estimaron RM e IC al 95% para evaluar la asociación de cada uno de los biomarcadores con la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. Posteriormente los modelos multivariados fueron ajustados por factores de riesgo para cáncer de mama reportados en la literatura considerados como potenciales confusores y por variables que en el análisis bivariado resultaron asociarse con el riesgo de cáncer de mama con un valor de $p < 0.25$. [24] Se utilizó el método “stepwise” para determinar el modelo final.

Para evaluar la dosis respuesta se realizó una prueba de tendencia incluyendo en los modelos multivariados las variables folato y vitamina B-12 en quintiles. Además, debido a la participación de la vitamina B-12 en el metabolismo del folato, se analizaron en un mismo modelo ambos micronutrientes. Dado que paridad y lactancia se correlacionaron ($r=0.67$, $p<0.001$), así como actividad física ligera y moderada ($r=-0.74$, $p <0.001$), en el modelo sólo se incluyeron paridad y actividad física ligera.

La prueba de interacción multiplicativa entre las concentraciones del micronutriente en quintiles y el estatus de menopausia se realizó mediante la prueba de Wald. Se probó bondad de ajuste a los

modelos finales, para lo cual se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, la tabla de clasificación y el área bajo la curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic).[24] Las pruebas estadísticas fueron de dos colas y los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos. El análisis fue realizado usando el paquete estadístico STATA, versión 11.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

RESULTADOS

Las características de la población estudiada se presentan en la **Tabla 1**. En comparación con los controles, los casos tuvieron significativamente mayor edad ($p = 0.004$), mayor edad en su primer embarazo de término ($p < 0.001$), reportaron menor paridad ($p < 0.001$), y menor cantidad de meses de lactancia ($p < 0.001$). Las concentraciones de folato en suero fueron significativamente más altas en los controles (mediana: 26.3 nmol/L, RI: 19.5–33.3 nmol/L), que en los casos (mediana: 24.0 nmol/L, RIC: 17.7–33.1 nmol/L), $p = 0.01$ y no se observó diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de vitamina B-12 en suero entre los casos (mediana: 305.1 pmol/L, RI: 207.0–499.5 pmol/L) y los controles (mediana: 289.6 pmol/L, RI: 200.3–449.0 pmol/L), $p = 0.23$.

En la **Tabla 2** se muestran las asociaciones de folato, y vitamina B-12 con el riesgo de cáncer de mama. Del modelo que incluyó edad, nivel socioeconómico, paridad, edad al primer embarazo de término, estatus de menopausia, terapia hormonal, consumo de alcohol, consumo de tabaco, actividad física ligera, IMC, antecedente familiar de cáncer de mama y enfermedad benigna de la mama, se obtuvo una RM de 0.58 (IC: 95% 0.40 – 0.86) al comparar a las mujeres del quintil más alto de las concentraciones de folato con las del quintil inferior

En el modelo ajustado para evaluar la asociación entre las concentraciones de vitamina B-12 y el riesgo de cáncer de mama no se observó una asociación estadísticamente significativa (RM: 1.06; IC: 95% 0.71 – 1.58) al comparar el quintil superior con el inferior. Cuando se incluyeron en el

modelo multivariado ambos biomarcadores las RM no cambiaron apreciablemente, para folato fue de 0.55 (IC: 95% 0.37 – 0.82), y para vitamina B-12 de 1.12 (IC: 95% 0.74 – 1.68), ambas en el quintil más alto (datos no mostrados).

En la **Tabla 3** se muestran los resultados por estatus de la menopausia. Se documentó asociación inversa entre las concentraciones de folato en suero y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (RM: 0.57; IC 95%: 0.34– 0.95), no así en mujeres premenopáusicas (RM: 0.66; IC 95%: 0.35– 1.23), al comparar el quintil superior con el inferior. La prueba de interacción para esta diferencia mostró un valor de p de 0.58. Altas concentraciones de vitamina B-12 en suero no se asociaron con la ocurrencia de cáncer de mama en mujeres pre ni postmenopáusicas ($p = 0.69$)

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que el folato en suero se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama. Esta asociación fue estadísticamente significativa al ajustar por factores confusores, y particularmente en mujeres postmenopáusicas. La vitamina B-12 no se asoció con el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas.

En esta población se observó que la prevalencia de las concentraciones en suero de los micronutrientes que están por debajo del rango normal, de acuerdo a lo señalado por el Instituto de Medicina[25] (folato de 6.8 nmol/L y vitamina B12 de 150 pmol/L), fue de 0.5% en los casos y 0.3% en los controles para folato, y de 10.5% y 10.4% para vitamina B-12, respectivamente

La asociación entre folato y/o vitamina B-12 y el riesgo de esta neoplasia ha sido ampliamente estudiada, pese a ello, no hay consistencia en los resultados obtenidos, tanto en estudios de casos y controles[8, 16, 17, 26-29] como en estudios prospectivos.[9, 10, 14, 15, 18, 30-32]

En relación a las concentraciones de folato en suero, los resultados de este análisis son similares a los reportados en dos estudios realizados en Australia; uno de ellos, con diseño de casos y controles sugirió que concentraciones de folato en suero superiores a 20.4 nmol/L comparadas con 11.3 nmol/L o menos disminuyen el riesgo de cáncer de mama (RM: 0.23; IC 95%: 0.09 – 0.54).[16] El otro análisis es una cohorte prospectiva, los autores señalan una asociación inversa, indicando que por cada 100 unidades (100µg/L) de disminución en las concentraciones de folato eritrocitario el riesgo de cáncer de mama se incrementa en 1.96 (HR= 1.96; IC 95% 1.22 – 3.12). En ese mismo estudio las concentraciones de folato en suero (por cada 2µg/L de disminución) no se asociaron con cáncer de mama (HR=1.41 IC 95% 0.86 – 2.27), sin evaluar posibles diferencias por condición de menopausia.[10]

El Nurses' Health Study[9] sugirió que las concentraciones de folato en plasma superiores a 31.7 nmol/L comparadas con 10.4 nmol/L o menos pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, pero no mostró significancia estadística (RR: 0.73; IC 95%: 0.50 – 1.07). Al analizar esta asociación por estatus de menopausia los autores reportaron una asociación similar entre mujeres pre y postmenopáusicas. Cuando evaluaron esta asociación en mujeres que reportaron consumo de alcohol de 15g/d o más la asociación fue estadísticamente significativa (RR: 0.11; IC 95% 0.02 – 0.59), comparando el quintil superior de las concentraciones folato con el inferior.

En nuestro estudio la media de consumo de alcohol en casos y controles fue de 1.1 g/d, el 71.5% de las participantes reportó no consumir alcohol, el 16.9% reportó un consumo de <2g/d y sólo el 11.1% consumen 2g/d o más. Dada la baja prevalencia de consumo de alcohol en la población estudiada, no fue posible evaluar la modificación de efecto entre el folato y consumo de alcohol sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el presente estudio se observó un efecto protector del folato sobre el riesgo de cáncer de mama, particularmente en mujeres postmenopáusicas, este resultado es similar al reportado en un estudio previo realizado en mujeres mexicanas, el cual analizó esta asociación mediante la evaluación de

consumo de folato con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, en el que se observó un efecto protector del folato sobre el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (RM: 0.55; IC 95% 0.35 – 0.86) al comparar el quintil superior con el inferior.[8]

Contrario a lo observado en este estudio, el Women's Health Study[15] señaló que concentraciones de folato por arriba de 35.8 nmol/L pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama (RR: 1.42; IC 95%: 1.00 – 2.02), y que el efecto se modifica por estatus de menopausia. En premenopáusicas, el riesgo de cáncer de mama fue 99% mayor en el quintil superior comparado con el quintil inferior (RR =1.99; IC 95% 1.01 – 3.93), mientras que en postmenopáusicas la asociación no fue estadísticamente significativa (RR= 1.24; IC 95% 0.81 –1.90). Los autores atribuyen el resultado a que la proliferación en las células del epitelio de la mama es mayor en premenopáusicas que en postmenopáusicas, por lo que el tiempo disponible para la reparación del ADN podría estar reducido en mujeres en premenopausia.

Otros estudios, dos cohortes prospectivas,[14, 18] y uno de casos y controles[17] no observaron asociación entre concentraciones folato en sangre y el riesgo de cáncer de mama. En este último, se observa una asociación con tendencia a la disminución del riesgo de cáncer de mama, sin embargo, no es estadísticamente significativo (RM: 0.64; IC 95% 0.35 –1.17), al comparar el tercil superior (> 30 nmol/L) con el inferior (< 20.4 nmol/L). Los autores reportan ajuste del modelo únicamente por edad y horas de ayuno, sin evaluar la asociación por condición de menopausia

Está documentado que el folato puede tener un efecto dual sobre la carcinogénesis, es posible que tenga un papel protector sobre el desarrollo del cáncer antes de que se establezca una transformación neoplásica; en tanto que, puede favorecer el desarrollo de este proceso una vez que se ha establecido la lesión neoplásica.[33]

Una posible explicación a nuestros resultados, en los que se encontró disminución del riesgo de cáncer de mama asociado a concentraciones de folato superiores a 18.1nmol/L en mujeres

postmenopáusicas, puede estar dada porque la síntesis, reparación y metilación del ADN afectan la división celular. Dado que el folato participa en esos procesos es posible que mujeres en premenopausia, en quienes la actividad ovárica está presente y por lo tanto en quienes hay mayor actividad de división celular del tejido de la mama, muestren disminución o anulación del efecto protector del folato.

Respecto a la vitamina B-12, algunos estudios longitudinales han evaluado la asociación entre las concentraciones sanguíneas de este micronutriente y el riesgo de cáncer de mama en mujeres de Estados Unidos. En el Women's Health Study,[15] al igual que en nuestro estudio, no se observó asociación estadísticamente significativa. No obstante, Wu[14] sugiere que la vitamina B-12 puede tener un efecto protector en mujeres postmenopáusicas, y Zhang[9] a partir del Nurses' Health Study reportó ese efecto en mujeres premenopáusicas (RR:0.36; IC 95%: 0.15–0.86). Los estudios que abordan esta asociación por medio de mediciones directas de vitamina B-12 son limitados, y aún se requiere que la investigación sea ampliada a otras poblaciones.

Las fortalezas de este estudio radican en el tamaño de muestra que permitió contar con suficiente poder estadístico (96%) para detectar la asociación entre folato y el riesgo de cáncer de mama, y haber utilizado mediciones en suero de los micronutrientes. Otra fortaleza del estudio es que los resultados fueron controlados por potenciales confusores conocidos para cáncer de mama reportados en la literatura, sin embargo, no se descarta la posibilidad de que los resultados sean explicados por variables no controladas.

Una de las limitaciones de este estudio es que el poder estadístico no fue suficiente (7%) para detectar posibles asociaciones entre vitamina B-12 y cáncer de mama. Otra limitación son las desventajas propias del diseño de casos y controles, lo que conlleva a contemplar la posibilidad de que los resultados observados se deban a causalidad reversa, considerando que el proceso cancerígeno en sí mismo podría haber disminuído las concentraciones de folato en suero. Además, debido a que algunos estudios sugieren que los polimorfismos del gen de la metilentetrahidrofolato

reductasa (MTHFR) pueden modificar el riesgo de cáncer de mama asociado a folato,[18] otra desventaja de este estudio es no haber contado con esa información.

En conclusión, este estudio contribuye con la evidencia de que elevadas concentraciones de folato tienen un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, específicamente en mujeres en postmenopáusicas. Además, para contribuir a la comprensión de la asociación entre folato y cáncer de mama, es conveniente que próximas investigaciones realizadas en población mexicana incluyan información sobre el gen de la MTHFR, debido a la participación que esta enzima tiene en el metabolismo del folato.

Tabla 1
Características de las mujeres que participaron en el estudio; México
2004 - 2007.

Características	Casos (n=593)	Controles (n=677)	p*
	Mediana (rango intercuartil)		
Edad (años)	52.9 (46.0 - 60.7)	50.9 (44.4 - 58.6)	0.004
Edad de la menarca (años)	13 (12 - 14)	13 (12 - 14)	0.80
Paridad (número de hijos nacidos vivos)	3 (2 - 4)	3 (2 - 5)	<0.001
Edad al primer embarazo de término (años)[‡]	21 (18-26)	20 (18 - 24)	<0.001
Lactancia (meses)	10 (0-31)	18 (5 - 47)	<0.001
Edad de la menopausia[§]	45 (42-50)	46 (41-50)	0.49
Actividad física (Horas/semana)			
Ligera	98.5 (90 - 106)	92 (77 - 102.5)	<0.001
Moderada	6 (2 - 13)	12 (2 - 24)	<0.001
Vigorosa	0 (0 - 1)	0 (0-0) [¶]	<0.001
IMC(Kg/m²)	29.0 (26.2 - 32.5)	29.9 (26.9 - 33.7)	<0.001
Talla (cm)	152.8 (148.7 - 156.8)	152.1 (148.0 - 156.2)	0.06
Folato en suero (nmol/L)	24.0 (17.7 - 33.1)	26.3 (19.5 - 33.3)	0.01
Quintiles			
Q ₁ ≤18.1	14.3 (12.0 - 16.8)	14.5 (11.8 - 16.8)	0.94
Q ₂ >18.1 - 23.8	21.1 (19.9 - 22.7)	21.1 (19.5 - 22.7)	0.80
Q ₃ >23.8 - 28.8	26.5 (24.9 - 27.9)	26.5 (25.2 - 27.9)	0.98
Q ₄ >28.8 - 35.3	31.5 (30.1 - 33.1)	32.0 (30.6 - 33.3)	0.29
Q ₅ >35.3	42.1 (38.3 - 59.6)	41.9 (37.8 - 51.2)	0.40
Vitamina en suero B-12 (pmol/L)	305.1 (207.0 - 499.5)	289.6 (200.3 - 449.0)	0.23
Quintiles			
Q ₁ ≤185.9	143.9 (118.0 - 163.8)	195.0 (143.9 - 161.6)	0.64
Q ₂ >185.9 - 250.1	218.0 (199.2 - 236.1)	214.0 (200.7 - 230.9)	0.26
Q ₃ >250.1 - 335.1	289.6 (268.6 - 309.9)	290.0 (271.5 - 314.3)	1.00
Q ₄ >335.1 - 540.1	404.7 (367.8 - 457.8)	404.3 (374.8 - 449.3)	0.80
Q ₅ > 540.1	955.5 (708.3 - 2152)	1013.0 (714.6 - 2862.7)	0.50
	Porcentajes		
Nivel socioeconómico			
Bajo	30.5	33.1	
Medio	24.8	32.1	
Alto	44.7	34.9	0.001

Tabla 1. Continuación

Características	Casos (n=593)	Controles (n=677)	p*
	Porcentaje		
Institución de Salud[¶]			
IMSS	54.0	47.7	
ISSSTE	7.8	7.8	
SS	38.1	44.5	0.06
Lugar de residencia [¶]			
Distrito Federal	67.6	55.4	
Nuevo León	23.3	26.3	
Veracruz	8.9	18.3	<0.001
Estatus de menopausia			
Premenopausia	33.9	39.4	
Postmenopausia	66.1	60.6	0.04
Uso de terapia hormonal ^{∞,¶}			
No	80.9	88.8	
Si	18.4	10.9	<0.001
Uso de anticonceptivos orales[¶]			
No	57.3	55.2	
Si	42.3	44.8	0.41
Consumo de alcohol			
No	74.7	86.4	
Si	19.9	11.1	<0.001
Consumo de tabaco			
No	74.2	77.0	
Si	25.8	23.0	0.25
Enfermedad benigna de mama[¶]			
No	83.6	89.8	
Si	14.8	8.9	0.001
Antecedentes familiar con cáncer de mama			
No	93.4	96.3	
Si	6.6	3.7	0.02

*Prueba de la suma de los rangos de Mann-Whitney para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

‡ En mujeres que reportaron partos.

¶ Los porcentajes que no suman 100% es debido a valores faltantes.

§ En mujeres en postmenopausia.

‡ Los valores fueron observados a partir del percentil 90.

Tabla 2

RM e IC 95% para cáncer de mama de acuerdo a quintiles de folato y vitamina B-12 en suero, en las mujeres del estudio, México 2004 - 2007.

Concentraciones en suero	Quintiles					*p para tendencia
	1	2	3	4	5	
Folato (nmol/L)	≤18.1	>18.1 - 23.8	>23.8 -28.8	>28.8 - 35.3	>35.3	
Casos/controles	166/136	127/141	88/130	83/134	124/135	
RM simple (IC 95%)*	1.00	0.74 (0.53 - 1.03)	0.55 (0.39 - 0.79)	0.51 (0.36 - 0.72)	0.75 (0.54 - 1.05)	0.014
RM múltiple (IC 95%)§	1.00	0.71 (0.49 - 1.04)	0.50 (0.34 - 0.75)	0.41 (0.27 - 0.62)	0.58 (0.40 - 0.86)	<0.001
Vitamina B-12 (pmol/L)	≤185.9	>185.9 - 250.1	>250.1 - 335.1	>335.1 - 540.1	>540.1	
Casos/controles	108/129	105/129	110/129	120/129	129/128	
RM simple (IC 95%)*	1.00	0.97 (0.68 - 1.40)	1.02 (0.71 - 1.46)	1.11 (0.78 - 1.59)	1.20 (0.85 - 1.71)	0.20
RM múltiple (IC 95%)§	1.00	0.89 (0.59 - 1.34)	0.80 (0.53-1.20)	1.02 (0.68-1.52)	1.06 (0.71- 1.58)	0.58

» Se utilizó regresión logística simple para estimar RM e IC 95%.

§ Modelo ajustado por edad, nivel socioeconómico (bajo, medio,alto), paridad (discreta), edad al primer embarazo de término (nulíparas, <25, 25-30, >=30), estatus de menopausia, consumo de alcohol (sí/no), consumo de tabaco (sí/no), actividad física ligera (horas a la semana), IMC (continua), antecedente familiar de primer grado con cáncer de mama (si/no), enfermedad benigna de mama (si/no), terapia hormonal (sí/no).

*Calculada con la variable del micronutriente en quintiles.

Tabla 3
Efecto de folato y vitamina B-12 sobre el cáncer de mama por estatus de menopausia en mujeres que participaron en el estudio, México 2004-2007.

Concentraciones en suero	Quintiles					*p para tendencia
	1	2	3	4	5	
Folato (nmol/L)	≤18.1	>18.1 - 23.8	>23.8 -28.8	>28.8 - 35.3	>35.3	
Estatus de menopausia						
Premenopausia: Casos/controles	60/63	56/57	28/47	17/50	37/50	
RM múltiple (IC 95%) [§]	1.00	0.99 (0.55-1.78)	0.62 (0.32-1.19)	0.25 (0.12-0.54)	0.68 (0.36-1.2)	0.009
Postmenopausia: Casos/controles	106/73	71/84	60/83	66/84	87/85	
RM múltiple (IC 95%) [§]	1.00	0.53 (0.32 - 0.89)	0.44 (0.26-0.76)	0.48 (0.28-0.81)	0.57 (0.34-0.95)	0.039
Vitamina B-12 (pmol/L)	≤185.9	>185.9 - 250.1	>250.1 - 335.1	>335.1 - 540.1	>540.1	
Estatus de menopausia						
Premenopausia:						
Casos/controles	41/54	37/54	35/59	43/49	38/47	
RM múltiple (IC 95%) [§]	1.00	0.72 (0.38 - 1.39)	0.61 (0.31 - 1.19)	0.93 (0.48 - 1.78)	1.13 (0.58 - 2.20)	0.581
Postmenopausia:						
Casos/controles	0.89	68/75	70/75	77/80	91/81	
RM múltiple (IC 95%) [§]	1.00	0.95 (0.55-1.63)	0.83 (0.48-1.43)	0.96(0.56-1.62)	0.95(0.56-1.60)	0.884

[§] Modelo ajustado por edad, nivel socioeconómico (bajo, medio,alto), paridad (discreta), edad al primer embarazo de término (nulíparas, <25, 25-30, >=30), estatus de menopausia, consumo de alcohol (sí/no), consumo de tabaco (si/no), actividad física ligera (horas a la semana), IMC (continua), antecedente familiar de primer grado con cáncer de mama (sí/no), enfermedad benigna de mama (sí/no), terapia hormonal (si/no).

*Calculada con la variable del micronutriente en quintiles.

Literatura citada

1. GLOBOCAN 2008. *Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide 2008*. 03/11/2011]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
2. Lozano-Ascencio, R., et al., *Tendencias del Cáncer de Mama en América Latina y el Caribe*. Salud Publica Mex, 2009. **51**(2): p. S147-S156.
3. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, *ABC of Breast Diseases: Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics*. BMJ, 2000. **321**: p. 624 - 628.
4. Hankinson, S.E., G.A. Colditz, and W.C. Willet, *Towards an integrated model for breast cancer etiology: The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones*. Breast Cancer Res, 2004. **6**(5): p. 213-218.
5. Stein, C. and G. Colditz, *Modifiable risk factors for cancer*. Br J Cancer 2004. **90**(2): p. 299-303.
6. Sprague, B.L., et al., *Proportion of Invasive Breast Cancer Attributable to Risk Factors Modifiable after Menopause*. Am J Epidemiol, 2008. **168**(4): p. 404-441.
7. Kim, Y.-I., *Folate and carcinogenesis: Evidence, mechanisms, and implications*. J Nutr Biochem, 1999. **10**: p. 66-88.
8. Lajous, M., et al., *Folate, Vitamin B6, and Vitamin B-12 Intake and the Risk of Breast Cancer Among Mexican Women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(3): p. 443-448.
9. Zhang, S.M., et al., *Plasma Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer*. J Natl Cancer Inst 2003. **95**(5): p. 373-380.
10. Rossi, E., et al., *Folate Levels and Cancer Morbidity and Mortality: Prospective Cohort Study from Busselton, Western Australia*. Ann Epidemiol 2006. **16**(206-212).
11. Choi, S.-W. and J.B. Mason, *Folate and Carcinogenesis: An Integrated Scheme*. J Nutr 2000. **130**(2): p. 129-132.
12. Friso, S. and S.-W. Choi, *Gene-Nutrient Interactions in One-Carbon Metabolism*. Curr Drug Metab, 2005. **6**(1): p. 37-46.
13. Larsson, S.C., E. Giovannucci, and A. Wolk, *Folate and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis*. J Natl Cancer Inst 2007. **99**: p. 64-76.
14. Wu, K., et al., *A Prospective Study on Folate, B12, and Pyridoxal 5'' -Phosphate (B6) and Breast Cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999. **8**: p. 209-217.
15. Lin, J., et al., *Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women*. Am J Clin Nutr 2008. **87**(3): p. 734-743.
16. Beilby, J., et al., *Reduced breast cancer risk with increasing serum folate in a case-control study of the C677T genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene*. Eur J Cancer 2004. **40**: p. 1250 - 1254.
17. Chou, Y.-C., et al., *Plasma homocysteine as a metabolic risk factor for breast cancer: findings from a case-control study in Taiwan*. Breast Cancer Res Treat 2007. **101**: p. 199-205.

18. Ericson, U.C., et al., *Increased breast cancer risk at high plasma folate concentrations among women with the MTHFR 677T allele*. *Am J Clin Nutr*, 2009. **90**(5): p. 1380-1388.
19. Ángeles-Llerenas, A.I., et al., *Moderate physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status*. *Cancer Causes Control*, 2010. **21**(4): p. 577-86.
20. OMS, *Investigaciones sobre la menopausia en los años 90*, in *Serie de informes técnicos*. 1996, OMS: Ginebra.
21. Salazar-Martinez, E., et al., *Reproductive Factors of Ovarian and Endometrial Cancer Risk in a High Fertility Population in Mexico*. *Cancer Res*, 1999. **59**: p. 3658-3662.
22. Mayoagitia, S.B., *La edad de la menopausia en México*. *Rev Endocrinol Nutr*, 2006. **14**: p. 133-136.
23. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007, AICR: Washington DC.
24. Hosmer, D.W. and S. Lemeshow, *Applied Logistic Regression*. Second ed. 2000: Wiley.
25. Institute of Medicine, *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. 1988, The National Academy Press: Washington (DC).
26. Shrubsole, M.J., et al., *Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study*. *Cancer Res*, 2001. **61**: p. 7136-7141.
27. Levi, F., et al., *Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk*. *Int J Cancer*, 2001. **91**: p. 260-263.
28. Chen, J., et al., *One-Carbon Metabolism, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Breast Cancer*. *Cancer Res* 2005. **65**(4): p. 1606-1614.
29. Ma, E., et al. (2009) *Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women*. *BMC Cancer* **9**, DOI: 10.1186/1471-2407-9-122.
30. Zhang, S., et al., *A Prospective Study of Folate Intake and the Risk of Breast Cancer*. *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1632-1637.
31. Rohan, T.E., et al., *Dietary Folate Consumption and Breast Cancer Risk*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 266-269.
32. Lajous, M., et al., *Folate, Vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women*. *Cancer Causes Control*, 2006. **17**(9): p. 1209-1213.
33. Kim, Y., *Does a High Folate Intake Increase the Risk of Breast Cancer?* *Nutrition Reviews* 2006. **64**(10): p. 468-475.