



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO MTHFR C677T Y LA
SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA: META-ANÁLISIS
BASADO EN ESTUDIOS CASO- CONTROL A NIVEL MUNDIAL.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para optar por el título de Médico Cirujano

Profesor Guía

MSc. María Eugenia Sánchez Navarro

Autoras

Gabriela Alejandra Pérez Morocho

Jessika Karina Lastra Matuhura

Año

2017

DECLARACIÓN DE PROFESOR GUIA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con los estudiantes, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

María Eugenia Sánchez Navarro

Magister en Docencia Universitaria e Investigación Educativa

CI: 1709576845

DECLARACIÓN PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.

Fausto Guillermo Patiño Mosquera

Doctor en Salud Pública

CI: 1705305645

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

Gabriela Alejandra Pérez Morocho

CI: 1722948567

Jessika Karina Lastra Matuhura

CI: 0401543889

AGRADECIMIENTOS

Gabriela: Agradezco a Dios, a mis padres a quienes les debo todo lo que soy, a mis hermanas por cada palabra, por cada risa, por ser incondicionales, a mis amigos por todo el apoyo, a mis maestros por todas las enseñanzas y consejos y a cada una de las personas que me han acompañado en este arduo camino, cada uno es una parte importante en mi vida. Gracias infinitas.

Karina: Gracias a Dios, ha sido Él quien me ha traído hasta aquí, a mis padres por su apoyo incondicional, a toda mi familia por compartir este gran sueño conmigo, a mis amigos por los momentos compartidos, a mis maestros por su dedicación y a todas aquellas personas que durante este viaje pude conocer, sin lugar a duda sin cada una de ustedes esto no sería posible, ¡Muchas gracias!.

Ambas queremos agradecer de manera especial a Antonio por sus enseñanzas y ayuda en este tiempo, a Mariu por guiarnos y por sus consejos como nuestra tutora y a Fausto por toda la paciencia, conocimiento y preparación en el paso final.

DEDICATORIA

Gabriela: Este trabajo se lo quiero dedicar a Dios que es mi luz y mi guía. También a Patricio, Mercedes, Patricia y Andrea, que son el motor de todo lo que hago a diario, esto es por y para ustedes.

Karina: "Todo tiene su tiempo, y todo lo que se quiere debajo del cielo tiene su hora" Ecl 3:1, este trabajo está dedicado a Dios ha sido Él quien me ha permitido cumplir mi gran sueño y a mi abuela Gloria quien fue, es y será una inspiración en mi vida.

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama encabeza las causas de mortalidad en mujeres por neoplasia. La OMS estima que la incidencia global es de 99,4 por cada 100.000 habitantes. Este cáncer se produce cuando un tipo de células del tejido mamario, crecen de forma anormal y descontrolada. Las personas con el polimorfismo C677T del gen MTHFR tienen una reducción de alrededor del 50% en la actividad enzimática, por lo tanto, se ha observado mayor asociación con el desarrollo de cáncer de mama.

Método

El presente trabajo de titulación es un meta análisis para el que se utilizaron 32 estudios primarios: 16 de población asiática, 11 de población de caucásica y 5 de población mestiza que fueron encontrados en las bases de datos de *PubMed*, *EMBASE*, *Google Académico* y *Scopus* de los últimos 15 años hasta abril del 2017. Los datos fueron analizados mediante el uso del software *SPSS* y la técnica *Forest Plot*.

Resultados

El análisis de OR de todas las poblaciones (32 estudios) para la combinación de genotipos CC vs CT+TT generó un OR de 1.073, con un intervalo de confianza de 1.0-1.1. Mientras que para la combinación de genotipos CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.261, con un intervalo de confianza de 1.2-1.4.

Conclusiones

Este trabajo de investigación tuvo como finalidad asociar el riesgo de desarrollar cáncer de mama con la presencia del polimorfismo MTHFR, se realizó un meta- análisis entre 32 artículos de diferentes países de poblaciones asiáticas, caucásicas y mestizas y se pudo concluir que, si existe un riesgo de

desarrollar cáncer de mama, sin embargo, como se menciona, se debe siempre tener en cuenta demás factores que puedan estar asociados con el desarrollo de esta enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de mama, polimorfismo, MTHFR, C667T.

ABSTRACT

Introduction

Breast cancer is the leading cause of mortality due to neoplasia in women, WHO estimates that the overall incidence is 99.4 cases per 100,000 persons. This cancer occurs when a type of breast tissue cell grows abnormally and uncontrolled. People with the C677T polymorphism of the MTHFR gene have a reduction of about 50% in enzyme activity; therefore, there is a greater association of the development of breast cancer.

Method

For this meta-analysis, 33 studies were used comprising 16 Asians, 11 Caucasians and 5 mestizos. This data was collected from in the Pubmed and Scopus database. The data was analyzed using the SPSS software and the forest plot technique.

Results

The OR analysis of all populations (32 studies) for the combination CC vs CT + TT generated an OR of 1.073 with a confidence interval of 1.0-1.1. While for the combination of CC vs TT genotypes generated an OR of 1.261 with a confidence interval of 1.2-1.4.

Conclusions

This research associates the risk of developing breast cancer with the presence of the MTHFR polymorphism. A meta-analysis was performed between 32 articles from different countries of Asian, Caucasian and mestizo populations and it was concluded that if there is a risk of developing breast cancer, however, there are other factors that may be associated with the development of this disease.

Key words: breast cancer, polymorphism, MTHFR, C667T.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	MARCO TEÓRICO.....	1
3	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	5
4	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:	6
5	OBJETIVOS	6
5.1	Objetivo general	6
5.2	Objetivos específicos.....	6
6	MATERIALES Y MÉTODOS	7
6.1	Criterios de elegibilidad	7
6.2	Población de estudio y exposición a comparar.....	8
6.3	Variables	8
6.4	Estrategia de búsqueda de estudios primarios	9
6.5	Criterios de inclusión	10
6.6	Criterios de exclusión	11
7	MEDIDAS DE ASOCIACIÓN E IMPACTO.....	15
8	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	15
8.1	Análisis de Sesgo.....	15
8.2	Análisis de Heterogeneidad.....	16
8.3	Escala de AMSTAR.....	16
9	RESULTADOS	18
9.1	Descripción de los estudios y sujetos incluidos	18
10	RESULTADOS DE META- ANÁLISIS.....	19
11	DISCUSIÓN	30
12	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
13	CONCLUSIONES.....	32
14	RECOMENDACIONES	33
	REFERENCIAS.....	35
	ANEXOS.....	42

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se produce cuando un tipo de células del tejido mamario, crece de forma anormal y descontrolada, formando un tumor que puede ser palpado u observado radiológicamente; este es capaz de invadir tejidos proximales e irradiarse hacia otras zonas del cuerpo (metástasis). (American Cancer Society, 2016).

Esta es una patología de gran morbi-mortalidad a nivel mundial y representa una de las principales causas de muerte en mujeres. La OMS estima que la incidencia global es de 99,4 por cada 100.000 habitantes. (Organización Mundial de la Salud, 2008), siendo más alta en países desarrollados como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y los países del Noreste de Europa, relacionados con la conducta de una sociedad industrializada, mientras que las tasas más bajas se encuentran en los países bajos de Asia y África Sub-Sahariana. (Esserman & Joe, 2017). América Latina tiene una incidencia moderada, que ha ido en aumento conjuntamente con el desarrollo de sus naciones (Ministerio de Salud Chile, 2011). En nuestro país, SOLCA reporta una incidencia de 20 por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 4 por cada 100.000 habitantes (SOLCA, 2014), por otra parte en Estados Unidos se calcula que al menos 1 de cada 6 mujeres diagnosticadas con este tipo de cáncer fallecerá por esta enfermedad; se ha visto que la detección temprana de esta neoplasia aumenta la incidencia pero disminuye drásticamente la mortalidad, por ello varios países en el mundo han instaurado campañas de tamizaje para la detección temprana de la misma (American Cancer Society, 2016).

2 MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama se clasifica histológicamente en 3 tipos (Huicochea, González, Tovar, Olarte, & Vázquez, 2009):

- Carcinoma no invasor (in situ) 20-23%. Este se caracteriza por respetar la membrana basal del sistema ductal del tejido mamario, pero se ha visto que en un plazo de 10 años tienen un riesgo del 30-50% de desarrollar un cáncer ductal invasor.
- Carcinomas invasores del 75-80%: Posee la capacidad de invadir canales linfáticos y vasculares, promoviendo la diseminación y cultivo de células cancerígenas en todo el cuerpo, es decir posee gran capacidad metastásica. De estos, el más común es el carcinoma ductal con una estadística del 70.80%, le sigue el lobulillar invasor representado por el 5-10%.
- Otros (Enfermedad de Paget del Pezón) representado por el 1%: Es el tipo de cáncer de seno más infrecuente, con afectación del pezón y la areola.

Otra clasificación es la molecular, subdivida en:

- Receptores de estrógeno positivo (ER)
- Receptor de Progesterona Positivo (PR)
- HER2 diferenciado en 4 tipos: Luminal A (PR+ y/o ER+, HER2-, Ki67 bajo), Luminal B (PR+ y/o ER+, HER2+, o HER2- con Ki67 alto), Triple negativo (PR-, ER- HER2-, citokeratina 5/6+, y/o HER1+), y HER2+ (ER-, PR-, HER2+). (López-Cortés, 2015)

Las principales manifestaciones clínicas son: la presencia de una masa, generalmente de características induradas, no móvil, de bordes irregulares, no dolorosa, acompañada de adenopatía axilar, otros menos comunes es la

presencia de eritema, de características propias en forma de piel de naranja, aunque cabe recalcar que este tipo de neoplasia casi siempre pasa desapercibido por las mujeres hasta el autoexamen o una prueba de imagen.

La presencia de síntomas generales como pérdida de peso, dolor en huesos, fracturas, tos, dolor abdominal, náuseas, vómito o ictericia son posibles en un cáncer mamario metastásico, dependiendo del tejido invadido. (Esserman & Joe, 2017).

Existen varios factores de riesgo relacionados con este carcinoma, según el estudio de datos SEER (Chen, 2016):

- Factores de alto riesgo:
 - Edad: Menores de 49 años, 1 de cada 53 mujeres; 50 a 69 años, 1 de cada 44 mujeres; 60 a 69 años, 1 de cada 29 mujeres.
 - Género: La frecuencia del cáncer de mama tiene una relación de 100:1 respecto de mujeres a hombres.
 - Raza: Según este estudio, es más frecuente en caucásicos que en mujeres de raza negra.
 - Peso: la obesidad está altamente relacionada con el desarrollo de neoplasias.
 - Niveles de Estrógenos: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, antecedentes de terapia de reemplazo hormonal
 - Antecedentes Patológicos Familiares: Relacionados con la primera línea de consanguinidad, en relación a mutación de líneas germinales de genes con susceptibilidad de cáncer de mama como BRCA1 Y BCRCA2 entre otros.

La mayor parte de los casos de cáncer mamario, no son de tipo familiar y se creen que están relacionados a mutaciones específicas de genes que codifican vías metabólicas relacionadas con la replicación de las cadenas de ADN. El gen MTHFR sintetiza la proteína del mismo nombre, la metilentetrahidrofolato

reductasa (MTHFR), que es la responsable del metabolismo de los folatos, catalizando la reducción de 5, 10 metilentetrahidrofolato a 5 metilentetrahidrofolato, la forma predominante en que el folato circula. Además, es uno de los sustratos en la transformación de homocisteína a metionina para la síntesis de S-adenosimetionina, que es el principal donante de grupos metilos, necesarios para la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (Xu, 2007).

CADENA METABÓLICA DE LOS FOLATOS

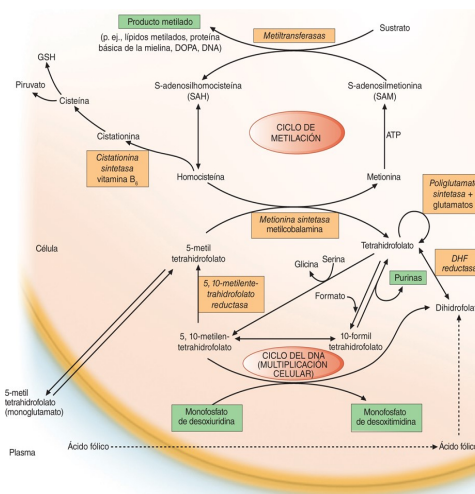


Figura 1. Cascada Metabólica de los folatos y su relación con la síntesis del ADN. Tomado de Kasper, 2016

El polimorfismo C677T tienen una reducción de alrededor del 50% en la actividad enzimática produciendo homocisteína sérica en exceso y folato sérico en cantidades por debajo de lo normal (Morales, 2009). El gen MTHFR se localiza en el cromosoma 1 en la región 1p36.3, para el polimorfismo C677T situado en el 11 exón existen: homocigotos para el genotipo 5,10- (MTHFR) 677TT, quienes poseen solo un 30% de la actividad enzimática con respecto al genotipo normal, este déficit enzimático está asociado al desarrollo de neoplasias mamarias, especialmente en pacientes pre-menopáusicas, mientras que aquellos que presentan heterocigocidad en el gen MTHFR 677CT

conservan el 65% de la funcionalidad por lo tanto tienen una menor relación para el desarrollo de cáncer de mama. (Zúñiga, 2007).

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La incidencia del cáncer de mama ha ido creciendo con el paso de los años, encabezando la lista de causas de muerte por neoplasias en mujeres a nivel mundial. En América Latina, este cáncer cobra la vida de aproximadamente 300.000 mujeres anualmente, se ha llegado a detectar que cada 60 minutos fallecen hasta tres mujeres a causa de esta enfermedad (Robles, 2002).

Estas cifras descritas son alarmantes para el sistema de salud, la prevención primaria de esta neoplasia maligna sigue siendo muy poco utilizada debido a diversos factores, el principal es la información insuficiente que se entrega a las mujeres. Sin embargo, hoy en día se debe considerar el valor de la detección temprana ya que esto reduciría la mortalidad y los costos en el sistema de salud.

El cáncer de mama tiene grandes repercusiones a nivel mundial. Los diferentes estudios sobre este tipo de cáncer arrojan estadísticas que han permitido identificar lo que ocurre en grupos de mujeres que han sido clasificadas por edad, etnia, ubicación geográfica, hábitos, entre otros, pero sobre todo ofrecen una imagen de las repercusiones que tiene el cáncer de mama en la sociedad.

Estas estadísticas nos revelan datos de cuántas personas reciben un diagnóstico con este tipo de neoplasia, la edad promedio en la que se diagnosticó, el número de personas que viven después del diagnóstico y cuántas muertes se han producido anualmente por esta enfermedad. También nos permite establecer diferencias entre grupos de personas definidas y son fundamentales para que los gobiernos, profesionales de salud e investigadores puedan seguir avanzando en el diseño de estrategias para la detección

temprana y sepan brindar un tratamiento oportuno bajo el esquema de la medicina de precisión. Se estima que para un futuro el cáncer de mama incrementará en número de pacientes, ya que según lo previsto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2025 habrá hasta 2,5 millones de nuevos casos y hasta 800.000 muertes (OMS, 2008).

Este estudio tiene como finalidad aportar más información acerca de las causas de cáncer de mama y cómo afecta a la población alrededor del mundo, especialmente tiene interés en Latinoamérica y Ecuador ya que existen pocos estudios que corroboran la información que existe acerca de esta patología en esta región geográfica. Por otro lado, es muy importante describir el tipo de polimorfismo ya que se han encontrado diversas publicaciones que muestran la importancia de éste en el cáncer de mama, para que de esta forma se pueda dar paso a más investigaciones y aportes al estudio de esta neoplasia.

4 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

El polimorfismo MTHFR C677T se asocia con el riesgo de desarrollar cáncer de mama en diferentes poblaciones alrededor del mundo.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del polimorfismo MTHFR C677T con el desarrollo de cáncer de mama mediante un estudio meta-análisis de diferentes grupos poblacionales a nivel mundial.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calcular el riesgo (*odds ratio*) del polimorfismo MTHFR C677T en el desarrollo de cáncer de mama a partir de la comparación de genotipos entre individuos sanos y afectados.

2. Analizar el riesgo del desarrollo de cáncer de mama entre los grupos poblacionales y la presencia del polimorfismo MTHFR C677T.

6 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Criterios de elegibilidad

El presente trabajo de investigación es una revisión sistemática con un meta análisis por lo que es un estudio analítico, observacional, no experimental obtenido a partir de la necesidad de conocer si existe asociación entre el polimorfismo MTHFR C677T y la susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama; este estudio siguió la metodología del “*Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*”. Las revisiones sistemáticas son procesos complejos por lo que se sugiere que existan al menos dos revisores, que no deben conocer los resultados de la aplicación de los criterios por parte del otro miembro del equipo investigador (Ramírez R. 2013), es por esto que fue necesaria la participación de 2 investigadores independientes, que realicen la búsqueda en días y horas diferentes por varias semanas.

Para comenzar, en base a la pregunta PICO se definió la inquietud de investigación, esta pregunta nos permite estructurar cuatro componentes principales para dar paso a una revisión sistemática:

P: grupo de pacientes relevantes

I: intervención o exposición de interés

C: grupo de pacientes con los que se va a comparar

O: desenlace o resultados que tuvo la revisión sistemática (Beltrán, 2005).

Luego de haber revisado rigurosamente que grupo es el que se desea estudiar y la exposición que tuvieron este grupo de pacientes se pudo dar inicio a la inquietud del presente trabajo de titulación el cual plantea la pregunta:

¿Tiene relación la presencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR en mujeres con el desarrollo de cáncer de mama? para este caso:

P: Mujeres pre y post menopaúsicas con cáncer de mama de edades entre los 30 hasta los 78 años.

I: Portadoras del polimorfismo C677T del gen MTHFR.

C: Mujeres del mismo grupo etario sin antecedentes patológicos personales o familiares

O. Riesgo de desarrollar cáncer de mama.

6.2 Población de estudio y exposición a comparar

La población seleccionada para este estudio en el grupo de casos son mujeres con cáncer de mama sin antecedentes patológicos personales ni familiares (cáncer de mama en familiares de primer grado) y en el grupo de los controles son mujeres del mismo grupo etario sin antecedentes patológicos personales ni familiares (cáncer de mama en familiares de primer grado) para el análisis del polimorfismo C677T del gen MTHFR. En ambos grupos se calculó el *odds ratio* (riesgo relativo indirecto) como medida de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

6.3 Variables

Las variables que se utilizaron para el estudio fueron identificadas de manera clara a partir de la pregunta *PICO*, esto sirvió de base para la selección de artículos casos y controles que cumplieran con las mismas, estas son: La presencia o ausencia del polimorfismo que será catalogada como variable dependiente. Por otra parte, considerando que la etnia es un factor vinculado con la genética, se analizó la relación propuesta en la hipótesis en diferentes grupos poblacionales; pese a que se conoce que cada población puede tener diversas etnias; para fines analíticos observando el origen de varios meta-análisis se clasificó en poblaciones asiática, caucásica y mestiza a las diferentes etnias utilizadas para este estudio.

Tabla 1

Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Dimensión	Conceptualización
Polimorfismo	Dependiente Cualitativa Dicotómica	Presencia de polimorfismo	Presente / Ausente
Genotipo	Independiente Cualitativa Multicotómica	Tipo	CC Homocigoto normal CT Heterocigoto TT Homocigoto alterado (Dos Santos, 2010)

6.4 Estrategia de búsqueda de estudios primarios

Para este meta-análisis se realizó una búsqueda de estudios publicados en PubMed, EMBASE, Google Académico y Scopus de los últimos 15 años hasta abril del 2017. Para la estrategia de búsqueda se utilizó combinaciones de palabras y términos MeSH (Medical Subject Headings): ((cáncer de mama) OR (cáncer de seno) OR (neoplasia mamaria) AND (MTHFR) OR (metilendetrahidrofolato) AND (polimorfismo) OR (C677T) OR (Ala677Val)), ("Breast Neoplasms"[Mesh] AND "MTHFR protein, human"[Supplementary Concept] AND "C677T"[All Fields] OR "Ala677Val"[All Fields]), sin restricción de lenguaje o tipo de estudio, con exclusión de citas (figura 2).

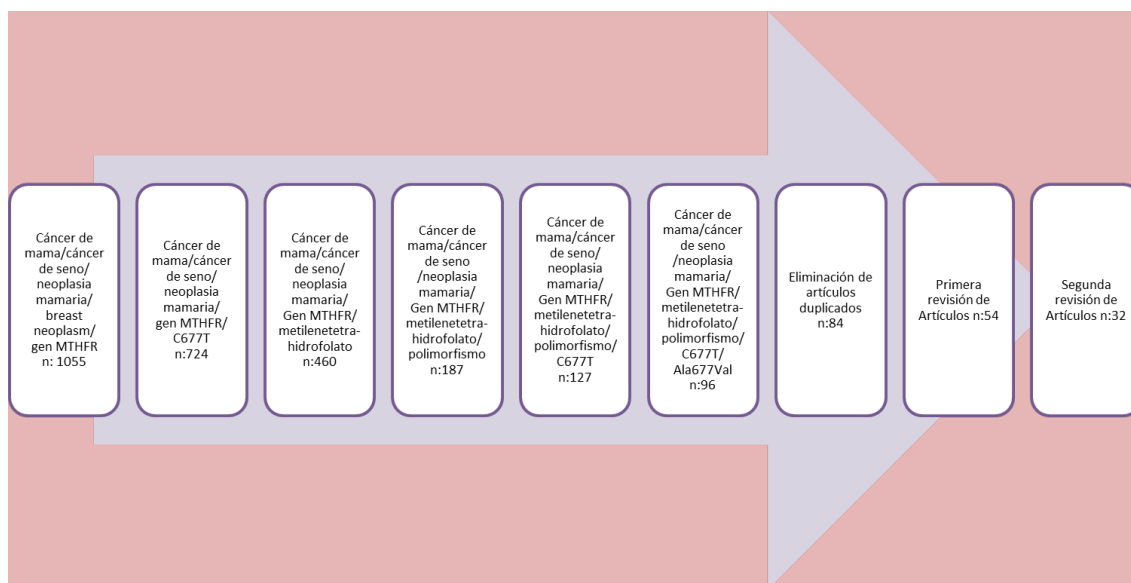


Figura 2. Términos MeSH utilizados para la búsqueda de estudios.

Se obtuvo un número de 96 estudios de los cuales 12 fueron duplicados por lo que se los excluyó, quedando un número de 84 estudios. En la primera revisión se descartaron 22 estudios que no fueron primarios o tenían un tipo de medida diferente al requerido para este caso. (p. ej. Serie de casos, meta- análisis). Con un número de 62 estudios primarios se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión detallados más adelante con lo que 30 estudios fueron descartados (figura 3). Finalmente se obtuvo un total de 32 estudios casos y controles para la realización de este meta- análisis. (Tabla 2)

6.5 Criterios de inclusión

- Estudios de casos y controles donde la exposición estudiada sea el polimorfismo MTHFR C677T y el evento de resultado el cáncer de mama.
- Estudios casos y controles publicados desde el año 2006.
- Estudios casos y controles con lo anteriormente mencionado que tengan información de los alelos CC, TT, CT.
- Estudios casos y controles que tengan información suficiente para el cálculo de OR, IC y valor de P.

6.6 Criterios de exclusión

- Estudios que incluyeran mujeres embarazadas o mujeres que presenten condiciones médicas como la presencia de otro tipo de cáncer.
- Estudios casos y controles de poblaciones exclusivas de mujeres pre o postmenopáusicas en el estudio del polimorfismo C677T del gen MTHFR.
- Estudios que tenga un enfoque con predominio en el riesgo de desarrollar cáncer de mama asociado a la presencia del polimorfismo mediado por vías alternas o de forma indirecta.
- Estudios de riesgo de desarrollo de cáncer de mama asociado a la dieta o ingesta de sustancias en relación a la presencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR

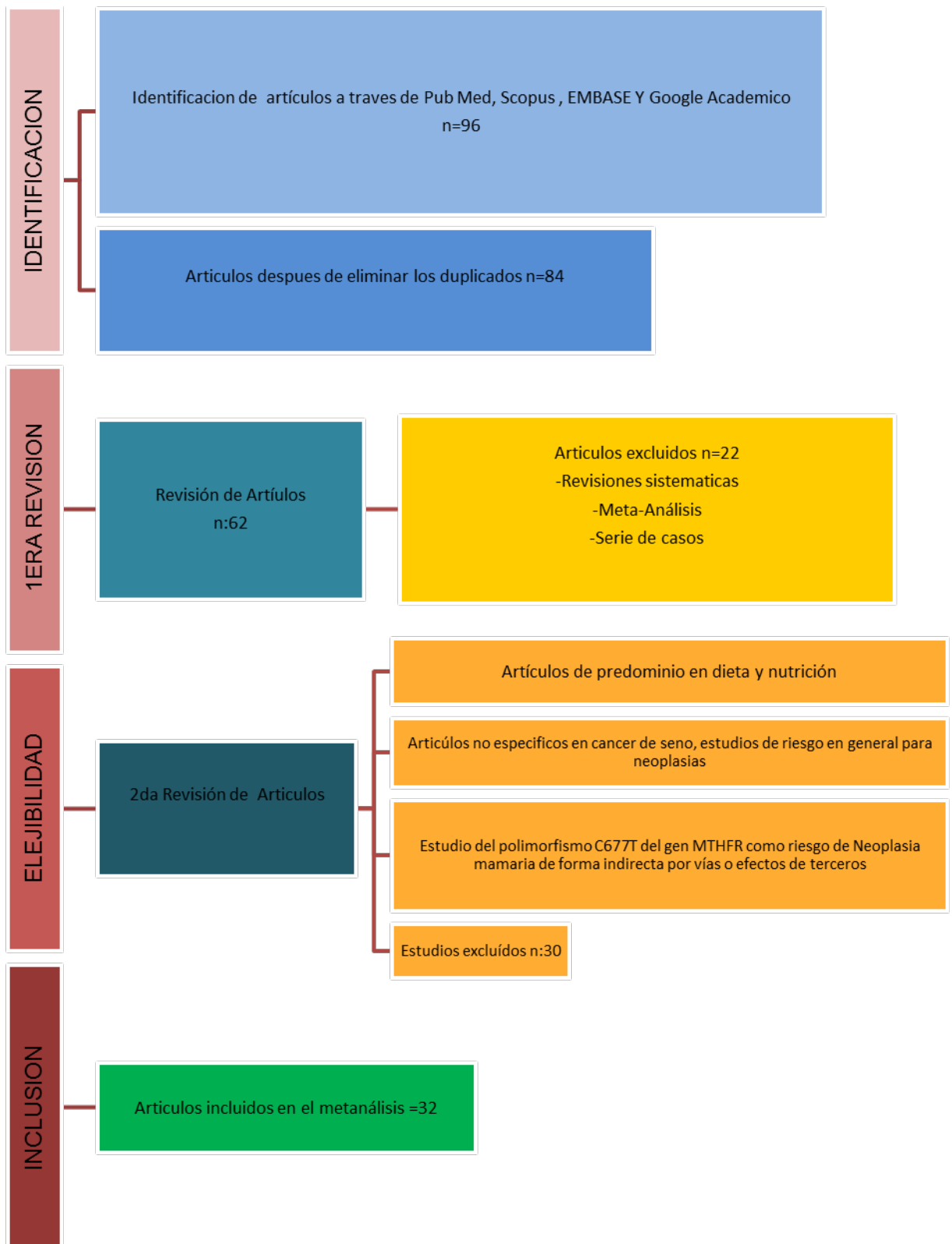


Figura 3. Diagrama de flujo prisma de selección de artículos para meta-análisis.

Tabla 2

Estudios primarios seleccionados.

AUTOR	AÑO	DISEÑO DE ESTUDIO	PAÍS	POBLACIÓN	TIPO DE PCR	TAMAÑO DE LA MUESTRA	COMPARACION	EXPOSICION	DG HISTOLOGICO	APP	APF	FACT AMBIENTALES
AKILZHANOVA ET AL.,	2013	CASOS Y CONTROLES	KAZAKHSTAN	ASIATICA	PCR SIMPLE	619(315C+604CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	NIVELES DE HOMOCISTEINA CON EL POLIMORFISMO C667T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
AKRAM ET AL.,	2012	CASOS Y CONTROLES	PAKISTAN	ASIATICA	PCR RFLP	220 (110C+110CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
ALSHATWI ET AL.,	2010	CASOS Y CONTROLES	ARABIA SAUDITA	ASIATICA	PCR EN TIEMPO REAL	200(100C+100CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
AWWAD ET AL.,	2015	CASOS Y CONTROLES	JORDANIA	ASIATICA	PCR RFLP	300(150C+150CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
BATSCHAUER ET AL.,	2011	CASOS Y CONTROLES	BASIL	MESTIZA	PCR RFLP	153(68C+85CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
BENTLEY ET AL.,	2010	CASOS Y CONTROLES	ESTADOS UNIDOS	CAUCASICA	PCR SIMPLE	2448(1007C+1441CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	NIVELES DE FOLATOS CON EL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
CASSIA ET AL.,	2012	CASOS Y CONTROLES	BRASIL	MESTIZA	PCR RFLP	284(142C+142CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	NO
CHANG ET AL.,	2009	CASOS Y CONTROLES	CHINA	ASIATICA	PCR SIMPLE	1351(669C+682CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR +INGESTA DE FOLATOS EN LA DIETA	SI	SI	SI	SI
CHENG ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	TAIWAN	ASIATICA	PCR-RFLP	530(109C+421)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
CHENG ET AL.,	2008	CASOS Y CONTROLES	TAIWAN	ASIATICA	PCR EN TIEMPO REAL	891(356C+535CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
ERICSON ET AL.,	2009	CASOS Y CONTROLES	SUECIA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	1614(540C+1074CT)	CA MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS VS SANAS	POLIMORFISMOC667T DEL GEN MTHFR + INGESTA DE FOLATOS Y RIESGO DE CA MAMA	SI	SI	SI	SI
HE ET AL.,	2014	CASOS Y CONTROLES	CHINA	ASIATICA	PCR RFLP	849(413C+436CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
HENRIQUEZ-HENRIQUEZ ET AL.,	2009	CASOS Y CONTROLES	ESPAÑA	CAUCASICA	PCR-RFLP	439(135C+304CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
KALYANKUMAR ET AL.,	2006	CASOS Y CONTROLES	INDIA	ASIATICA	PCR RFLP	183(88C+95CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI

KAYA ET AL.,	2016	CASOS Y CONTROLES	TURKIA	ASIATICA	PCR RFLP	394(199C+195CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
KOTSOPOULOS ET AL.,	2008	CASOS Y CONTROLES	CANADA	CAUCASICA	PCR MULTIPLE	1916(1009C+907CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
LAJIN ET AL.,	2012	CASOS Y CONTROLES	SIRIA	ASIATICA	PCR SIMPLE	345(119C+126CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
LANGSENLEHNER ET AL.,	2003	CASOS Y CONTROLES	AUSTRIA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	1000(500C+500CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
LISSOWSKA ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	POLONIA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	4888(2386C+2502CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
LOPEZ-CORTES ET AL.,	2015	CASOS Y CONTROLES	ECUADOR	MESTIZA	PCR-RFLP	309(114C+195CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
MA	2009	CASOS Y CONTROLES	JAPON	ASIATICA	PCR SIMPLE	776(388C+388C CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C667T DEL GEN MTHFR + INGESTA DE FOLATOS, VITAMINA B6, B12 Y RIESGO DE CA MAMA	SI	SI	SI	SI
MACIS ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	ITALIA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	126(46C+80CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
OZEN ET AL.,	2013	CASOS Y CONTROLES	TURKIA	ASIATICA	PCR MULTIPLE	157(51C+106CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
PAPANDDREOU ET AL.,	2012	CASOS Y CONTROLES	SUR ESTE DE EUROPA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	583(300C+283CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
RAGIP ET AL.,	2008	CASOS Y CONTROLES	TURKIA	ASIATICA	PCR SIMPLE	195(110C+95CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	NO	NO
RAMOS-SILVA ET AL.,	2015	CASOS Y CONTROLES	MEXICO	MESTIZA	PCR SIMPLE	836(497C+339CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
RELJIC ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	CROACIA	CAUCASICAS	PCR RFLP	158(93C+65CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
STEVENS ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	EEUU	CAUCASICA	PCR SIMPLE	1007(502+505CT)	CA MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS VS SANAS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
VIDUDALA ET AL.,	2011	CASOS Y CONTROLES	INDIA	ASIATICA	PCR RFLP	255(130C+125CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
WU ET AL.,	2012	CASOS Y CONTROLES	CHINA	ASIATICA	PCR SIMPLE	150(75C+75CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
XU ET AL.,	2007	CASOS Y CONTROLES	EEUU	CAUCASICA	PCR SIMPLE	2167(1063C+1104CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
ZARA-LOPES ET AL.,	2016	CASOS Y CONTROLES	BRASIL	MESTIZA	PCR RFLP	244(100C+144CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI

7 Medidas de Asociación e Impacto

Para este trabajo de titulación las medidas de asociación e impacto fueron: *odds ratio*, intervalo de confianza y valores de P, para lo cual se utilizó el software *SPSS* que es un programa informático estadístico que permite realizar procesos analíticos de datos obtenidos en una investigación. (Castañeda, 2010). También se utilizó la técnica *Forest Plot* que es una herramienta gráfica utilizada para estudios científicos que permite agrupar varios resultados de una misma pregunta. (Sedgwick, 2015). La medida del efecto del estudio está representada por una línea vertical y sobre ésta una gráfica cuyos extremos son los intervalos de confianza de cada estudio y también representa la medida combinada.

Es importante mencionar que el *Odds Ratio* es una medida de efecto utilizada para analizar los resultados de una investigación en salud. Un OR corresponde a un cociente entre dos *odds*, siendo un *odds* una alternativa de describir la posibilidad de que suceda un evento de interés, como en este caso el cáncer de mama (Cerdeira, 2013).

8 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

8.1 Análisis de Sesgo

Dentro de los parámetros de calidad de un estudio de meta análisis se encuentra la evaluación del sesgo, estos pueden ser de 3 tipos, 1) de publicación: debido a que muchos trabajos tienen resultados negativos o estadísticamente no son significativos, 2) estudios duplicados o desapercibidos, debido a la búsqueda limitada a estudios publicados en inglés que pueden dejar a un lado otras publicaciones en otros lenguajes o a su vez tomar en cuenta un mismo estudio publicado en múltiples idiomas y finalmente 3) el propio sesgo del investigador debido a que puede incluir o excluir estudios influenciado por los resultados de los mismos, a pesar de tener muy bien delimitados los criterios de inclusión y exclusión del meta análisis. (Garrido, 2016)

Para evitar el sesgo en este estudio se realizó la pregunta PICO que nos ayudó a delimitar los criterios de inclusión y exclusión, además se realizó una búsqueda sistematizada por 2 investigadoras independientes en lugares, horas y días diferentes, sin encontrar divergencias entre ellas y en el caso de concordancia en los estudios se eliminaron los duplicados, como antes se había mencionado en el diagrama de flujo.

8.2 Análisis de Heterogeneidad

Un estudio de meta análisis permite aumentar el poder estadístico de un tema en investigación, que depende del tamaño de muestra integrado por varios estudios, con ello se logra mejorar la significación de los estimativos, sin embargo puede existir una gran variación de los efectos en estudio, esto se debe a la heterogeneidad de los estudios escogidos, que pueden ser de 3 tipos: 1) Clínicos: por diferencias en la población de estudio, tratamientos o desenlaces, 2) Metodológicos: debida a sesgos y variabilidad de los diseños de estudios y 3) Estadísticas que se producen por diferencias verdaderas, que no pueden ser explicadas por el azar y que son evidenciadas mediante métodos estadísticos. (Oliveros, 2015)

Existen diferentes test estadísticos que permiten realizar el análisis de la heterogeneidad, sin embargo, tienen varias limitaciones por lo cual para la evaluación de la heterogeneidad de este estudio se utilizó la gráfica de *Forest Plot*. Esta técnica nos ayuda observar que todos los estudios seleccionados se superponen, es decir existe homogeneidad entre ellos (McGovern D), permitiendo la integración de los mismos para obtener un mayor número de muestra y con ello mejorar el poder estadístico de los resultados obtenidos en las investigaciones para el riesgo de desarrollo de cáncer de mama por el polimorfismo C677T del gen MTHFR

8.3 Escala de AMSTAR

Para evaluar la calidad de un estudio meta análisis se puede utilizar la escala de AMSTAR, el cual contiene 11 ítems que permiten evaluar la calidad

metodológica de los estudios que fueron seleccionados mediante revisión sistemática además toma en cuenta si la información es suficiente para su análisis estadístico. Para cada una de las 11 preguntas, se debe indicar si la respuesta es:

- Positiva (se asigna un valor de 1 punto)
- Negativa,
- No se puede responder (p. ej. porque los datos con que está expuesta la metodología de la revisión no son lo suficientemente claros)
- Si el criterio en cuestión no es aplicable a esta revisión en particular (para los últimos tres ítems se asigna un valor de 0 puntos). Más que utilizarlo como una lista de chequeo, lo ideal es que se tenga presentes estos criterios cuando se lea la revisión, y en base a ellos se emita una opinión sobre la confiabilidad de la misma. Con una calificación igual o mayor a 5, se puede comprobar que la fiabilidad de la información seleccionada es alta
- (Shea B., 2007). (tabla 3)

Tabla 3

AMSTAR: herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas.

Tomado de: plataforma de Elearning. Universidad de Antioquia

1. ¿Se brindó un diseño “a priori”? La pregunta de la investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes de llevar a cabo la revisión	Sí No No responde No corresponde
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos? Debería haber al menos dos personas independientes a cargo de la extracción de datos, y debería existir un procedimiento consensuado para los desacuerdos	Sí No No responde No corresponde
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? Deberían consultarse al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ej. Central, EMBASE y MEDLINE). Deben especificarse las palabras clave y/o los términos MESH y, de ser posible, debe proveerse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deberían ser complementadas con consultas a contenidos actuales, revisiones, libros de textos, registros especializados, o expertos en el campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias en los estudios encontrados	Sí No No responde No corresponde

4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión? Los autores deberían especificar que buscaron informes sin tener en cuenta el tipo de publicación. Los autores deberían especificar si excluyeron o no algún informe (de la revisión sistemática), en función del estado de publicación, idioma, etc.	Sí No No responde No corresponde
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? Debería proveerse una lista de estudios incluidos y excluidos	Sí No No responde No corresponde
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos? De manera adjunta tal como una tabla, deberían proveerse los datos de los estudios originales sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deberían informarse los rangos de las características en todos los estudios analizados, por ej, la edad, la raza, el sexo, los datos socioeconómicos relevantes, el estado de enfermedad, la duración, la severidad, o cualquier otra enfermedad	Sí No No responde No corresponde
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos? Deberían proveerse métodos "a priori" (por ej, para estudios de efectividad si el autor o los autores eligen incluir sólo estudios aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, u ocultamiento de las asignaciones como criterios de inclusión). Para otros tipos de estudios, serán relevantes los ítems alternativos	Sí No No responde No corresponde
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones? El rigor metodológico y la calidad científica de los estudios deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y plantearse explícitamente al formular las recomendaciones	Sí No No responde No corresponde
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados conjuntos, debería hacerse una prueba para garantizar que los estudios pudieron combinarse y para evaluar sus homogeneidad (es decir, la prueba chi-cuadrado para la homogeneidad, I ²). Si existe heterogeneidad debería utilizarse un modelo de efectos aleatorios y/o debería considerarse lo adecuado de la combinación (es decir, ¿fue adecuado combinar los resultados?)	Sí No No responde No corresponde
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación? Una evaluación de sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ej. un gráfico en embudo – funnel plot – , otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (por ej. prueba de regresión de Egger)	Sí No No responde No corresponde
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses? Deberían reconocerse claramente las fuentes posibles de apoyo tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos	Sí No No responde No corresponde

9 RESULTADOS

9.1 Descripción de los estudios y sujetos incluidos

Para este trabajo de investigación se obtuvieron un total de 32 artículos, los cuales en total suman un n= 23490 mujeres y que se dividen en casos (n=10781) y controles (n= 12709).

En la tabla 3 se detallan las características de los estudios caso-control asociados con el polimorfismo MTHFR C677T y el riesgo a desarrollar cáncer de mama. Los diferentes estudios pertenecen al análisis en poblaciones asiáticas, caucásicas y mestizas.

Con respecto a la población asiática, se analizaron 16 estudios provenientes de Pakistán, Kazajistán, Arabia Saudita, Jordania, India, China, Siria, Taiwán, Japón y Turquía, con un tamaño de muestra de 7346 individuos de los cuales 3227 fueron afectados con cáncer de mama (casos) y 4119 fueron sanos (controles). En cuanto al genotipo de los casos, 1511 fueron CC, 1276 fueron CT y 440 fueron TT, mientras que el genotipo de los sanos fue 2016 CC, 1693 CT y 410 TT (Tabla 4).

En la población caucásica se analizaron 11 estudios provenientes de Estados Unidos, España, Francia, Canadá, Austria, Italia, Polonia, Eslovenia, Suecia y Croacia, con una muestra total de 14318 individuos de los cuales 6633 fueron casos y 7685 fueron controles. De los casos, 2823 presentaron genotipo CC, 2900 CT y 910 TT, mientras que los controles fueron 3332 CC, 3419 CT y 934 TT (Tabla 4).

En la población mestiza se analizaron 5 estudios provenientes de Ecuador, Brasil y México, con un tamaño de muestra de 1826 individuos de los cuales 921 fueron casos y 905 fueron controles. De los casos, 348 presentaron genotipo CC, 401 CT y 172 TT, mientras que los controles fueron 385 CC, 405 CT y 115 TT (Tabla 4)

10 RESULTADOS DE META- ANÁLISIS

El meta-análisis incluyó un total de 32 estudios con una muestra total de 23490. De los 10781 casos con cáncer de mama, 4682 fueron CC, 4577 CT y 1522 TT, mientras que de los 12709 sanos, 5733 fueron CC, 5517 CT y 1459 TT. En total se evaluó el genotipo MTHFR C677T de 10781+12709 individuos alrededor del mundo.

En la tabla 5 se detalla el análisis de *odds ratio* (OR) para determinar el riesgo de desarrollar cáncer de mama bajo la presencia del polimorfismo MTHFR C677T. Se realizaron dos comparaciones: 1) genotipo homocigoto normal CC versus homocigoto mutante TT (CC vs TT), y 2) genotipo homocigoto normal CC versus la combinación del heterocigoto CT más el homocigoto mutante TT (CC vs CT+TT).

Tabla 4

Características de los estudios caso-control asociados con el polimorfismo MTHFR C677T (rs1801133, Ala222Val) y el riesgo a cáncer de mama alrededor del mundo.

	Población	Referencia	Casos (n)	Genotipos Casos (n)					Controles (n)	Genotipos Controles (n)				
				CC	CT	TT	CC+CT	CT+TT		CC	CT	TT	CC+CT	CT+TT
Asiática	PAKISTAN	Akram et al., 2012	110	65	25	20	90	45	110	55	45	10	100	55
	KAZAJISTÁN	Akilzhanova et al., 2013	315	181	109	25	290	134	604	287	269	48	556	317
	ARABIA SAUDITA	Alshatwi et al., 2010	100	34	50	16	84	66	100	36	49	15	85	64
	JORDANIA	Awwad et al., 2015	150	66	69	15	135	84	146	79	51	16	130	67
	CHINA	He et al., 2014	310	159	97	54	256	151	381	220	117	44	337	161
	SIRIA	Lajin et al., 2012	119	60	47	12	107	59	126	58	58	10	116	68
	TAIWAN	Cheng et al., 2008	349	185	133	31	318	164	530	268	221	41	489	262
	CHINA	Chang et al., 2009	624	202	305	117	507	422	624	235	301	88	536	389
	JAPON	Ma et al., 2009	388	124	183	81	307	264	387	115	188	84	303	272
	TURKIA	Ozen et al., 2013	51	28	18	5	46	23	106	76	30	0	106	30
	SUR DE INDIA	Kalyankumar et al., 2006	88	45	37	6	82	43	95	61	31	3	92	34
	TURKIA	Ragip et al., 2008	110	48	49	13	97	62	95	47	42	6	89	48
	TAIWAN	Cheng et al., 2007	109	56	44	9	100	53	420	225	170	25	395	195
	INDIA	Vidudala et al., 2011	130	124	5	1	129	6	125	116	8	1	125	9
	CHINA	Wu et al., 2012	75	32	30	13	62	43	75	37	32	6	69	38
TURKIA	Kaya et al., 2016	199	102	75	22	177	102	195	101	81	13	182	94	
Total Asiáticos			3227	1511	1276	440	2787	1721	4119	2016	1693	410	3710	2103
Caucásica	USA	Bentley et al., 2009	939	346	402	191	748	593	1226	429	592	205	1021	797
	ESPAÑA-ISLAS CANARIAS	Henriquez et al., 2009	135	52	65	18	117	83	292	107	138	47	245	185
	FRANCIA-CANADA	Kotsopoulos et al., 2008	944	383	421	140	804	561	680	252	341	87	593	428
	AUSTRIA	Langsenleher et al., 2007	105	40	48	17	88	65	105	51	43	11	94	54
	ITALIA	Macis et al., 2007	46	14	20	12	34	32	80	28	41	11	69	52
	SUD-ESTE DE EUROPA	Papandreou et al., 2012	300	105	150	45	255	195	283	99	161	23	260	184
	POLONIA	Lissowska et al., 2007	1974	982	815	177	1797	992	2282	1132	915	235	2047	1150
	USA	Xu et al., 2007	1063	398	476	189	874	665	1104	440	509	155	949	664
	USA	Stevens et al., 2007	494	208	224	62	432	286	494	236	193	65	429	258
	SUECIA	Ericson et al., 2009	540	255	235	50	490	285	1074	531	452	91	983	543
CROACIA	Reljic et al., 2007	93	40	44	9	84	53	65	27	34	4	61	38	
Total Caucásicos			6633	2823	2900	910	5723	3810	7685	3332	3419	934	6751	4353
Mestizos	BRASIL	Batschauer et al., 2011	68	7	34	27	75	61	85	9	34	42	43	76
	BRASIL	Cassia et al., 2012	142	65	66	11	131	77	142	74	53	15	127	68
	ECUADOR	López- Cortés et al., 2015	114	25	75	14	100	89	195	69	113	13	182	126
	MEXICO	Ramos-Silva et al., 2015	497	216	178	103	394	281	339	167	140	32	307	172
	BRASIL	Zara- Lopes et al., 2016	100	35	48	17	83	65	144	66	65	13	131	48
Total Mestizos			921	348	401	172	783	573	905	385	405	115	790	490
Todas las poblaciones			10781	4682	4577	1522	9293	6104	12709	5733	5517	1459	11251	6946

El análisis de los 16 estudios de población asiática nos da como resultado un OR de 1.092, con intervalo de confianza (IC) al 95% de 0.9-1.2 y un valor de P de 0.065 para la combinación CC vs CT+TT. Los estudios con valores de OR más altos fueron en Turquía, India y Jordania, sin embargo, los valores de P no fueron significativos. Para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.432 (IC 95% 1.2-1.7) y P = 0.000 (Tabla 4); estudios de Chang et al., 2009 (China) y He et al., 2014 (China) generaron valores significativos de OR: 1.547 (IC 95% 1.1-2.2, P = 0.013) y 1.698 (IC 95% 1.1-2.7, P = 0.026), respectivamente.

El análisis de los 11 estudios de población caucásica nos da como resultado un OR de 1.033, con IC al 95% de 0.9-1.1 y un valor de P de 0.345 para la combinación CC vs CT+TT. Los estudios con valores de OR más altos fueron en Austria, Estados Unidos e Italia, sin embargo, los valores de P no fueron significativos. Para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.150 (IC 95% 1.0-1.3) y P = 0.008 (Tabla 4); estudios de Papandreou et al., 2012 (Sudeste de Europa) y Xu et al., 2007 (Estados Unidos) generaron valores significativos de OR: 1.845 (IC 95% 1.0-3.3, P = 0.049) y 1.348 (IC 95% 1.0-1.7, P = 0.024), respectivamente.

Con respecto a los 5 estudios de la población mestiza, se obtuvo un OR de 1.294, con IC al 95% de 1.1-1.6 y un valor de P = 0,009 para la combinación CC vs CT+TT. Para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.655 (IC 95% 1.3-2.2) y P < 0.000 (Tabla 5); estudios de López-Cortés et al., 2015 (Ecuador) y Zara-Lopes et al., 2016 (Brasil) generaron valores significativos de OR: 2.972 (IC 95% 1.2-7.2, P = 0.025) y 2.466 (IC 95% 1.1-5.7, P = 0.050), respectivamente.

Tabla 5

Análisis de riesgo (odds ratio) de cáncer de mama entre los genotipos CC versus CT+TT v CC versus TT.

										P
Asiática	PAKISTAN	Akram et al., 2012	110	110	0,692	0.4-1.2	0,223	1,692	0.7-3.9	0,303
	KAZAJISTÁN	Akilzhanova et al., 2013	315	604	0,670	0.5-0.8	0,005	0,826	0.5-1.4	0,552
	ARABIA SAUDITA	Alshatwi et al., 2010	100	100	1,092	0.6-1.9	0,882	1,129	0.5-2.6	0,947
	JORDANIA	Awwad et al., 2015	150	146	1,501	0.9-2.4	0,105	1,122	0.5-2.4	0,926
	CHINA	He et al., 2014	310	381	1,298	0.9-1.8	0,106	1,698	1.1-2.7	0,026
	SIRIA	Lajin et al., 2012	119	126	0,839	0.5-1.4	0,576	1,160	0.5-2.9	0,931
	TAIWAN	Cheng et al., 2008	349	530	0,907	0.7-1.2	0,522	1,095	0.7-1.8	0,821
	CHINA	Chang et al., 2009	624	624	1,262	1.0-1.6	0,058	1,547	1.1-2.2	0,013
	JAPON	Ma et al., 2009	388	387	0,900	0.7-1.2	0,550	0,894	0.6-1.3	0,652
	TURKIA	Ozen et al., 2013	51	106	2,081	1.0-4.2	0,057	-*	-*	0,003
	SUR DE INDIA	Kalyankumar et al., 2006	88	95	1,714	0.9-3.1	0,101	2,711	0.6-11.4	0,292
	TURKIA	Ragip et al., 2008	110	95	1,265	0.7-2.2	0,487	2,122	0.7-6.1	0,240
	TAIWAN	Cheng et al., 2007	109	420	1,092	0.7-1.7	0,763	1,446	0.6-3.3	0,505
	INDIA	Vidudala et al., 2011	130	125	0,595	0.2-1.7	0,484	0,935	0.1-15.1	1,000
	CHINA	Wu et al., 2012	75	75	0,558	0.3-1.0	0,071	2,505	0.9-7.4	0,149
	TURKIA	Kaya et al., 2016	199	195	0,551	0.4-0.8	0,002	1,676	0.8-3.5	0,232
Total Asiáticos			3227	4119	1,092	0.9-1.2	0,065	1,432	1.2-1.7	0,000
Caucásica	USA	Bentley et al., 2009	939	1226	0,923	0.7-1.1	0,397	1,155	0.9-1.5	0,270
	ESPAÑA-ISLAS CANARIAS	Henriquez et al., 2009	135	292	0,923	0.6-1.4	0,791	0,788	0.4-1.5	0,565
	FRANCIA-CANADA	Kotsopoulos et al., 2008	944	680	0,862	0.7-1.1	0,168	1,059	0.8-1.4	0,779
	AUSTRIA	Langsenleher et al., 2007	105	105	1,535	0.9-2.7	0,164	1,970	0.8-4.7	0,182
	ITALIA	Macis et al., 2007	46	80	1,231	0.6-2.7	0,744	2,182	0.8-6.2	0,223
	SUD-ESTE DE EUROPA	Papandreou et al., 2012	300	283	0,999	0.7-1.4	1,000	1,845	1.0-3.3	0,049
	POLONIA	Lissowska et al., 2007	1974	2282	0,994	0.9-1.1	0,951	0,868	0.7-1.1	0,212
	USA	Xuet al., 2007	1063	1104	1,107	0.9-1.3	0,267	1,348	1.0-1.7	0,024
	USA	Stevens et al., 2007	494	494	1,258	0.9-1.6	0,084	1,082	0.7-1.6	0,77
	SUECIA	Ericson et al., 2009	540	1074	1,093	0.9-1.3	0,430	1,144	0.8-1.7	0,545
	CROACIA	Reljic et al., 2007	93	65	0,983	0.5-1.8	0,983	1,519	0.4-5.4	0,738
	Total Caucásicos			6633	7685	1,033	0.9-1.1	0,345	1,150	1.0-1.3
Mestizos	BRASIL	Batschauer et al., 2011	68	85	1,032	0.4-2.9	1,000	0,827	0.3-2.5	0,955
	BRASIL	Cassia et al., 2012	142	142	1,289	0.8-2.1	0,342	0,835	0.4-1.9	0,838
	ECUADOR	López- Cortés et al., 2015	114	195	1,950	1.2-3.3	0,019	2,972	1.2-7.2	0,025
	MEXICO	Ramos-Silva et al., 2015	497	339	1,263	0.9-1.7	0,114	2,489	1.6-3.9	0,000
	BRASIL	Zara- Lopes et al., 2016	100	144	2,554	1.5-4.4	0,001	2,466	1.1-5.7	0,050
Total Mestizos			921	905	1,294	1.1-1.6	0,009	1,655	1.3-2.2	0,000
Todas las poblaciones			10781	12709	1,071	1.0-1.1	0,01	1,277	1.2-1.4	0,000

El análisis de OR de todas las poblaciones (32 estudios) generó un OR de 1.071 (IC 95% de 1.0-1.1) y $P = 0.01$ para la combinación CC vs CT+TT. Mientras que para la combinación de genotipos CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.277 (IC 95% 1.2-1.4) y $P = 0.000$ (Tabla 5). Los valores de OR de todas las poblaciones se tomaron en cuenta para el análisis *Forest Plot* detallado posteriormente.

Además de las combinaciones de genotipos detallados en la tabla 3 (CC vs. TT) y (CC vs. CT+TT), en la tabla 4 se puede observar otras combinaciones menos relevantes: homocigoto normal CC versus heterocigoto CT (CC vs. CT) y homocigoto mutante TT versus la combinación de homocigoto normal CC más heterocigoto CT (TT vs. CT+CC) (Tabla 6).

Tabla 6

Resultados de meta-análisis para el polimorfismo MTHFR C677T (rs1801133) y riesgo de cáncer de mama en las diferentes poblaciones étnicas.

	Comparación	Test de asociación		
		OR	95% CI	Valor P
Asiáticos	CC vs. TT	1,432	1.2-1.7	0,000
	CC vs. CT	1,006	0.9-1.1	0,932
	CC vs. CT+TT	0,511	0.5-0.6	0,000
	TT vs. CT+CC	0,700	0.6-0.8	0,000
Caucásicos	CC vs. TT	1,150	1.0-1.3	0,008
	CC vs. CT	1,001	0.9-1.1	0,989
	CC vs. CT+TT	1,033	0.9-1.1	0,345
	TT vs. CT+CC	0,87	0.8-0.9	0,006
Mestizos	CC vs. TT	1,655	1.3-2.2	0,000
	CC vs. CT	1,095	0.9-1.3	0,400
	CC vs. CT+TT	1,294	1.1-1.6	0,009
	TT vs. CT+CC	0,663	0.5-0.9	0,002
Todos	CC vs. TT	1,277	1.2-1.4	0,000
	CC vs. CT	1,017	0.9-1.1	0,558
	CC vs. CT+TT	1,071	1.0-1.1	0,010
	TT vs. CT+CC	0,803	0.7-0.9	0,000

En la tabla 7 se detallan los datos utilizados para el análisis de *forest plot* de las diferentes poblacionales. Se agruparon los valores de OR de la asociación MTHFR CC vs. TT y los valores correspondientes de los límites del intervalo de confianza de cada análisis de riesgo (OR).

Tabla 7

Valores utilizados para Forest plot (MTHFR CC vs TT) para el análisis de valores de odds ratio asociados al riesgo de desarrollar cáncer de mama por poblaciones.

Etnia	Referencia	Descripción	Eje X	Eje Y	Eje Y
Asiática	Akram et al., 2012	OR	1,692	17	34
		IC límite bajo	0,7	17	34
		IC límite alto	3,9	17	34
	Akilzhanova et al.,2013	OR	0,826	16	33
		IC límite bajo	0,5	16	33
		IC límite alto	1,6	16	33
	Alshatwi et al., 2010	OR	1,129	15	32
		IC límite bajo	0,5	15	32
		IC límite alto	2,6	15	32
	Awwad et al., 2015	OR	1,501	14	31
		IC límite bajo	0,9	14	31
		IC límite alto	2,4	14	31
	He et al., 2014	OR	1,698	13	30
		IC límite bajo	1,1	13	30
		IC límite alto	2,7	13	30
	Lajin et al., 2012	OR	1,160	12	29
		IC límite bajo	0,5	12	29
		IC límite alto	2,9	12	29
	Cheng et al., 2008	OR	1,095	11	28
		IC límite bajo	0,7	11	28
		IC límite alto	1,8	11	28
	Chang et al., 2009	OR	1,547	10	27
		IC límite bajo	1,1	10	27
		IC límite alto	2,2	10	27
	Ma et al., 2009	OR	0,9	9	26
		IC límite bajo	0,7	9	26
		IC límite alto	1,7	9	26
	Ozen et al., 2013	OR	2,081	8	25
		IC límite bajo	1	8	25
		IC límite alto	4,2	8	25
	Kalyankumar et al., 2006	OR	2,711	7	24
		IC límite bajo	0,6	7	24
		IC límite alto	11,4	7	24
	Ragip et al., 2008	OR	2,122	6	23
		IC límite bajo	0,7	6	23
		IC límite alto	6,1	6	23
	Cheng et al., 2007	OR	1,446	5	22
		IC límite bajo	0,6	5	22
		IC límite alto	3,3	5	22
	Vidudala et al., 2011	OR	0,935	4	21
		IC límite bajo	0,1	4	21
		IC límite alto	15,1	4	21
Wu et al., 2012	OR	2,505	3	20	
	IC límite bajo	0,9	3	20	
	IC límite alto	7,4	3	20	
Kaya et al., 2016	OR	1,676	2	19	
	IC límite bajo	0,8	2	19	
	IC límite alto	3,5	2	19	
Total Asiáticos	OR	1,432	1		
	IC límite bajo	1,2	1		
	IC límite alto	1,7	1		

Caucásica	Bentley et al., 2009	OR	1,155	13	18
		IC límite bajo	0,9	13	18
		IC límite alto	1,5	13	18
	Henriquez et al., 2009	OR	0,92	12	17
		IC límite bajo	0,6	12	17
		IC límite alto	1,4	12	17
	Kotsopoulos et al., 2008	OR	1,059	11	16
		IC límite bajo	0,8	11	16
		IC límite alto	1,4	11	16
	Langsenleher et al., 2007	OR	1,970	10	15
		IC límite bajo	0,8	10	15
		IC límite alto	4,7	10	15
	Macis et al., 2007	OR	2,182	9	14
		IC límite bajo	0,8	9	14
		IC límite alto	6,2	9	14
	Papandreou et al., 2012	OR	1,845	8	13
		IC límite bajo	1	8	13
		IC límite alto	3,3	8	13
	Lissowska et al., 2007	OR	0,99	7	12
		IC límite bajo	0,3	7	12
		IC límite alto	2,5	7	12
	Xu et al., 2007	OR	1,348	6	11
		IC límite bajo	0,5	6	11
		IC límite alto	3	6	11
	Stevens et al., 2007	OR	1,258	5	10
		IC límite bajo	0,9	5	10
		IC límite alto	1,6	5	10
	Ericson et al., 2009	OR	1,144	3	8
		IC límite bajo	0,8	3	8
		IC límite alto	1,7	3	8
Reljic et al., 2007	OR	1,519	2	7	
	IC límite bajo	0,4	2	7	
	IC límite alto	5,4	2	7	
Total Caucásicos	OR	1,150	1		
	IC límite bajo	1,0	1		
	IC límite alto	1,3	1		
Mestizos	Batschauer et al., 2011	OR	1,032	6	6
		IC límite bajo	0,4	6	6
		IC límite alto	2,9	6	6
	Cassia et al., 2012	OR	1,289	5	5
		IC límite bajo	0,8	5	5
		IC límite alto	2,1	5	5
	López- Cortés et al., 2015	OR	2,972	4	4
		IC límite bajo	1,2	4	4
		IC límite alto	7,2	4	4
	Ramos-Silva et al., 2015	OR	2,489	3	3
		IC límite bajo	1,2	3	3
		IC límite alto	5	3	3
	Zara- Lopes et al., 2016	OR	2,55	2	2
		IC límite bajo	1	2	2
		IC límite alto	6	2	2
Total Mestizos	OR	1,655	1		
	IC límite bajo	1,3	1		
	IC límite alto	2,2	1		
Todas las poblaciones	Total	OR	1,277		1
		IC límite bajo	1,2		1
		IC límite alto	1,4		1

El análisis de *forest plot* de las diferentes poblaciones: asiática (Figura 4), caucásica (Figura 5), Mestiza (Figura 6), y de todas agrupadas (Figura 7) permitió visualizar el riesgo (OR) de desarrollar cáncer de mama que presenta cada estudio comparado con otros estudios a nivel mundial.

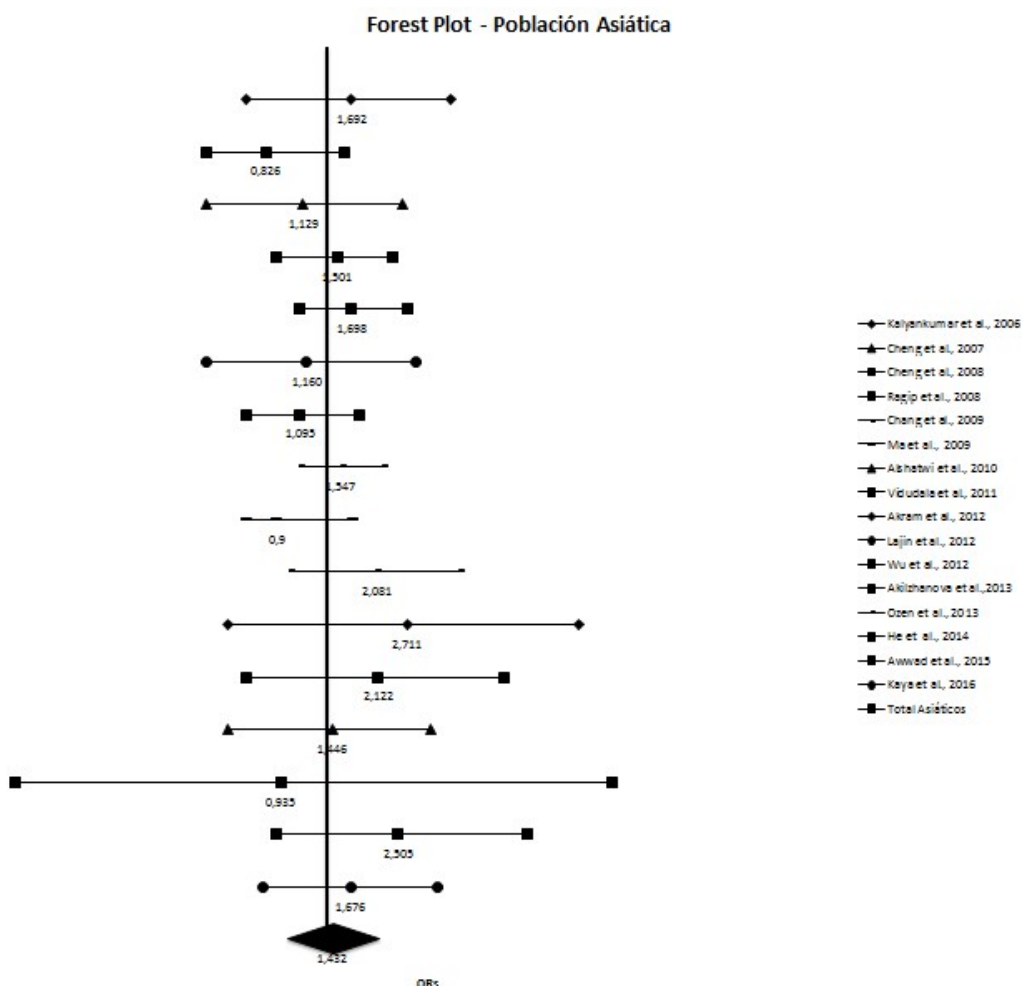


Figura 4. Forest plot de la población asiática.

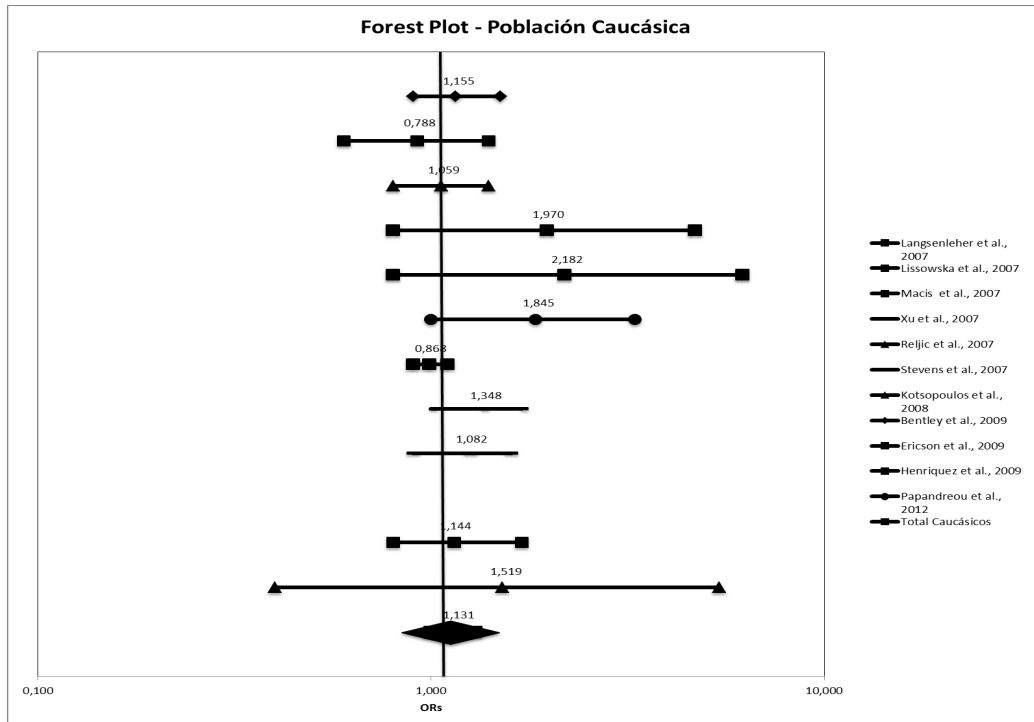


Figura 5. Forest plot de la población caucásica.

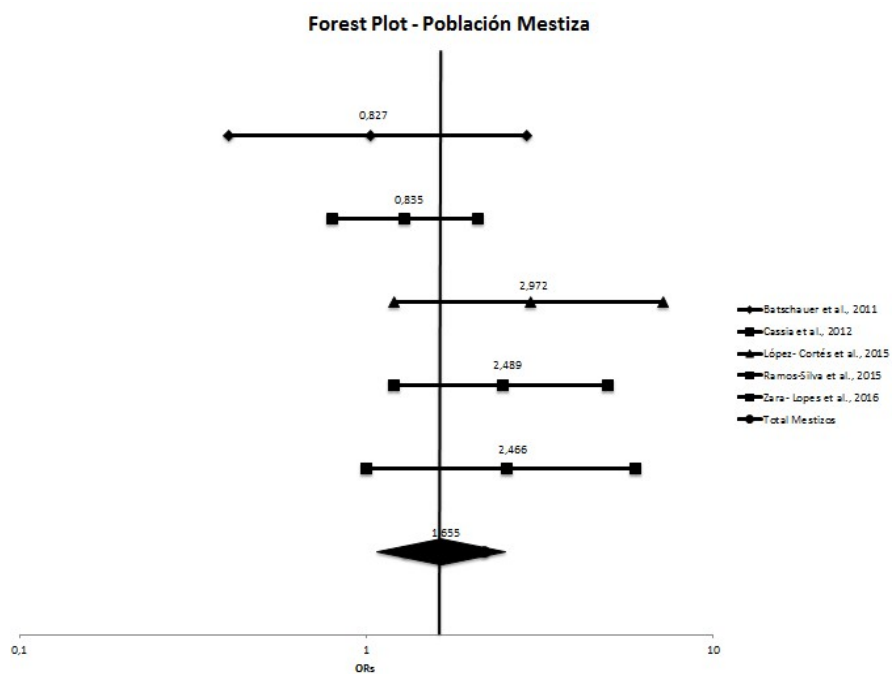


Figura 6. Forest plot de la población mestiza.

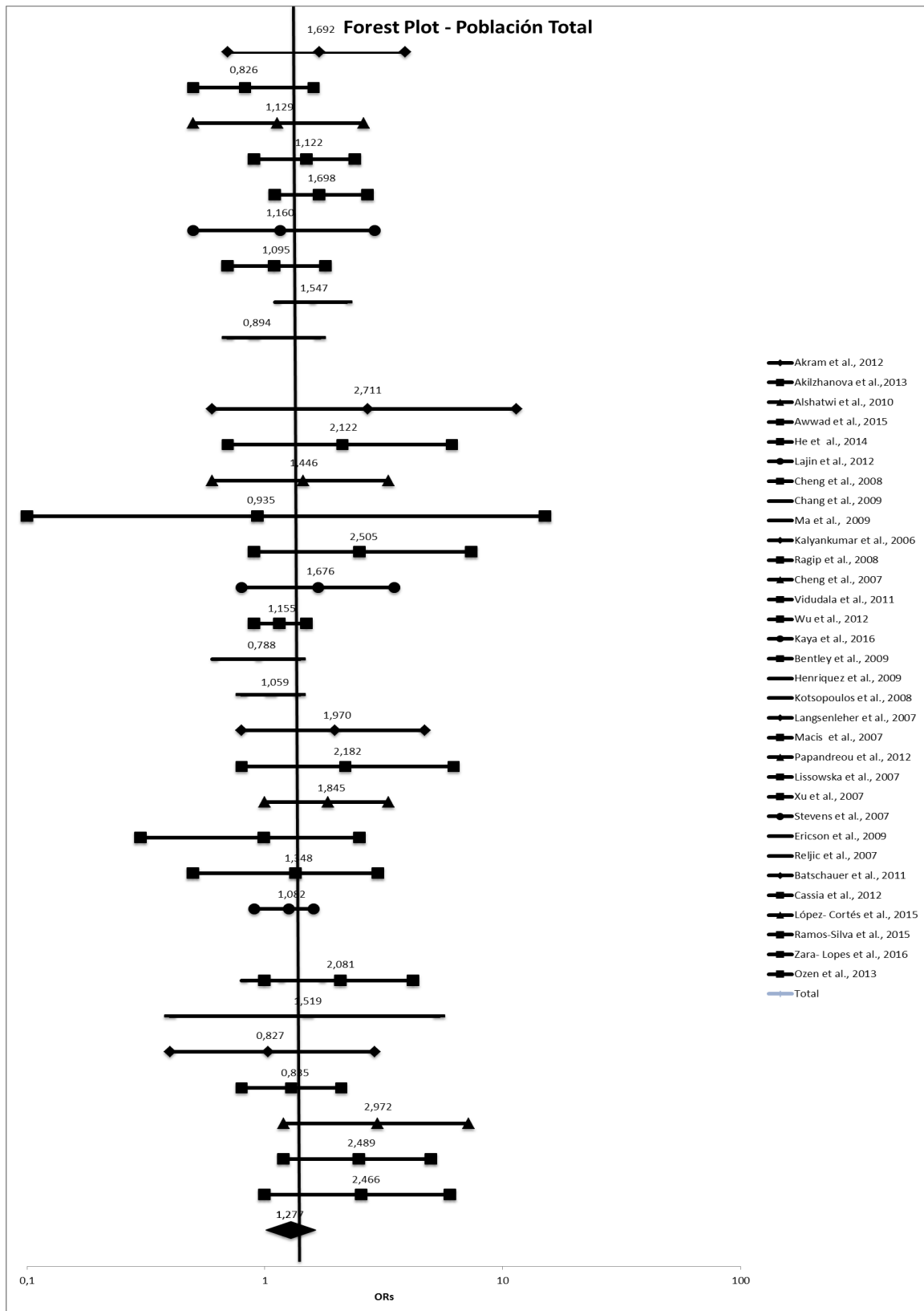


Figura 7. Forest plot de todas las poblaciones

11 DISCUSIÓN

Este meta- análisis tuvo como objetivo encontrar la relación entre el polimorfismo C677T del gen MTHFR con la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. Se seleccionaron 3 poblaciones: caucásicos, asiáticos y mestizos; debido a que estas fueron las que contaban con todos los criterios de inclusión y exclusión que se requería.

Para este meta análisis se seleccionaron 16 estudios de población asiática con un resultado de OR de 1.092, con intervalos de confianza (IC) al 95% de 0.9-1.2 y un valor de P de 0.065 para la combinación CC vs CT+TT, lo que significa que este resultado no es concluyente en esta población, debido a que el intervalo de confianza incluye el 1 y el valor de P no es estadísticamente significativo. Los estudios con valores de OR más altos fueron en Turquía, India y Jordania, sin embargo, los valores de P no fueron significativos. Para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.432, con intervalo de confianza (IC) al 95% de 1.2-1.7 y un valor de P de < 0.000 , lo que quiere decir que los individuos que tengan esta mutación genética tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama. En los dos estudios de la población China (Chang et al., 2009) y (He et al., 2014) los valores de OR fueron significativos (OR: 1.547) (IC 95% 1.1-2.2 P = 0.013) y 1.698 (IC 95% 1.1-2.7 P = 0.026), respectivamente, por lo que se puede decir que dentro de la población asiática sometida a este estudio China es el país con mayor riesgo de desarrollar cáncer si presenta el polimorfismo.

El análisis de los 11 estudios de población caucásica nos da como resultado un OR de 1.029 con IC al 95% de 0.9-1.1 y un valor de P = 0.401 para la combinación CC vs CT+TT, lo que significa que este resultado no es concluyente en esta población, debido a que el intervalo de confianza incluye el 1 y el valor de P no es estadísticamente significativo. Los estudios con valores de OR más altos fueron en Austria, Estados Unidos e Italia, sin embargo, los

valores de P no fueron significativos entonces no se podría asociar un riesgo. Únicamente en una población que fue la del estudio (Xuet et al., 2007) (Estados Unidos) se encontró un riesgo de desarrollo del cáncer en estudio siendo el OR: 1.348 (IC 95% 1.0-1.7 P = 0.024).

En el estudio de la población mestiza, se obtuvo un OR de 1.294, con IC al 95% de 1.1-1.6 y un valor de P= 0.009 para la combinación CC vs CT+TT. Para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1.655 (IC 95% 1.3-2.2) y P < 0.000. Los datos más relevantes se los obtuvo en Ecuador (López- Cortés et al., 2015) y en Brasil (Zara-Lopes et al., 2016) con un OR: 2.972 (IC 95% 1.2-7.2, P = 0,025) y 2.466 (IC 95% 1.1-5.7, P = 0.050), respectivamente. Por lo que se pudo determinar que en esta población si existe un riesgo de desarrollar cáncer de mama.

A lo largo de esta investigación se observó que existen varios meta- análisis similares que se han realizado con el fin de llegar a un consenso. Liang et al (2013) en su metanálisis de 22 estudios (6103 casos y 7913 controles), describió la asociación significativa en comparación de CC versus TT. Zintzaras (2006) comparó los genotipos CC versus TT en un metaanálisis en 18 estudios (5476 casos y 7336 controles) y encontró que el polimorfismo C677T y el cáncer de mama están estrechamente asociados entre sí en mujeres pre-menopáusicas. Por último, Rai (2014) y Li et al (2014) realizaron metanálisis en 36 estudios (8040 casos y 10008 controles) y 57 estudios (25877 casos y 29781 controles), respectivamente, y encontraron una asociación significativa entre todos los modelos genéticos en la población asiática.

Nuestros resultados sugieren que el polimorfismo MTHFR C677T no está asociado con el riesgo de cáncer de mama para las poblaciones asiáticas y caucásicas debido al hallazgo de datos no concluyentes, sin embargo, para la población mestiza si se encontró un riesgo entre la presencia de dicho polimorfismo y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En este caso el

número de estudios no se iguala al de las poblaciones asiáticas y caucásicas, pero es un sesgo que no se puede corregir debido al déficit de estudios de población mestiza.

Un hallazgo interesante que se hizo en este estudio fue que mientras la mayoría de los estudios de casos y controles revelan que no existe asociación entre el polimorfismo y el cáncer de mama, los meta- análisis han apoyado sistemáticamente la existencia de una asociación, sin embargo, nuestro estudio soporta a los hallazgos que se han hecho en los estudios casos y controles.

12 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Una de las limitaciones de este estudio es la imposibilidad de calcular el riesgo relativo como medida de asociación e impacto debido a que el carácter genético no nos permite establecer incidencia.
- Otra limitación hallada es el tamaño de muestra de la población mestiza debido a la escasa información y pocos estudios realizados en este grupo.

13 CONCLUSIONES

- Este proyecto de titulación tuvo como finalidad asociar el riesgo de desarrollar cáncer de mama con la presencia del polimorfismo MTHFR, se realizó un meta- análisis entre 32 artículos de diferentes países de poblaciones asiáticas, caucásicas y mestizas y se pudo concluir que: con un OR de 1,073 (IC 95% de 1,0-1,1 para la combinación CC vs CT+TT, el intervalo de confianza incluye el 1, con un valor P que no es estadísticamente significativo, es decir el riesgo asociado al polimorfismo C677T del gen MTHFR el resultado es no concluyente.
- Mientras que para la combinación de genotipos CC vs TT, se obtuvo un OR de 1,261 (IC 95% 1,2-1,4) y $P < 0,000$ lo que significa que para esa

combinación existe un riesgo para el desarrollo de la enfermedad en estudio cuando exista la presencia del polimorfismo.

- Se observó que la población de mayor interés en nuestro estudio (mestizos) es la que asocia una mayor posibilidad de desarrollar cáncer de mama con la mutación del gen MTHFR ya que se obtuvo un OR de 1,294 con IC al 95% de 1,1-1,6 y un valor de $P= 0,009$ para la combinación CC vs CT+TT, mientras que para la combinación CC vs TT, se obtuvo un OR de 1,655 (IC 95% 1,3-2,2) y $P < 0,000$

14 RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio muestran mayor relevancia para la población mestiza, por lo tanto, se debe tener cuidado al extrapolarlas a otras poblaciones.

Como previamente se había mencionado, para definir las causas del cáncer de mama se debe individualizar al paciente y asociar otros factores epigenéticos, ambientales y de hipermetilación. Por lo tanto, se recomienda a oncólogos que para el diagnóstico de cáncer de mama se aplique la clasificación molecular que trae consigo esta enfermedad y no únicamente la clasificación histopatológica que se utiliza comúnmente.

Por otra parte, se recomienda a pacientes informarse acerca del tamizaje temprano que consta de: la identificación de factores de riesgo específicos modificables como dieta, actividad física, consumo moderado de alcohol, más el uso de métodos de detección precoz, como informarse de los principales signos y síntomas, útil en la población sintomática, y el tamizaje en una población aparentemente asintomática. (OMS, 2008).

Un diagnóstico precoz se lo puede realizar mediante el uso de autoexploración mamaria y mamografías. Con respecto a la primera; no existen datos que comprueben su eficacia, sin embargo, se ha observado que ayuda a pacientes a que tomen conciencia acerca de este cáncer sobre todo cuando individualmente existe un mayor riesgo. La mamografía es el estudio principalmente seleccionado para tamizaje que tiene eficacia dentro del diagnóstico de cáncer de mama. Si los diagnósticos oportunos con este método superan el 70%, esta forma de tamizaje puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20%-30% en las mujeres de más de 50 años (IARC, 2008).

REFERENCIAS

- Akilzhanova, A., Nurkina, Z., Momynaliev, K., Ramanculov, E., Zhumadilov, Z., Rakhyzbekov, T., Takamura, N. (2013). Genetic Profile and Determinants of Homocysteine Levels in Kazakhstan Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research*, 33, 4049-4060.
- Akram, M., FA, M., & Mahmood, A. K. (2012). Mutational Analysis of the MTHFR Gene in Breast Cancer Patients of Pakistani Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 1599-1603.
- Alshatwi, A. A. (19 de Abril de 2010). Breast cancer risk, dietary intake, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) single nucleotide polymorphisms. *Food And Chemical Toxicology*, 48, 1881-1885.
- American Cancer Society. (24 de mayo de 2016). *American Cancer Society*, web. Recuperado el Mayo de 2017, de American Cancer Society. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
- Awwad, N., Yousef, A.-M., Abuhaliema, A., Abdalla, I., & Yousef, M. (2015). Relationship between Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their Haplotypes) and the Incidence Of Breast Cancer among Jordanian Females - Case-Control Study. *Assian Pacific J Cancer Prevention*, 16(12), 5007-5011.
- Batschauer, A., Cruz, N., Oliveira, V., Coelho, F., Santos, I., Alves, M., Gomes, K. (2011). HFE, MTHFR, and FGFR4 genes polymorphisms and breast cancer in Brazilian women. *Mol Cell Biochem*, 357, 247-253.
- Beltrán O. Revisiones sistemáticas de la literatura . Rev. Colombiana de Gastroenterología / 20 (1) 2005
- Bentley, A., Raiszadeh, F., Stover, P., Hunter, D., Hankinson, S., & Cassano, P. (26 de Agosto de 2009). No association between cSHMT genotypes and the risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64, 108-110.

- Cássia, R., Menezes Da Costa, D., Francelino, D., Freitas, A., & Barem, S. (2012). Interaction of MTHFR C677T and A1298C, and MTR A2756G Gene Polymorphisms in Breast Cancer Risk in a Population in Northeast Brazil. *ANTICANCER RESEARCH*, 32, 4805-4812.
- Castañeda, M. B. (2010). *Procesamiento de datos y análisis estadísticos utilizando SPSS: Un libro práctico para investigadores y administradores educativos*. EDIPUCRS. Recuperado de: <http://www.pucrs.br/edipucrs/spss.pdf>
- Cerda, J., Vera, C., & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista médica de Chile*, 141(10), 1329-1335. Recuperado de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001000014
- Chang-Ming, G., Tang, J.-H., Gao, H.-X., Ding, J.-H., Wu, J.-Z., Wang, J., . . . Tajima, K. (26 de Junio de 2009). MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and breast cancer risk in Chinese women. *Journal of Human Genetics*, 54, 414-418.
- Chen, W. Y. (26 de agosto de 2016). *Up To Date*. Recuperado el mayo de 2017, de Factors that modify breast cancer risk in women: www.uptodate.com
- Cheng, C. W., Yu, J.-C., Huang, C.-S., Shieh, J.-C., Fu, Y.-P., Wang, H.-W., Shen, C.-Y. (22 de septiembre de 2007). Polymorphism of cytosolic serine hydroxymethyltransferase, estrogen and breast cancer risk among Chinese women in Taiwan. *Breast Cancer Research Treatment*, 111, 145-155.
- Ericson, U., Sonestedt, E., Ivarsson, M., Gullberg, B., Carlson, J., Olsson, H., & Wirfalt, E. (Abril de 2009). Folate Intake, Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms, and Breast Cancer Risk in Women from the Malmo Diet and Cancer Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(4), 1001-1012.

- Esserman, L. J., & Joe, B. N. (2 de Febrero de 2017). *Up To Date*. (H. Burstein, Ed.) Recuperado el mayo de 2017, de Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. Recuperado de: www.uptodate.com
- Garrido, R., & ^a Carmen, M. (2016). Sesgo de publicación: ¿ existe también en estudios de metanálisis?. *Index de Enfermería*, 25(1-2), 7-8.
- He, J. M., Pu, Y. D., Wu, Y. J., Qin, R., Zhang, Q. J., Sun, Y. S., . . . Chen, L. P. (31 de Octubre de 2014). Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. *Genetics and Molecular Research*, 13(4), 8925-8931.
- Henríquez, L. A., Murias, A., González, A., Cabrera de León, A., Díaz, N., & Fernández, L. (2010). Distribution of TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 gene polymorphisms in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention*, 34, 634-638.
- Huicochea, S., González, P., Tovar, I., Olarte, M., & Vázquez, J. (Marzo de 2009). *Medigraphic*. Recuperado el Mayo de 2017, de Anales de Radiología México. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091j.pdf>
- IARC (2008). *World cancer report 2008*. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Kalyankumar , C., & Jamil, K. (2006). Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and breast cancer in South Indian population. *Int J Cancer*, 2, 143-151.
- Kasper, Dennis L; Fauci, Anthony S; Hauser, Stephen L; Longo, Dan L; Jamerson, J. Larry; Loscalzo, Joseph. (2016). *Medicina Interna de Harrison* (Decima Novena ed., Vol. II). McGRAW-HILL INTERAMERICANA.
- Kaya, E. F., Karakus, N., Ulusoy, A. N., Özaslan, C., & Kara, N. (18 de Agosto de 2016). Association of the MTHFR Gene C677T Polymorphism with

- Breast Cancer in a Turkish Population. *Oncology Research and Treatment*, 39, 534-538.
- Kotsopoulos, J., Zhang, W., Zhang, S., McCready, D., Trudeau, M., Zhang, P., . . . Narod, S. (19 de Enero de 2008). Polymorphisms in folate metabolizing enzymes and transport proteins and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 112, 585-593.
- Lajin, B., Alhaj Sakur, A., Ghabreau, L., & Alachkar, A. (29 de Febrero de 2012). Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes with breast cancer risk in Syrian women. *International Society of Oncology and BioMarkers (ISOBM)*, 33, 1133-1139.
- Li K, Li W, Dong X. Association of 677 C>T (rs1801133) and 1298 A>C (rs1801131) polymorphisms in the MTHFR gene and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 57 individual studies. *PLoS One*. 2014; 9:e71290.
- Liang H, Yan Y, Li T, Li R, Li M, Li S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer risk in Chinese population: a meta-analysis of 22 case-control studies. *Tumour Biol*. 2013; 35: 1695–1701.
- Lissowska, J., Gaudet, M., Brinton, L., Chanock, S., Peplonska, B., Welch, R., & Otros. (2007). Genetic polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and breast cancer risk: A population-based case–control study and meta-analyses. *Int. J. Cancer*, 120, 2696-2703.
- López-Cortés, A., Echeverría, C., Oña, F., Sánchez, M. E., Herrera, C., Cabrera, A., Paz y Miño, C. (Marzo de 2015). Breast cancer risk associated with gene expression and genotype polymorphisms of the folate-metabolizing MTHFR gene: a case-control study in a high altitude Ecuadorian mestizo population. *International Society of Oncology and BioMarkers*.
- Ma, E., Iwasaki, M., Kobayashi, M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Tsugane, S. (2009). Dietary Intake of Folate, Vitamin B2, Vitamin B6, Vitamin B12, Genetic Polymorphism of Related Enzymes, and Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study in Japan. *Nutrition and Cancer*, 61(4), 447-456.

- Macis, D., Maisonneuve, P., Johansson, H., Bonanni, B., Botteri, E., Iodice, S., & Otros. (2007). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer risk: a nested-case-control study and a pooled meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 106, 263-271.
- McGovern, D.P.B., Valori, R.M., Summerskill, W.S.M., Levi, M.(2001). Key Topics in Evidence-Based Medicine. Bios Scientific Publisher Limited. *Taylor & Francis*.
- Ministerio de Salud Chile. (2011). *Minsal*. Recuperado el mayo de 2017, de Guía Clínica Cáncer de Mama. recuperado de: www.minsal.cl
- Morales A., Borjas L., Quintero J., et al. Septiembre 2009. Inves. clín v.50 n.3. Maracaibo.
- Organización Mundial de la Salud. (2008). *Organización Mundial de la Salud*, web. Recuperado el mayo de 2017, de Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
- Oliveros, H. (2015). La heterogeneidad en los metaanálisis, ¿es nuestra mejor aliada? *Revista Colombiana De Anestesiología*, 43(3), 176-178.
- Ozen, F., Erdis, E., Sik, E., Silan, F., Uludag, A., & Ozdemir, O. (2013). Germ-line MTHFR C677T, FV H1299R and PAI-1 5G/4G Variations in Breast Carcinoma. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*, 14(5), 2903-2908.
- Papandreou, C., Doxani, C., Zdoukopoulos, N., Vlachostergios, P., Hatzidaki, E., Bakalos, G., & Otros. (2012). Evidence of Association Between Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene and Susceptibility to Breast Cancer:A Candidate-Gene Association Study in a South-Eastern European Population. *DNA AND CELL BIOLOG*, 31(2), 193-198.
- Ragip, C., Eroglu, A., Egin, Y., & Akar, N. (24 de Mayo de 2008). Dihydrofolate reductase (DHRF) 19-bp intron-1 deletion and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 115, 431-432.

- Rai V. The Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Breast Cancer Risk in Asian Populations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15:5853–5860.
- Ramírez R., Meneses J., Flores M. Una propuesta metodológica para la conducción de revisiones sistemáticas de la literatura en la investigación biomédica. *CES Movimiento y Salud.* 2013;1: 61-73.
- Ramos-Silva, A., Figuera, L. E., Soto, O. M., Puebla, A. M., Ramírez, M., Gutiérrez, L., et al. (2015). Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with breast cancer in a Mexican population. *Genet. Mol. Res, 14(2)*, 4015-4026.
- Ramírez R., Meneses J., Flores M. Una propuesta metodológica para la Conducción de revisiones sistemáticas de la literatura en la investigación biomédica. *CES Movimiento y Salud.* 2013;1: 61-73 2013
- Reljic, A., Simundic, A.-M., Topic, E., Nikolac, N., Justinic, D., & Stefanovic, M. (mayo de 2007). The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and cancer risk: The Croatian case–control study. *The Canadian Society of Clinical Chemists, 40*, 981-985.
- Robles S., Galanis E. El cáncer de mama en américa latina y el caribe. Agosto (2002). *Rev Panam Salud Publica vol.12 n.2 Washington.*
- Sedgwick, P. (Julio del 2015). How to read a forest plot in a meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal, 351*. Doi: 10.1136/bmj.h4028
- SOLCA. (Octubre de 2014). *Estadísticas. Med. Ec.* (P. Cueva, & J. Yépez, Edits.) Recuperado el mayo de 2017, de SOLCA. Nucleo Quito. Registro Nacional de Tumores. Recuperado de: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/PUBLICACION-QU-2006-2010.pdf>
- Stevens, V., McCullough, M., Pavluck, A., Talbot, J., & Otros. (Junio de 2007). Association of Polymorphisms in One-Carbon Metabolism Genes and

Postmenopausal Breast Cancer Incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(6), 1140-1149.

Universidad de Antioquia revisiones sistemáticas- Amstar. Recuperado de: formacionbiblioteca.udea.edu.com/Moodle/file.php/42/Revisiones_Sistematicas/AMSTAR.pdf

Viudala, V. P., & Wilkhoo, H. (22 de Agosto de 2011). Association of the Functional Polymorphism C677T in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene with Colorectal, Thyroid, Breast, Ovarian, and Cervical Cancers. *Onkologie*, 34, 422-426.

Wu, X.-Y., Ni, J., Xu, W.-J., Zhou, T., & Wang, X. (2012). Interactions Between MTHFR C677T - A1298C Variants and Folic Acid Deficiency Affect Breast Cancer Risk in a Chinese Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13, 2199-2206.

Xu, X., Gammon, M., Zhang, H., Wetmur, J., Rao, M., Teitelbaum, S., et al. (2007). Polymorphisms of one-carbon-metabolizing genes and risk of breast cancer in a population-based study. *Carcinogenesis*, 28(9), 1504-1509.

Zara, T., Gimenez, A., Nascimento, C., Castanhole, M., Galbiatti, A., Padovani, J., et al. (6 de mayo de 2016). Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer developm. *Genet. Mol. Res.*, 15(2).

Zintzaras E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer: a metaanalysis. *Clin Genet*. 2006; 69: 327–336.

Ziva, J., Stegel, V., Gersak, K., & Novakovic, S. (26 de Noviembre de 2010). Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Molecular Medicine REREPORTS*, 4, 175-179.

Zúñiga J., Velazco M. Polimorfismo C677T del gen MTHFR y el riesgo al desarrollo de cáncer gástrico distal en una población mexicana. (2007). *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 72, Núm. 4.

ANEXOS

Anexo 1. Escala de Amstar

Instrucciones: Para cada una de estas preguntas, el instrumento pide que usted indique si la respuesta es positiva, negativa, si no se puede responder (por ejemplo, porque los datos o la claridad con que está expuesta la metodología de la revisión no lo permiten), o si el criterio en cuestión no es aplicable a esta revisión en particular. Más que aplicarlo a la manera de una lista de chequeo, la idea es que usted tenga presentes estos criterios cuando lea una revisión, y en base a ellos se forme una opinión sobre la confiabilidad de la misma. Las preguntas son las siguientes.

- ¿Hace este estudio esto?**
- 1. ¿Fue un diseño “a priori”?**
 La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes de iniciar la revisión. El artículo se refiere a una pregunta claramente formulada. Si ▼
- 2. ¿Al menos dos personas seleccionan los estudios y extraen la información?**
 Deben existir al menos dos extractores independientes de los datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos. Se ha visto que existe baja correlación en el análisis crítico de estudios publicados, es decir: distintos revisores pueden llegar a diferentes conclusiones sobre la calidad de un estudio. También se ha establecido que el renombre o la respetabilidad de los autores de los estudios primarios o de la revista en que apareció publicado influyen sobre su evaluación. Por estas razones, siempre es deseable que el análisis crítico de los artículos haya sido hecho por dos o más revisores independientes. En la mayoría de las revisiones de buena calidad, este antecedente está consignado en la sección “métodos”. Idealmente además, el análisis debiera ser ciego a la identidad de los autores. Este último aspecto se cumple con menos frecuencia. Si ▼
- 3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente amplia y rigurosa?**
 La búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe señalar los años que abarcó la búsqueda y las bases de datos utilizadas (ej. EMBASE, MEDLINE, Lilacs). Las palabras clave y términos MeSH deben estar expuestos y cuando sea posible, debe estar disponible la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben ser complementadas con consulta a registros especializados o expertos en el campo de estudio, y por la revisión de las listas de referencias en los estudios encontrados. La literatura gris cuenta como complementario. Si ▼
- 4. ¿El tipo y estado de publicación NO se uso como criterio de inclusión?**
 Los autores debieran declarar que ellos buscaron trabajos sin fijarse en el estado de ubicación, el idioma del artículo, etc. Se debe dar SI, por ejemplo si se busco en literatura gris o en trabajos no publicados. SIGLE database. No aplica para metaanálisis prospectivos pues en ellos hay claros criterios de inclusión. No es claro ▼
- 5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?**
 Debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos. Considere la correspondencia de los estudios seleccionados con el tema investigado, teniendo presente nuevamente las poblaciones, la exposición o intervención y los desenlaces. Tenga presente además los diseños de investigación utilizados en los estudios primarios: la posibilidad de encontrar resultados contradictorios aumenta si se incluyen estudios de distinto diseño. Lo deseable es que se haya seleccionado los diseños más robustos para investigar el tema en cuestión. Por ejemplo: ensayos clínicos aleatorizados para las intervenciones terapéuticas o preventivas, cohortes prospectivas para tópicos relacionados con factores pronósticos; descartando en general los estudios de diseño más débil. Si ▼
- 6. ¿Se entregan las características de los estudios?**
 Debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales, tal como el tipo de participantes, las intervenciones y los desenlaces evaluados en cada estudio. Si ▼
- 7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?**
 Se deben describir los métodos de evaluación a priori. Existen diversas guías y escalas de puntaje publicadas, que permiten hacer una valoración crítica de los estudios obtenidos de la literatura, identificando en ellos posibles fuentes de sesgos. La mayoría de estas escalas no ha sido validada como instrumento, es decir, no se ha demostrado empíricamente que un determinado puntaje se asocia a un cierto margen de error en los resultados del estudio. Pese a esto, existe un marco teórico sólido y una evidencia suficiente de que la calidad de los estudios influye sobre los resultados, como para avalar su aplicación. Así, constituye un elemento a favor de cualquier revisión, el hecho de que los autores hayan utilizado criterios explícitos de evaluación de la calidad metodológica. Como ejemplo, en estudios sobre terapia: que se haya verificado si se aplicó o no un método de aleatorización, si se hizo enmascaramiento (doble ciego), si se encubrió la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento y control, etc. Si ▼

8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?

Si ▼

Los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declararse explícitamente en la formulación de recomendaciones.

9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?

Si ▼

Para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad (ejemplo: prueba de Chi cuadrado para homogeneidad, I^2), para asegurar que los estudios son combinables. La heterogeneidad en los resultados de los estudios primarios puede explicarse por distintas razones:

- Por efecto del azar (para ello se utilizan los "test de homogeneidad", que evalúan si las diferencias en los efectos observados entre los distintos estudios difieren más allá de lo que uno pudiera esperar simplemente por azar)
- Por diferencias en los diseños de investigación, o
- Por variaciones en los componentes básicos del estudio: población (ejemplo: poblaciones de edades distintas), intervención (ejemplo: el fármaco se usó por un tiempo o a una dosis distinta entre un estudio y otro), o en la forma de medir los resultados. La revisión debiera analizar cada uno de estos factores.

Si la heterogeneidad existe, debe utilizarse un modelo de efecto aleatorio y/o debe considerarse la pertinencia clínica de combinarlos (ejemplo: ¿Es prudente (razonable) combinar? O sea, ¿no son peras y manzanas?).

10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?

No ▼

Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos (tales como "funnel plot") y/o pruebas estadísticas (ejemplo: test de regresión de Egger). Si bien esto es lo óptimo, sobre todo si uno sospecha que podría haber un cúmulo importante de estudios no publicados en el tema, a los que no se pudo acceder con la búsqueda; en la práctica son pocas las revisiones que lo evalúan formalmente.

11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?

Si ▼

Las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas, tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos en ella. Es importante verificar también que las conclusiones de los autores deriven directamente de los resultados de la revisión, y que no se planteen como ciertas asociaciones que no hayan sido debidamente demostradas, ni que, existiendo suficiente evidencia como para sostenerlas, la magnitud de las mismas sea distorsionada –exagerada por un uso abusivo o poco preciso del lenguaje.

Anexo 2. Tabla de artículos eliminados.

AUTOR	AÑO	DISEÑO DE ESTUDIO	PAÍS	POBLACIÓN	TIPO DE PCR	TAMAÑO DE LA MUESTRA	COMPARACION	EXPOSICION	DG HISTOLOGICO	A P P	A P F	FACT AMBIENTALES
BRAVATÁ ET AL	2014	REVISION SISTEMATICA	-	MIXTA	-	26 ESTUDIOS CYC	ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR Y NIVELES BAJOS FOLATOS	SI	-	-	-
BATSCHAUER ET AL	2011	CASOS Y CONTROLES	BASIL	MESTIZA	PCR RLFP	153(68C+85CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	S I	S I	SI
BABYSHKINA ET AL	2013	SERIE DE CASOS	RUSIA	CAUCASICA	PCR RLFP	300(134PRE+166POST)	PREMENOPAUSICAS Y POSTMENOPAUSICAS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN CA DE MAMA	SI	S I	N O	NO
CAMPBELL ET AL	2002	CASOS Y CONTROLES	INGLATERRA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	568(335C+233CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	S I	S I	NO
ZHANG ET AL	2016	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	38 ESTUDIOS CYC	ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	-	-	-
TAZZITE ET AL	2012	CASOS Y CONTROLES	MARRUECOS	AFRICA	PCR-RFLP	213(96C+117CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	S I	S I	NO
HAO ET AL	2015	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	14 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	-	-	-
LI ET AL	2014	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	57 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	-	-	-
HENRIQUEZ-HENRIQUEZ ET AL	2010	SERIE DE CASOS	ESPAÑA	CAUCASICA	PCR-RFLP	50 CASOS	CANCER DE MAMA	POLIMORFISMO DEL GEN MTHFR EN RESPUESTA A QT	SI	S I	S I	SI
VANDANA ET AL	2014	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	36 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	-	-	-	-
TAO ET AL	2009	CASOS Y CONTROLES	EEUU	CAUCASICA	PCR EN TIEMPO REAL	3285(1170C+2115)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	S I	S I	SI

WANG ET AL	2015	META-ANALISIS	CHINA	ASIATICA	-	13 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	-	-	-	-
MARUTI ET AL	2009	CASOS Y CONTROLES	EEUU	CAUCASICA	PCR SIMPLE	965(318C+647CT)	CA MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS VS SANAS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
JAKUBOWSKA ET AL	2012	SERIE DE CASOS	MULTICENTRICO-EUROPA	CAUCASICA	PCR RFLP	6195 CASOS	CA MAMA BRCA1 VS BRCA2	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR EN BRCA1/2 POSITIVAS	SI	SI	NO	NO
JIAO ET AL	2013	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	29 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	-	-	-	-
ZHONG ET AL	2013	META-ANALISIS	-	MIXTA	-	59 ESTUDIOS CYC	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	-	-	-	-
ZIVA ET AL	2010	CASOS Y CONTROLES	ESLOVENIA	CAUCASICA	PCR SIMPLE	800(530C+270CT)	CA MAMA EN MUJERES VS SANAS	POLIMORFISMO ERC677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI
WANG ET AL	2014	CASOS Y CONTROLES	CHINA	ASIATICA	PCR-RFLP	460(230C+230CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C667T DEL GEN MTHFR + INGESTA DE FOLATOS Y RIESGO DE CA MAMA	SI	SI	SI	SI
MOHAMMADDZADEH ET AL	2016	CASOS Y CONTROLES	IRAN	AFRICANOS	PCR-RFLP	233(123C+110CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	NO	NO	SI
MARTIN ET AL	2006	SERIE DE CASOS	EEUU	MIXTA	-	248 CASOS	AFROAMERICANAS VS CAUCASICAS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR RELACIONADA A LA SOBREVIVA EN CA DE MAMA	SI	SI	NO	SI
MA	2009	CASOS Y CONTROLES	BRASIL	MESTIZA	PCR SIMPLE	916(458C+458CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C667T DEL GEN MTHFR + INGESTA DE FOLATOS, VITAMINA B6, B12 Y RIESGO DE CA MAMA	SI	SI	NO	SI
ALSHATWI	2010	CASOS Y CONTROLES	ARABIA SAUDITA	ASIATICA	PCR EN TIEMPO REAL	200(100C+100CT)	CANCER DE MAMA VS SANOS	POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR	SI	SI	SI	SI

