



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A.C.**

**METILACIÓN GLOBAL DEL ADN EN MUJERES
SOBREVIVIENTES DE CÁNCER MAMARIO EN ESTADO DE
POSMENOPAUSIA CON Y SIN OBESIDAD**

Por:

María Fernanda Armenta Corral

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

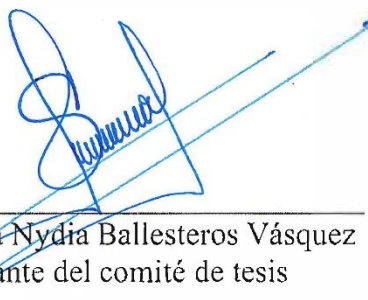
MAESTRA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de María Femanda Armenta Corral, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias.



Dra. Graciela Caire Juvera
Directora de tesis



Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez
Integrante del comité de tesis



Dra. Maricela Montalvo Corral
Integrante del comité de tesis



Dr. Iván Anduro Corona
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis "Metilación Global del ADN en Mujeres Sobrevivientes de Cáncer Mamario en Estado de Posmenopausia con y sin Obesidad" es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial de la autora María Fernanda Armenta Corral, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del director(a) de tesis.



AGRADECIMIENTOS

Especialmente agradecida con el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT), por el apoyo económico otorgado durante mis dos años de Maestría en Ciencias.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD), por recibirme, forjarme y fomentar en mí conocimientos nuevos e importantes, teniendo la oportunidad de prepararme y crecer tanto a nivel personal como profesional.

A mi directora de tesis, Dra. Graciela Caire Juvera, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo y confiar en mí para el desarrollo de esta investigación.

A mi comité de tesis, Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez, Dra. Maricela Montalvo Corral y Dr. Iván Anduro Corona, por atender siempre a las reuniones, con el fin de enriquecer mi trabajo con sus conocimientos.

A cada una de las sobrevivientes, por confiarme una parte de su vida y plasmarlo en la creación de este maravilloso proyecto, porque cada día ganamos una guerra contra el cáncer, promoviendo mejoras a la ciencia médica.

Al Mtro. Orlando Tortoledo por el apoyo, tiempo y conocimiento brindado en las actividades de laboratorio, con el fin de poder realizar satisfactoriamente este proyecto.

A la Mtra. Socorro Saucedo, mi total agradecimiento y respeto por siempre estar presente y dar continuidad a todo lo requerido para esta tesis, además por su paciencia, apoyo, esmero y cariño.

Al equipo de trabajo, Brenda, Kathia, Paul, María José, Sherleen y Sofia, totalmente agradecida por encontrarnos; por su tiempo, esfuerzo y dedicación para sacar nuestros proyectos adelante. Gracias por crecer conmigo personal y académicamente.

A mis compañeras de maestría y amigas, Cristina, Elsia, Nadia, Iveth y Helen, muchas gracias por siempre estar para mí, por escucharme y sentirme entendida, por coincidir en diversos temas, los cuales muchas veces eran difíciles para nosotras. Este proceso no hubiera sido igual sin ustedes, gracias porque sé que esta amistad es para siempre.

Especial agradecimiento al Dr. Alfonso y Psic. Cinthya Hoyos, por su apoyo en mi salud mental y emocional. De las mejores personas que voy a conocer en toda mi vida, gracias por estar presentes, siendo luz en la vida de todos aquellos que necesitamos ser entendidos y escuchados.

Gracias a Dios y la Virgen, por la oportunidad de vivir esta experiencia académica, y encontrar caminos de la vida en los cuales me sintiera fuerte, motivada, y con mil y un razones para seguir adelante, porque todo es con un objetivo, aunque a veces es difícil entenderlo.

Principalmente a mi familia. En particular a mi madre, por siempre creer en lo capaz que puedo ser, por repetirme mil veces mis capacidades, aunque para mí no era fácil apreciarlas. Por tu confianza puesta en mí y en este trabajo, por ser mi principal admiradora y siempre impulsarme a ser mejor y nunca rendirme. Por sostenerme toda la vida, mi más grande ejemplo, gracias totales e infinitas, madre mía.

DEDICATORIA

*A mi yo del pasado, del presente y la que anhelo ser en un futuro...
¡¡¡¡A esa Fer que tanto quiero, admiro y que estoy orgullosa de ser!!!!*

*A ti mi bello Ángel, mi abuela Regina, porque a pesar de que tantas veces quise desertar, siempre pensé en ti. Tu mi más grande motivación, porque la lucha contra el cáncer no termina aquí. Te amaré toda la vida, inclusive si hay mil vidas más, yo te amaré en todas, POR TI TODO.
“Porque la distancia entre el cielo y la tierra, este amor es intangible” ... TE AMO, MI MÁS GRANDE AMOR Y MOTIVACIÓN, SIEMPRE TÚ.*

*A mi madre, por sus sabias palabras, por siempre estar en los momentos difíciles emocional y mentalmente para mí, por mostrarme la luz en el camino. Gracias por nunca soltarme en la vida, por las pláticas acompañadas de un helado de vainilla con fresa, que me hacían sentir mucho mejor. Madre, nunca olvides que todo lo que soy, lo que he crecido, y creceré, te lo debo a ti,
¡MI SÚPER MAMÁ! Te amo muchísimo.*

A mi abuelo, por siempre creer en mi inteligencia y mis capacidades, por tu amor desmedido, tu presencia y protección desde pequeña, ¡te amo mi abuelito lindo, eternamente gracias!

A las bellas sobrevivientes, por su fuerza inquebrantable; la cual me motivó a no rendirme ante los momentos difíciles de la vida. Mi total admiración y respeto por siempre.

Al amor, porque en su momento fuiste alguien tan importante y presente para mí en mi vida, te agradezco por haberme acompañado en esta etapa tan fundamental, por tu apoyo, y sobre todo por enseñarme a confiar más en mí y validar mis capacidades, aun cuando yo no estaba tan segura de cada una de ellas, por sentirme tan pequeña y tu hacerme sentir tan grande. Gracias por todo, en la distancia, gracias por siempre...

CONTENIDO

APROBACIÓN.....	2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	6
CONTENIDO	7
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE CUADROS.....	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	17
2.1. Cáncer de Mama.....	17
2.1.1. Definición y Etapas.....	17
2.1.2. Histología.....	18
2.1.3. Incidencia.....	20
2.1.4. Mortalidad.....	21
2.1.5. Reincidencia.....	22
2.1.6. Supervivencia.....	23
2.2. Factores Relacionados con el Cáncer de Mama	24
2.2.1. Factores de Riesgo	24
2.2.2. Factores Protectores.....	25
2.3. Relación de la Obesidad con el Cáncer de Mama	26
2.3.1. Marcadores Pronósticos de Composición Corporal.....	27
2.3.1.1. Índice de masa corporal (IMC).	28
2.3.1.2. Porcentaje de grasa (%G).....	29
2.3.2. Alimentos con Capacidad Preventiva de la Carcinogénesis Mamaria	30
2.3.2.1. Hidratos de carbono, proteínas y lípidos.....	30
2.4. Mecanismos e Implicaciones Génicas y Epigenéticas del Cáncer de Mama	33
2.4.1. Alteraciones Genéticas	33
2.4.2. Interrelación de Componentes Epigenéticos.....	34
2.4.2.1. Epigenética y ambiente.	35
2.4.2.2. Epigenética y cáncer.	36
2.5. Metilación Global del ADN	37
2.5.1. Relación de la Metilación Global del ADN con la Obesidad y el Cáncer de Mama.....	38
2. HIPÓTESIS	41
3. OBJETIVOS	42

CONTENIDO (continuación)

3.1. Objetivo General.....	42
3.2. Objetivos Específicos	42
4. PARTICIPANTES Y MÉTODOS	43
4.1. Diseño del Estudio y Participantes	43
4.2. Criterios de Inclusión y Exclusión	43
4.3. Cuestionario Sociodemográfico y de Salud	44
4.4. Mediciones Antropométricas.....	44
4.4.1. Medición de la Composición Corporal, Según el Método de Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA).....	45
4.5. Evaluación del Estilo de Vida	46
4.5.1. Estimación del Consumo Dietario	46
4.5.2. Estimación de la Actividad Física	47
4.6. Toma de Muestra Sanguínea	47
4.7. Extracción del ADN	47
4.8. Evaluación de la Metilación Global del ADN.....	48
4.9. Análisis Estadístico	48
5. RESULTADOS.....	50
5.1. Características Sociodemográficas de las Participantes	50
5.2. Evaluaciones Antropométricas y de Composición Corporal.....	51
5.3. Clasificación del Grado de Obesidad: Comparación Entre el IMC y el %G	52
5.4. Metilación Global del ADN	54
6. DISCUSIÓN.....	59
7. CONCLUSIONES.....	68
8. RECOMENDACIONES.....	69
9. REFERENCIAS	70
10. ANEXOS	96
10.1. Formato de Consentimiento Informado.....	96

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Comparación del IMC con respecto al %G en mujeres sobrevivientes de CaMa, y mujeres sin cáncer, con y sin obesidad.....	54

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Página
1. Inmunofenotipo de los subtipos histológicos del cáncer mamario.....	19
2. Características sociodemográficas y de salud de las participantes (n=40)...	51
3. Características antropométricas y de composición corporal en ambas poblaciones de estudio (n=40).....	52
4. Clasificación de la obesidad en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, según IMC (n=40).....	53
5. Clasificación de la obesidad en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, según %G (n=40).....	53
6. Clasificación de la obesidad según IMC y %G, en ambos grupos poblacionales (n=40).....	54
7. Metilación global del ADN en las sobrevivientes y mujeres sin cáncer.....	55
8. Metilación global del ADN en las sobrevivientes de CaMa, con y sin obesidad.....	55
9. Metilación global del ADN en las mujeres sin cáncer, con y sin obesidad...	56
10. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, con obesidad.....	56
11. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer de CaMa, sin obesidad.....	57
12. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes con obesidad, y mujeres sin cáncer y sin obesidad.....	57
13. Regresión lineal múltiple de la asociación de los niveles de metilación global del ADN con la sobrevivencia de cáncer y con la obesidad (n=40)...	58

RESUMEN

La metilación global del ADN es una marca epigenética capaz de regular funciones genéticas, celulares y moleculares. Factores de riesgo como la edad, una alimentación poco saludable, la inactividad física, el historial heredofamiliar, la etapa de la menopausia y la obesidad, alteran el genoma, pudiendo propiciar el desarrollo de cáncer, como el mamario (CaMa). A través del tiempo, se ha comprobado que la presencia de la obesidad en mujeres en estado de posmenopausia es un factor de riesgo comprobable para el desarrollo del CaMa, capaz de alterar mecanismos hormonales y de regulación genética. Se ha encontrado que los bajos niveles de la metilación global del ADN (hipometilación) en tejidos cancerosos de la mama, involucran inestabilidad genómica y aberraciones cromosómicas, generando un daño importante en la salud, esto al compararlo con tejidos normales, demostrándose como una de las primeras alteraciones epigenéticas del cáncer. Los hallazgos encontrados al momento son limitados y no concluyentes, por ello el objetivo de este estudio fue comparar la metilación global del ADN entre las mujeres sobrevivientes de cáncer mamario y las mujeres que no han padecido cáncer y, a su vez, entre la presencia/ausencia de la obesidad, todas en estado de posmenopausia. Se realizó un estudio transversal exploratorio con 40 participantes mujeres en estado de posmenopausia, 19 sobrevivientes de CaMa y 21 mujeres sin cáncer; la muestra se dividió según la obesidad (Sí/No). La metilación global del ADN, se realizó con el método de LINE-1. Se evaluó el estilo de vida, las características sociodemográficas y de salud, parámetros antropométricos y de composición corporal. Las participantes presentaron un rango de edad de 54-56 años, mayormente la edad de la menarquia fue en promedio a los 12 años, y la menopausia en un rango de 45-46 años. Para el diagnóstico de la obesidad, el IMC clasificó al 57.89% de las sobrevivientes y al 52.38% de las mujeres sin cáncer, mientras que el porcentaje de grasa corporal (%G) fue de 78.94% en las primeras y 85.71% en las últimas. Por su parte, el nivel de 5-metilcitosina en el total de las sobrevivientes de CaMa fue de $1.87 \pm 0.77\%$ y en el grupo de comparación de $1.86 \pm 0.62\%$, esta tendencia cambió por la obesidad, siendo de $1.82 \pm 0.83\%$ y $1.63 \pm 0.44\%$ en las sobrevivientes y en las mujeres sin cáncer, respectivamente. No se encontraron diferencias en la metilación global del ADN por estado de menopausia o de obesidad.

Palabras claves: Metilación global del ADN, Cáncer de Mama, Sobrevivientes de CaMa, Posmenopausia, Obesidad.

ABSTRACT

Global DNA methylation is an epigenetic mark capable of regulating genetic, cellular and molecular functions. Risk factors such as age, an unhealthy diet, physical inactivity, hereditary family history, the stage of menopause and obesity, may alter the genome, which can lead to the development of cancer, such as breast cancer (CaMa). Over time, it has been proven that the presence of obesity in postmenopausal women is a verifiable risk factor for the development of CaMa, capable of altering hormonal mechanisms and genetic regulation. It has been found that low levels of global DNA methylation (hypomethylation) in cancerous tissues of the breast, involve genomic instability and chromosomal aberrations, generating significant damage to health, this when compared to normal tissues, demonstrating as one of the first epigenetic alterations of cancer. The findings at the moment are limited and inconclusive, so the objective of this study was to compare global DNA methylation between women survivors of CaMa and women who have not suffered from cancer, and in turn, between the presence/absence of obesity, all in the postmenopausal state. An exploratory cross-sectional study was conducted with 40 participants women in the postmenopausal state, 19 survivors of CaMa and 21 women without cancer; the sample was divided according to obesity (Yes/No). Global DNA methylation was performed with the LINE-1 method. Lifestyle, sociodemographic and health characteristics, anthropometric and body composition parameters were evaluated. The participants had an age range of 54-56 years, with the average age of menarche being 12 years, and menopause in a range of 45-46 years. For the diagnosis of obesity, BMI classified 57.89% of survivors and 52.38% of women without cancer, while the percentage of body fat (BF%) was 78.94% in the former and 85.71% in the latter. On the other hand, the level of 5-methylcytosine in the total number of survivors of breast cancer was $1.87 \pm 0.77\%$ and in the comparison group of $1.86 \pm 0.62\%$, this trend changed due to obesity, being $1.82 \pm 0.83\%$ and $1.63 \pm 0.44\%$ in survivors and women without cancer, respectively. No differences were found in global DNA methylation by menopausal or type-classification of obesity.

Keywords: Global DNA methylation, Breast Cancer, CaMa Survivors, Postmenopause, Obesity.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un conjunto de enfermedades capaces de afectar órganos específicos, o bien al organismo en general, mediante modificaciones epigenéticas, entre estas la acetilación, la ADP-ribosilación, la ubiquitinación, la fosforilación y la metilación del ADN (Handy *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2023). Esto surge a raíz de cambios tisulares promovidos por alteraciones y señalizaciones moleculares, suscitando división y supervivencia celular (Upadhyay, 2020). La neoplasia, conforma un conjunto de enfermedades que expresan diversa sintomatología, localización y diagnóstico, evolución, histología, incidencia, mortalidad y supervivencia (Cruz-Hernández *et al.*, 2017). Entre los principales carcinomas de incidencia registrados a nivel mundial, se encuentra el cáncer pulmonar, colorrectal, próstata, piel, gástrico y de mama (OMS, 2022).

Particularmente el cáncer de mama (CaMa) en México, se ha convertido en un serio problema de salud pública, ocupando los primeros lugares de enfermedades oncológicas con mayor susceptibilidad en la población femenina (Reynoso-Noverón y Torres-Domínguez, 2017). En el 2020, el CaMa fue el de mayor incidencia con 2.3 millones de nuevos casos a nivel mundial. En cuanto a la tasa de mortalidad, cada año se informan 685 mil defunciones por CaMa a nivel mundial (OMS, 2023; INEGI, 2021). De acuerdo con las estadísticas del INEGI (2021), en 2020 se registraron 7,880 defunciones a causa de tumores malignos de mama, de las cuales 7,821 correspondían a las mujeres, lo que representó aproximadamente el 17% del total de muertes. Además de situarse en el primer lugar por fallecimientos de CaMa en mujeres. En cambio, la tasa de supervivencia global es una de las más altas, comparadas con otros carcinomas, y a 5 años oscila entre el 80% al 90% a partir del diagnóstico (Heredia-Caballero y Palacios-López, 2018; SEER, 2023). Sin embargo, el porcentaje de supervivencia varía según la etapa en la que se encuentre el CaMa, ya que la neoplasia clasifica múltiples subtipos histológicos y moleculares, empleados para conocer comportamientos clínicos, terapéuticos y epigenéticos (Horvath, 2021).

La epigenética estudia los cambios en función/expresión de los genes, que pueden transmitirse a través de la división celular, pero que no generan modificaciones en la secuencia del material genético (Ashe *et al.*, 2021; Farsetti *et al.*, 2023). Estos se ven influenciados por el comportamiento dietario, actividad física, hábitos de vida, predisposición genética, estado de la menopausia y enfermedades como la obesidad (Jia *et al.*, 2022). Algunos estudios han mostrado evidencia que

un IMC (índice de masa corporal) ≥ 30 kg/m² y un %G (porcentaje de grasa) ≥ 40 clasifican para obesidad, y durante la posmenopausia son un riesgo circunstancial para el desarrollo del CaMa, por la exposición a receptores de estrógeno positivo (ER+) y progesterona positivo (PR+) en el tejido graso (Iyengar *et al.*, 2019; Zuo *et al.*, 2021; Klintman *et al.*, 2022). Inclusive se ha visto que una mayor circunferencia de cintura (>80 cm) y la relación cintura-cadera (0.8), aumenta el riesgo de CaMa posmenopáusico, de acuerdo a los receptores positivos antes mencionados (Fauziana *et al.*, 2016; Picon-Ruiz *et al.*, 2017).

Así pues, tanto la obesidad como el estado de la posmenopausia pueden influir en la respuesta epigenética del CaMa, viéndose afectada por la exposición a factores ambientales y genéticos, que tienen oportunidad en una de las marcas epigenéticas más importantes, como lo es la metilación global del ADN, la cual se ha demostrado estar relacionada también con la obesidad (Samblas *et al.*, 2019; Xiong *et al.*, 2022). La metilación global, es un mecanismo epigenético de gran importancia para el entendimiento etiológico del cáncer, capaz de regular funciones en la expresión génica, mediante cambios en la estructura de la cromatina (Zafon *et al.*, 2019; Xiong *et al.*, 2022). Sin embargo, los nivel de metilación genética pueden cambiar dinámicamente, de acuerdo a la exposición de múltiples factores. Anteriormente, en un estudio se observó que la obesidad en pacientes con CaMa y ER+, mostraban tener niveles mayores de metilación en todo el genoma, esto indica que la obesidad puede tener un impacto directo e importante en los cambios de la metilación global del ADN, relacionado a alteraciones biológicas en el tejido mamario (Hair *et al.*, 2015a; Hair *et al.*, 2015b).

Con respecto a los niveles de la metilación global, se encuentra la hipermetilación y la hipometilación, los cuales son esenciales ante la presencia y desarrollo del cáncer (Schulz, 2005). La hipermetilación, se refiere a una adición anormal de grupos metilo ($-\text{CH}_3$) en regiones promotoras del ADN, superando niveles regulares de metilación para esas secuencias genómicas. Conduciendo el silenciamiento de genes en determinadas regiones, que impiden su expresión, como la de los genes supresores de tumores, que provocan la represión transcripcional debido a modificaciones estructurales en la cromatina, facilitando el desarrollo potencial de enfermedades como el cáncer (Marrero-Rodríguez, 2010, Xicola y Llor, 2012). En cambio, la hipometilación permite la transcripción activa, posibilitando la sobreexpresión de proteínas que involucran procesos de invasión y metástasis, que tienen oportunidad en la expresión de genes oncogénicos (Barrera-Burgos, 2015). Por esto, se ha indagado su empleo como posibles biomarcadores

pronóstico y diagnóstico para el CaMa en mujeres, de modo que se establezcan porcentajes límites en ambos niveles genómicos (Donovan *et al.*, 2020).

Hasta el momento los estudios relacionados con la metilación global del ADN no son concluyentes, además que son escasas las investigaciones que avalan el grado de metilación en todo el genoma. Por lo que este podría ser el primer estudio en evaluar estos niveles en la población mexicana, considerando que la presencia de la obesidad y el estado de la posmenopausia, involucran un riesgo alto de incidencia y reincidencia en la población de estudio.

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1. Cáncer de Mama

2.1.1. Definición y Etapas

El cáncer de mama es uno de los principales carcinomas en mujeres a nivel global, y constituye los primeros lugares por mortalidad en esta población (Ruiz-Carreño, 2015; Bray *et al.*, 2018). La invasividad inicia en los tejidos de la mama, por parte de un grupo de células capaces de causar daño, teniendo oportunidad de dañar vasos sanguíneos y linfáticos (Bray *et al.*, 2018). Las células localizadas crecen, se propagan y multiplican incontrolablemente de forma anómala, de modo que las células sanas son dañadas por células tumorales cancerígenas (células malignas), resultado de una regulación genómica anormal (Fernández y Reigosa, 2015; Elmi *et al.*, 2018). La detección temprana, como la autoexploración y la mamografía, son métodos primarios de identificación oportuna del CaMa, permitiendo identificar oportunamente el estadio del cáncer, con el fin de tratarlo con premura y evitar la progresión de la enfermedad, favoreciendo mejores tasas de supervivencia (Torres-Mejía *et al.*, 2011).

El CaMa consta de varias etapas, evaluadas mediante el sistema TNM (tamaño del tumor, afección a los ganglios linfáticos y metástasis) (ASCO, 2022). El estado *in situ*, denominado carcinoma ductal in situ (DCIS), es la presentación inicial del cáncer con menor invasividad, donde no hay indicios de propagación a otros tejidos cercanos a la mama, usualmente detectable durante el estudio de mamografía (Telloni, 2017; Solin, 2019). Inicialmente se localiza en las células epiteliales de los conductos o lóbulos del tejido glandular mamario, permitiendo pasar a diversos ganglios linfáticos de la mama y brazo (OMS, 2023).

El estadio I, se refiere a un carcinoma invasivo donde el tumor mide aproximadamente 2 cm; de este se deriva el estadio IA (sin afección en ganglios linfáticos) y el IB (agrupación de células cancerosas en ganglios linfáticos) (ASCO, 2022; Breastcancer, 2023). En el estadio II, hay crecimiento del tumor, entre 2 y 5 cm, en una región específica del seno y ganglios linfáticos. Este

se subdivide en IIA (diseminado hasta los ganglios linfáticos del brazo) y IIB (posible daño a ganglios linfáticos cercanos a la mama) (Breastcancer, 2023).

En el estadio III, el tumor ha proliferado de manera notable, mide más de 5 cm, y puede afectar una zona más amplia. Este estadio se subdivide en tres categorías; IIIA (daño en más de cinco ganglios linfáticos), IIIB (diseminación a ganglios linfáticos axilares y presencia de ulceraciones) y IIIC (propagación a diversos ganglios linfáticos; axilares, esternón, y piel) (City of Hope, 2022b; Breastcancer, 2023). Finalmente, el estadio IV es la etapa más crítica del cáncer de mama, en la que se disemina a otros órganos como el hígado, el cerebro y los huesos, haciendo referencia a un cáncer metastásico (City of Hope, 2022a).

La evolución del CaMa puede ser silenciosa, al no identificar los síntomas o los cambios en las mamas (Alkabban y Ferguson, 2022). El no recibir tratamiento clínico a tiempo, da oportunidad a las células tumorales cancerígenas de expresarse y diseminarse, favoreciendo su conversión a metástasis, e incrementando la posibilidad de que suceda la muerte (Martin *et al.*, 2013; OMS, 2023). Para lograr identificar el estadio, la severidad, el tratamiento y la posible sobrevida, la ciencia clasifica diversos tipos y subtipos histológicos de CaMa, con el fin de conocer el progreso patológico, el grado, la expresión y la respuesta de evasión tumoral.

2.1.2. Histología

La carcinogénesis mamaria clasifica diversos tipos y subtipos histológicos, biológicos y moleculares. El *tipo* histológico señala diversos factores de crecimiento y comportamiento tumoral; en cambio, los *subtipos* histológicos son un grado de identificación de la respuesta tumoral, proliferativa e invasiva (Malhotra *et al.*, 2010; Weigelt *et al.*, 2010). Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, el CaMa clasifica algunos subtipos, entre estos los morfológicos, citopatológicos y moleculares, los cuales ayudan a los médicos a determinar la etapa, tipo de tratamiento y la probabilidad de supervivencia (Weigelt *et al.*, 2010; Orrantia-Borunda *et al.*, 2022).

Entre estos subtipos, existen dos tipos de carcinoma no invasivos; el primero clasificado como *carcinoma ductal in situ* (DCIS), que representa alrededor del 20-25% de todos los CaMa (Van-

Seijen *et al.*, 2019). Su proliferación se da en células de tipo luminales que llegan a afectar el sistema ductolobulillar, identificándose como un tipo de cáncer “pre-invasivo” o “no invasivo”. Por la etapa y características es viable tratar la enfermedad a tiempo (Van-Seijen *et al.*, 2019). El segundo es el *carcinoma lobulillar in situ* (LCIS), es detectado por biopsia, y su evolución se da en los lobulillos ductales terminales, de uno o ambos senos, usualmente no se propaga a otras partes del cuerpo, es por esto que se define como “no invasivo” (Wen y Brogi, 2018; ACS, 2022). Por otro lado, las lesiones invasivas se clasifican como *carcinoma ductal invasivo* (IDC) y *carcinoma lobulillar infiltrante* (CLI). El primero es el más frecuente de los CaMa, inicia en los conductos galactóforos lobulillares que invaden el tejido mamario, hasta lograr su diseminación, además de representar cerca del 85% de todos los casos (Wu *et al.*, 2020; Harvey, 2007). El CLI, es uno de los subtipos más severos que involucra expresiones de receptores hormonales positivos, este tipo de cáncer es detectado por mamografía, con una alta probabilidad de convertirse en metástasis (Aluja-Jaramillo *et al.*, 2016; McCart Reed *et al.*, 2021). Para comprender a detalle la histología de la enfermedad, es importante conocer y estudiar los comportamientos y clasificaciones moleculares que intervienen en la patogénesis (Cuadro 1).

A través del tiempo, el estudio histológico ha permitido a la ciencia médica emplear tratamientos oportunos, y medidas preventivas efectivas, que contribuyan a menores tasas de mortalidad e incidencia, y mejores tasas de supervivencia.

Cuadro 1. Inmunofenotipo de los subtipos histológicos del cáncer mamario.

Subtipo Histológico	Inmunofenotipo*	Característica
Luminal A	RE (+), RP $\geq$ 20, HER2(-), Ki67 $\leq$ 20%.	Subtipo de mejor pronóstico; mayor índice de supervivencia y menor recurrencia.
Luminal B	RE(+), RP(+/-), HER2(+/-), Ki67>20%	Incremento en la proliferación genética y ciclo celular; de peor pronóstico, comparado con el luminal A.
HER2 (+)	RE(-), RP(-), HER2(+)	De peor pronóstico, comparado con luminal A y B; afecta la recaída del CaMa y presenta alta probabilidad de recurrencia.
Triple negativo (CMTN)	RE(-), RP(-), HER2(-)	Es el más agresivo de todos los subtipos; la quimioterapia es la única opción de tratamiento disponible, por la severidad y avance de la enfermedad. La población joven es la más susceptible.

***RE**: receptores de estrógenos; **RP**: receptores de progesterona; **HER2**: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; **Ki67**: marcador de proliferación celular. Datos tomados de Alcaide-Lucena *et al.*, 2021.

2.1.3. Incidencia

En México se reporta anualmente una alta incidencia de CaMa en la población femenina (Fahad-Ullah, 2019; GLOBOCAN, 2021). La tasa de incidencia (TI), ha incrementado en las últimas décadas a causa de múltiples factores de riesgo, como el aumento de la población, la migración, los cambios psicosociales y ambientales, la predisposición genética, la terapia hormonal, la menopausia, el estilo de vida y la obesidad (Grajales-Pérez *et al.*, 2014; Fahad-Ullah, 2019; INEGI, 2021; Łukasiewicz *et al.*, 2021).

En México, en el año 2014 se reportaron 11,372 casos nuevos, con una TI de 22.56 por 100,000 habitantes mayores de 10 años (CNEGSR, 2016). En cambio, en el 2019, las mujeres jóvenes (≥ 20 años) mostraron un aumento de 15,119 casos nuevos, teniendo una TI de 18.55 por 100,000 habitantes (INEGI, 2021). Durante la pandemia por coronavirus (COVID-19) en 2020, México registró 105, 963 casos nuevos de cáncer en mujeres, de los que 29, 929 (28.2%) correspondían a CaMa, determinándose que esta es una de las neoplasias mayormente reportadas por instituciones de salud (GLOBOCAN, 2021). La Secretaría de Salud en la semana 39 del 2021, registró 11,746 casos nuevos por tumores malignos de la mama, cifra que contrapone con la reportada en el 2020, con 8,723 nuevos casos (SSA, 2020; SSA, 2021; México Social, 2021). Los datos preliminares del boletín Epidemiológico Nacional de la semana 39 del 2022 de la Secretaría de Salud, reportan 15,729 casos nuevos por CaMa, observándose un aumento en comparación con la misma semana en el 2021 (SSA, 2022).

Ciertamente toda mujer es susceptible a desarrollar la neoplasia, sin embargo, la mayor TI la ocupa el rango de 50 a 59 años, que representa el 45% de todos los casos (CNEGSR, 2016). En promedio, la edad a la que se diagnostica el CaMa es de 54.9 años (CNEGSR, 2016). Por lo que estos datos indican que, a medida que avanza la edad el riesgo de presentar la enfermedad aumenta, al igual que el riesgo de mortalidad por CaMa, aunado a que el cuerpo humano también experimenta cambios, entre estos los hormonales, tal es la etapa de la menopausia, la cual es de importancia ante la aparición del carcinoma, en conjunto con otros factores.

2.1.4. Mortalidad

La tasa de mortalidad (TM) por CaMa incrementa anualmente en las mujeres, en su mayoría a consecuencia de una detección y atención médica tardía, además de malos hábitos en el estilo de vida, que ocasionan la progresión del cáncer. A nivel nacional, en el 2018, fueron registrados 7,257 fallecimientos; con una TM de 17.19 por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años (INEGI, 2020). Dos años después se informaron 7,821 decesos, reportándose 49.08 muertes por cada 100,000 mujeres mayores de 60 años, siendo la TM más alta, en comparación con otras edades (INEGI, 2021). En el 2021, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), registró 2,225 defunciones, con una TM de 11.70 por cada 100,000 mujeres (IMSS, 2022).

Las tasas más altas por entidad federativa en 2020 (21.79 a 24.78), correspondieron a Tamaulipas, Baja California Sur, Ciudad de México, Sonora, Coahuila, Chihuahua, Colima y Nuevo León (INEGI, 2021). En 2022, la tasa más alta la ocupó Ciudad de México (29.42), seguido de Nuevo León (24.72), Chihuahua (24.00), Colima (22.77) y Sonora (22.67), estos Estados posicionándose en los primeros cinco lugares por fallecimientos de CaMa (INEGI, 2023).

En general, la TM es más alta con respecto a la TI para CaMa, esto debido a los múltiples factores de riesgo que se presentan (IMSS, 2022). Las TM más altas se registran en los grupos de 45 a 59 años, y mujeres mayores de 60 años; la tasa es menor en las edades de 20 a 29 años y 30 a 44 años (INEGI, 2020; INEGI, 2021). Por lo tanto, al informar sobre estas estadísticas de CaMa en México, se considera importante prestar atención a los factores de riesgo que pueden influir en las alteraciones del organismo que propician la enfermedad. Entre los múltiples factores que existen, la etapa del carcinoma, el no recibir tratamiento médico oportuno y de calidad, y el no atender debidamente el cuidado de la salud, permiten a las células tumorales cancerígenas volver a expresarse por medio de cambios estructurales del ADN, generando inestabilidad genética en la población celular, promoviendo un riesgo alto de recurrencia y fallecimiento (Majeed *et al.*, 2014; Akinyemiju *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2022).

2.1.5. Reincidencia

La reaparición o reincidencia de la enfermedad hace referencia a que el CaMa ha regresado y se ha expresado nuevamente. Esto puede ocurrir durante la primera década de que terminó el tratamiento, sin embargo, las recaídas suceden mayormente durante los primeros dos años (Díaz-López, 2016; Fisher *et al.*, 2001). El carcinoma tiene la oportunidad de resurgir en el mismo lugar que inició el cáncer por primera vez, identificándose como “recurrencia local”, o bien “recurrencia distante”, esta última hace referencia a la propagación del cáncer a otros órganos (MayoClinic, 2022).

La tasa de reincidencia (TR) disminuye si el cáncer no se ha presentado nuevamente, de acuerdo con los años de término del tratamiento (Omidvari *et al.*, 2013). En el estudio de Dorado-Roncancio y colaboradores (2020), realizado en el Instituto Jalisciense de Cancerología, los autores encontraron que 40 (24.4%) pacientes presentaron recurrencia del cáncer, con una media de supervivencia de 46.8 meses. Al comparar con aquellas pacientes que nunca presentaron recurrencia, se encontró que el grado histológico, la etapa clínica, el subtipo molecular, morfología tumoral y las hormonas, como los receptores de estrógeno y progesteronas, fueron diferentes significativamente. Por lo que estas características son clave de interés para indagar los aspectos clínicos, biológicos y moleculares desde los que puede resurgir el cáncer, así como la forma en que los receptores celulares cancerígenos intervienen, generando la estimulación del crecimiento tumoral de nuevo.

También, una alimentación poco saludable, la inactividad física, el tabaquismo, el tipo de tratamiento durante y posterior al CaMa, la edad de la menarquia, el estado de la menopausia, la genética y enfermedades crónicas como la obesidad, influyen la recaída del CaMa (Díaz-López, 2016; Hamer y Warner, 2017; García-Soto *et al.*, 2019). Algunos de estos factores son modificables y, generando cambios saludables, como adquirir una alimentación rica en fibra, alta en frutas, vegetales, legumbres y proteína, además de realizar actividad física, como una caminata ligera, y abstenerse del uso de tabaco y alcohol, generaría respuestas positivas al estado de salud, aumentando la supervivencia del CaMa y aminorando la probabilidad de volver a padecer esta enfermedad (Díaz-López, 2016; Hamer y Warner, 2017; Park y Yeom, 2022).

2.1.6. Supervivencia

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el Instituto Nacional de Cáncer, consideran que la supervivencia inicia en el momento que la persona ha recibido el diagnóstico de cáncer, sin tomar en cuenta el estadio, morfología tumoral, severidad, así como vivencias y desafíos durante el proceso, y a lo largo de la vida. La tasa de supervivencia del CaMa ha incrementado progresivamente, gracias a la detección oportuna y avances de la ciencia médica. De acuerdo con el estudio de Colina-Ruíz-Delgado y colaboradores (2012), encontraron que la supervivencia global relativa para CaMa a los 5 años fue de 88% en un hospital público de Madrid. Otros estudios mencionan que esta se encuentra en un rango del 90% al 97% en países desarrollados; estos valores son determinados por diversos factores a los que se expone la sobreviviente, tal como el estadio tumoral (Ramírez-Flórez *et al.*, 2019). En Estados Unidos, se ha encontrado que la supervivencia promedio a 5 años para el CaMa no metastásico es del 90%, mientras que para 10 años es del 84% (ASCO, 2022).

Concretamente, el estadio puede influir directamente en el porcentaje de supervivencia, tomando en cuenta el grado y severidad tumoral, y tipo de tratamiento. En un estudio, encontraron que la supervivencia global relativa a 5 años para carcinomas de tipo “*in situ*” es de 99.9%; 94.3% en cáncer localizado; 83.7% en cáncer regional, y 25.7% en cáncer metastásico (Colina-Ruíz-Delgado *et al.*, 2012). En México, la investigación realizada por Flores-Luna y colaboradores (2008), mostró una supervivencia global del 58.9% a cinco años a partir del diagnóstico. En cambio, el estudio de Dorado-Roncancio y colaboradores (2020), indicó una tasa de 78.5%, lo que resulta más alta al compararla con el estudio antes mencionado. Como se observa, la supervivencia a través de los años ha aumentado en México, sin embargo, es importante conocer los factores que pueden afectar o beneficiar el estado de salud y la calidad de vida, con el fin de tomar medidas que permitan incrementar la tasa de supervivencia (Díaz-López, 2016; Maffuz-Aziz *et al.*, 2016).

El tema de la supervivencia del CaMa continúa en estudio, debido a que el porcentaje de supervivencia es distinto en cada población, además de considerarse diferentes aspectos que la afectan. Así pues, no es viable afirmar que la sobrevida sucede por igual en todas las mujeres, esto depende de las características carcinogénicas y sobre todo de los factores de riesgo asociados. Entre estos, se encuentran el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, las terapias hormonales, la genética,

el sedentarismo, la alimentación y la presencia de comorbilidades, como la obesidad (Yersal y Barutca, 2014; ASCO, 2020).

2.2. Factores Relacionados con el Cáncer de Mama

La presencia de cáncer mamario se debe a numerosos factores de riesgo, clasificados como *modificables* y *no modificables* (Nindrea *et al.*, 2017). Los primeros son posibles de corregir realizando cambios en el estilo de vida, con el fin de aminorar la probabilidad de desencadenar el CaMa. La mala alimentación, el sedentarismo, el alcohol y el tabaco, la terapia hormonal y el índice de masa corporal (IMC) elevado, son algunos de estos factores (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Por su parte, otros como la edad, los antecedentes familiares, la predisposición genética, la edad de la menarquia y de la menopausia, no tienen la posibilidad de modificarse o prevenirse (Łukasiewicz *et al.*, 2021).

2.2.1. Factores de Riesgo

El riesgo de desarrollar CaMa es más frecuente en mujeres que en hombres. Los malos hábitos alimenticios, como la alta ingestión de alimentos ultraprocesados, son factores de riesgo para el surgimiento de la neoplasia. En un estudio en mujeres sonorenses, se estimó el patrón dietario alto en el consumo de grasas y azúcares, bajo en el consumo de frutas y vegetales, y cocción intensiva de cárnicos, como el freído y el asado, resultó de riesgo para el desarrollo del CaMa (Pineda *et al.*, 2022). También, padecimientos como la obesidad, presentan mayor riesgo al CaMa en la etapa de la posmenopausia, dada la excesiva producción de estrógenos circulantes en el tejido mamario (Lee *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2021).

Otros factores como el sedentarismo, el consumo de alcohol y el tabaco, influyen en la incidencia del CaMa (Sun *et al.*, 2017). El consumo elevado de alcohol aumenta hasta un 9% el riesgo de desarrollar la enfermedad (Michels *et al.*, 2007). El consumo de tabaco también es perjudicial,

debido a los compuestos dañinos que emite; una persona que fuma, tiene menor probabilidad de supervivencia de CaMa, en comparación con aquella que no lo realiza (Hrubá, 2013; Reynolds, 2013). En resumen, tener una dieta saludable, realizar actividad física, mantener un peso corporal sano y evitar hábitos que pongan en riesgo la salud, podría ayudar a tener menores tasas de incidencia, mortalidad y reincidencia, y una mayor supervivencia.

2.2.2. Factores Protectores

Un apropiado estilo de vida, disminuye la probabilidad de desarrollar CaMa, identificándose como factor protector. Tener una alimentación saludable baja en lípidos y carbohidratos simples, alta en fibra, frutas, vegetales y antioxidantes, muestra ser protector contra el carcinoma; así como disminuir y/o eliminar el consumo de alcohol y tabaco, realizar ejercicio físico y mantener un peso corporal adecuado (Sauter, 2018).

Estudios previos han mostrado el efecto positivo de los carotenoides en la dieta frente a la neoplasia, ya que estos son buenos antioxidantes capaces de inactivar especies reactivas de oxígeno que se producen en las células, protegiéndolas de estas moléculas dañinas (Peng *et al.*, 2022). Los carotenoides actúan de manera sinérgica con otros fitoquímicos de las frutas y verduras, inhibiendo el crecimiento generado por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés). También, evitan la proliferación celular promovida por los estrógenos y diversas actividades de estos (González-Svatetz *et al.*, 2016; Shapira, 2017). De manera similar, la protección que puede ofrecer la fibra, en especial la soluble, inhibe la reabsorción de estrógenos en el intestino, disminuyendo los niveles circulantes (González-Svatetz *et al.*, 2016).

En cuanto a la actividad física vigorosa, puede reducir el riesgo de CaMa hasta un 40% en la mayoría de las mujeres, independientemente de su estado de menopausia (Linos *et al.*, 2007). Este efecto protector se puede deber a la disminución del peso corporal, y su relación con los estrógenos y andrógenos circulantes; también parece mejorar los niveles de leptina, resistencia a la insulina y el sistema inmune (Montaruli *et al.*, 2012). Así, se puede reducir cerca del 15% de las hormonas sexuales, después de realizar actividad física regularmente (Blackburn *et al.*, 2003).

La lactancia materna es otro factor protector del riesgo del CaMa. El lactar desarrolla patrones

inmunológicos y hormonales, que reducen la incidencia de la enfermedad (do Carmo França-Botelho *et al.*, 2012; Unar-Munguía *et al.*, 2017). El amamantar tiene relación con otras afecciones, ya que las mujeres que amamantaron tienen menor riesgo de padecer enfermedades como diabetes, obesidad y otras patologías, comparadas con aquellas que nunca han amamantado (Anstey *et al.*, 2017). En un estudio de casos y controles (n=162) realizado en mujeres sonorenses, la práctica de lactancia materna (RM = 0.34, IC 95%: 0.12 – 0.92) y el tiempo de lactancia materna exclusiva (RM cruda = 0.64, IC 95%: 0.42 – 0.97) resultaron factores protectores contra el CaMa (Navarro-Ibarra *et al.*, 2015). Por tal razón, es importante dar pecho al lactante, puesto que esto puede ayudar a prevenir el desarrollo no solo del CaMa, sino de múltiples enfermedades relacionadas.

2.3. Relación de la Obesidad con el Cáncer de Mama

La obesidad es un indicador de riesgo importante para la aparición del CaMa en mujeres en estado de posmenopausia, sin embargo, no todos los casos con obesidad son propensos a desarrollar la enfermedad. Los estudios evidencian que las mujeres que tienen un IMC ≥ 30 tienen más probabilidad de presentar CaMa, comparadas con las que mantienen un IMC normal (Engin, 2017). En las mujeres en estado de posmenopausia, está comprobado que el riesgo de CaMa aumenta con la obesidad, asociado a un mayor riesgo de reincidencia y mortalidad (Singh *et al.*, 2011; Kamineni *et al.*, 2013; Pierobon y Frankenfeld, 2013; Abdelaal *et al.*, 2017). Por su parte, algunos estudios evidencian que la obesidad abdominal central (>80 cm) es un predictor independiente de riesgo para CaMa (Kabat *et al.*, 2015; Harding *et al.*, 2015). El estudio realizado por Scholz y colaboradores (2015) en pacientes sobrevivientes de CaMa de alto riesgo, mostró que las mujeres que presentaban obesidad tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad y general, a diferencia de las que no la presentaban, esto al ajustarse por edad y características histopatológicas, mediante la regresión de Cox.

Los altos niveles de estrógenos, la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, la hipercolesterolemia, la resistencia a la insulina, la alteración de adipocinas y el estrés oxidativo, son algunos de los muchos mecanismos que propician el desarrollo del CaMa en mujeres con obesidad (Engin, 2017). El tejido adiposo desempeña funciones principales para la biosíntesis de

estrógenos en las mujeres en estado de posmenopausia (Cleary y Grossmann, 2009). El historial reproductivo; como la edad de la menarquia, el número de embarazos y la edad de la menopausia, suscitan la exposición a estrógenos a lo largo de la vida, generando un riesgo alto para el surgimiento del CaMa, por la participación de niveles séricos elevados en las hormonas ováricas (Bianchini *et al.*, 2002; Lambertini *et al.*, 2016). El mecanismo de la biosíntesis de estrógeno es distinto antes y después de la menopausia; en la premenopausia, los ovarios representan la principal fuente de estradiol (E2), una hormona predominante que se produce durante la edad reproductiva (Simpson *et al.*, 2002; Simpson, 2003; Boon *et al.*, 2010; Kuryłowicz, 2023). En cambio, en la posmenopausia el ovario disminuye la producción de estrógenos (E2), para dar oportunidad a los sitios extragonadales de ser la principal fuente de los mismos (Misso *et al.*, 2005).

En resumen, el principal reservorio del estrógeno circulante es el estroma del tejido adiposo, en las mujeres con obesidad en estado de posmenopausia (Hilal-Dandan y Laurence, 2015; Brown y Simpson, 2012). En este mecanismo la aromatasa juega un papel importante, ya que la enzima es la responsable de convertir los andrógenos a estrógenos, mediante la síntesis del ovario y la corteza suprarrenal, después de la menopausia (Simpson *et al.*, 2002; Cleary y Grossmann, 2009). Entre los principales tejidos en los que se encuentra esta enzima, están los tejidos adiposos de las mamas, expresando altos niveles de estrógenos, teniendo un riesgo alto de desarrollar tumores malignos de la mama, debido a niveles hormonales anormales en suero (Cleary y Grossmann, 2009; Mohanty y Mohanty, 2019). Con base en lo anterior, el estudio de Mohanty y Mohanty (2019), promueve que debe cuidarse el aumento de peso, involucrar una buena alimentación y realizar actividad física, ya que esto contribuye a aminorar el riesgo de desarrollar CaMa o algún otro tipo de cáncer.

2.3.1. Marcadores Pronósticos de Composición Corporal

Un aumento de la adiposidad corporal constituye un gran problema de salud a nivel mundial, representando un factor de riesgo importante para el CaMa (García-Estévez *et al.*, 2021). Asimismo, el estado de la menopausia es también un indicador crítico para el desarrollo o reincidencia de la enfermedad, especialmente en aquellas mujeres con obesidad en estado de posmenopausia, aunque durante la premenopausia parece ejercer mecanismos de protección

(Cleary y Maihle, 1997; Lahmann *et al.*, 2004; Zuo *et al.*, 2021). En investigaciones anteriores, se ha indagado la búsqueda de varios parámetros que determinan la obesidad, cómo el IMC y el porcentaje de grasa (%G), que pueden afectar negativamente el pronóstico, diagnóstico y supervivencia del CaMa, demostrando que cuando los valores se encuentran por encima de lo recomendado, existe mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (Jiralerspong y Goodwin, 2016; Bandera *et al.*, 2021). El conocimiento de la práctica clínica y la toma de conciencia por parte de las mujeres con obesidad permitiría emplear herramientas oportunas, como el seguimiento de las recomendaciones médicas y atención a hábitos saludables, lo que podría reducir significativamente el riesgo relativo del CaMa.

2.3.1.1. Índice de masa corporal (IMC). Variable empleada para estimar la grasa corporal a partir del peso (Kg) y la estatura (m) (Weir y Jan, 2023). La Organización Mundial de la Salud (OMS), utiliza la fórmula: $IMC = (\text{peso}) \text{ kg} / \text{m}^2 (\text{estatura al cuadrado})$, para evaluar el estado de nutrición, y de acuerdo con los criterios, clasificarlos de la siguiente manera (Shamah-Levy *et al.*, 2020; Weir y Jan, 2023):

- **Bajo peso:** IMC por debajo de $<18.5 \text{ Kg/m}^2$
- **Normopeso:** IMC entre 18.5 a 24.9 Kg/m^2
- **Sobrepeso:** IMC entre 25.0 a 29.9 Kg/m^2
- **Obesidad tipo I:** IMC entre 30.0 a 34.9 Kg/m^2
- **Obesidad tipo II:** IMC entre 35.0 a 39.9 Kg/m^2
- **Obesidad tipo III:** $IMC \geq 40.0 \text{ Kg/m}^2$

Estas categorías han permitido a los médicos estimar el riesgo de diversas enfermedades, como la diabetes, padecimientos cardiovasculares, hipercolesterolemia y el cáncer (Khanna *et al.*, 2022). El IMC es un marcador antropométrico utilizado en carcinomas como el de mama, ya que algunos estudios evidencian que las mujeres con un aumento del tejido adiposo, presentan una baja tasa de supervivencia general por CaMa (van den Brandt *et al.*, 2000; Protani *et al.*, 2010; Chan *et al.*, 2014; Bouguerra *et al.*, 2014; Dehesh *et al.*, 2023). Los efectos de un IMC elevado en el CaMa, se encuentran asociados al estado de la menopausia. Diversas investigaciones afirman que las mujeres

que se sitúan en la etapa de la premenopausia, y que presentan un IMC ≥ 30 kg/m² el riesgo es menor, y tal vez de protección, comparado con aquellas que se encuentran en la posmenopausia, presentando riesgo alto; sin embargo, es posible modificarlo a través de cambios positivos en el estilo de vida (Renehan *et al.*, 2008; Suzuki *et al.*, 2009; Benn *et al.*, 2016; García-Estévez *et al.*, 2021).

Cabe resaltar que el IMC no es el mejor estimador nutricional para determinar la obesidad, debido a que subestima la cantidad de masa grasa total, masa muscular y el porcentaje de grasa corporal (%G) y visceral en las personas (Swainson *et al.*, 2017; Gutin, 2018; Zierle-Ghosh y Jan, 2022). Por lo que se han propuesto otras herramientas antropométricas y de composición corporal (Flegal *et al.*, 2009; Piqueras *et al.*, 2021). En diversos estudios se ha utilizado el índice de masa grasa (IMG) y %G como estimadores para la obesidad, además de la circunferencia de cintura (CC) para determinar obesidad visceral (Khanna *et al.*, 2022; Quiroga-Torres *et al.*, 2022). Por lo que pueden ser más oportunos al definir el estado de desnutrición, sobrepeso u obesidad (Ho-Pham *et al.*, 2015; Samouda, 2021).

2.3.1.2. Porcentaje de grasa (%G). Indicado para evaluar la composición corporal, considerando la masa grasa en porcentaje (Ilesanmi-Oyelere *et al.*, 2018). Estimada por métodos como la bioimpedancia eléctrica (BIA) o la Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA), para indicar la presencia de sobrepeso u obesidad, y su relación con las enfermedades crónico-degenerativas (Akindele *et al.*, 2016; Cardozo *et al.*, 2016). Existen diferencias propias del %G entre las personas, ya que se consideran factores como la edad, el sexo y el grupo étnico (Gallagher *et al.*, 2000). Entre los puntos de corte establecidos que determinan la obesidad en mujeres, se encuentra el estudio de Gallagher y colaboradores (2000), evaluado en tres tipos de grupos étnicos de acuerdo con su sexo y edad. En las afroamericanas de 20 a 39 años, el límite máximo del %G fue del 38%, en el grupo de 40 a 59 años del 39% y el de 60 a 79 años del 41%. Mientras que, en las asiáticas el primer grupo de edad presentó un %G del 40%, el segundo y tercer grupo del 41%. En la población blanca, los valores fueron de 39%, 41% y 43%, de acuerdo con los intervalos de edad antes mencionados.

El estudio de cohorte de Liang y colaboradores (2018), reportó en la población de China un %G del 34.01% en las mujeres y del 25.74% en los hombres, ambos clasificando para obesidad. Es

importante mencionar que el %G es un parámetro aún en estudio, puesto que hasta el momento no existen puntos de corte establecidos en su medición como en el caso del IMC (Gallagher *et al.*, 2000; Oreopoulos *et al.*, 2011). Por esta razón, continúa utilizándose el índice de masa corporal, como medición estándar para evaluar la grasa corporal y clasificar la obesidad, además de ser un método económico, fácil y rápido de emplear; sin embargo, su exactitud no es tan precisa para estimar adiposidad, como en el caso del porcentaje de grasa (Akindele *et al.*, 2016).

Puesto que el porcentaje de grasa es de importancia ante la predicción de enfermedades, se ha visto su relación como indicador de mal pronóstico con respecto a la supervivencia y reincidencia por CaMa, ya que el aumento del tejido adiposo se ve afectado por los altos niveles de estrógenos y niveles inflamatorios (Liedtke *et al.*, 2015; Dieli-Conwright *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2019). En el estudio de Liu y colaboradores (2017), los autores informaron que, en mujeres en estado de posmenopausia, el %G se vio afectado después del término del tratamiento por CaMa. Los especialistas de la salud sugieren tomar mediciones de composición corporal periódicas en las pacientes, con el fin de cuidar sus cambios y llevar un control de la salud adecuado. Sin embargo, es importante ampliar la investigación en las mujeres considerando el estado de la menopausia, y por supuesto la relación que existe con la enfermedad. Las modificaciones positivas que se realicen en la dieta, así como una actividad física adecuada, podría permitir a las sobrevivientes una mejor calidad de vida durante y posterior al diagnóstico.

2.3.2. Alimentos con Capacidad Preventiva de la Carcinogénesis Mamaria

2.3.2.1. Hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Posterior al diagnóstico del cáncer, es común que se observen cambios en los patrones dietéticos de las mujeres, el adoptar estrategias alimentarias pudiera contribuir a la prevención de la recurrencia y la mortalidad después del tratamiento. En cuanto a los carbohidratos, en el CaMa se ha visto que un elevado consumo de jugos frutales, así como alimentos con alto contenido de azúcar añadida, contribuyen a un peor pronóstico del cáncer, y riesgo de mortalidad por todas las causas (Farvid *et al.*, 2021). En el estudio de Mullie y colaboradores (2016), se menciona que existe una asociación moderada del patrón dietario con el índice glucémico y la carga glucémica elevada en mujeres con CaMa. De la misma manera, el

estudio de Schlesinger y colaboradores (2017), indicó que la carga glucémica y la ingesta de carbohidratos se asociaron con un riesgo elevado de CaMa en mujeres que presentaban tumores ER-.

En su mayoría las células tumorales se ven afectadas por cantidades abundantes de glucosa a nivel celular, permitiendo realizar el metabolismo de la glucólisis aeróbica, generando la expresión de receptores de insulina, facilitando la progresión tumoral, y por ende aumento severo de la enfermedad (Wittig y Coy, 2008). Sin embargo, el consumo de carbohidratos no es nocivo para la salud, al contrario, la ingesta de carbohidratos complejos es importante en la alimentación de toda persona. Especialmente en las sobrevivientes de CaMa, la dieta suele ser más específica por los cuidados alimenticios durante y posterior al tratamiento. El estudio de Farvid y colaboradores (2023), demostró que la alimentación baja en carbohidratos, especialmente donde se promueven alimentos ricos en plantas, se asoció con una supervivencia general por CaMa más alta; es por esto la importancia del consumo moderado de esta clase de carbohidratos.

Inclusive, uno de los macronutrientes esenciales en el cuerpo humano, son las proteínas. Varios estudios mencionan que la ingestión de éstas mejora la supervivencia por CaMa (Goodwin *et al.*, 2003; Borugian *et al.*, 2004; Pan *et al.*, 2020). El estudio de Pan y colaboradores (2020), determinó la ingestión total de proteínas empleando biomarcadores de detección, observándose que un alto contenido de proteínas no se asociaba con la incidencia ni mortalidad, durante y después del CaMa. Cabe recalcar que el efecto fue mayor con las proteínas de origen vegetal, asociándose significativamente con un menor riesgo incidente de la enfermedad, y a su vez, menor riesgo de mortalidad después del cáncer. Por otra parte, un mayor consumo de proteínas de origen animal, se asoció con un riesgo incidente más alto de CaMa, siendo estadísticamente significativo. En otro estudio, se demostró que la supervivencia aumentó en las mujeres que tenían un aporte de proteína suficiente; sin embargo, para las carnes rojas no se vio este efecto (Holmes *et al.*, 1999). Cabe recalcar, que la supervivencia después del CaMa es distinta en cada mujer, y un factor importante puede ser el tipo de alimentación que llevan a cabo, por ejemplo, algunas mujeres consumen más macronutrientes (proteínas, carbohidratos, y lípidos, específicos) y micronutrientes (vitaminas y minerales) que otras, y esto es un factor importante para considerar, por lo que debe estudiarse más a detalle la dieta en el cáncer.

También, la ingestión de lípidos ha evidenciado ser importante en la nutrición, sin embargo, existen algunos que por su naturaleza protegen el organismo de células cancerosas, mientras que otros

perjudican negativamente la salud, propiciando el desenvolvimiento de diversas enfermedades, como el cáncer (Gopinath *et al.*, 2022). Estos últimos, podrían generar un aumento en la incidencia y menor probabilidad de supervivencia a partir del diagnóstico. Si bien, es esencial centrarse en aquellos que son benéficos para la salud de las sobrevivientes. Entre estos, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3, son una buena opción de intervención dietética, ya que tienen propiedades protectoras frente al CaMa (Al-Jawadi *et al.*, 2018). Particularmente, la producción de los eicosanoides exhibe metabolitos anticancerígenos y antiinflamatorios, gracias a sus efectos, que permiten regular el crecimiento y apoptosis celular (Abdelmagid *et al.*, 2016). Los metabolitos antiinflamatorios, disminuyen la producción de la prostaglandina E2 al bloquear la síntesis del ácido araquidónico (AA), reduciendo el mecanismo de la aromatasa ligado a la señalización y síntesis de estrógenos, reduciendo la expresión celular del CaMa (Richards y Brueggemeier, 2003; Liu y David, 2014). En general, los PUFA n-3 inducen mejoras en los niveles de inflamación y la sensibilidad a la insulina, ya que disminuyen el crecimiento tumoral cancerígeno y metástasis (Al-Jawadi *et al.*, 2018; Chapkin *et al.*, 2009; Kalupahana *et al.*, 2011; Nettleton y Katz, 2005; Schley *et al.*, 2005; Rose y Connolly, 1999; Carrero *et al.*, 2005).

En el estudio de Chajès y colaboradores (2012), participaron 914 casos y 976 controles; no se demostró una asociación significativa ($p=0.31$) entre los ácidos grasos omega-3 y el riesgo de CaMa. El mayor riesgo de CaMa registrado derivó de los ácidos grasos omega-6 en mujeres en estado de posmenopausia (OR=1.92, IC 95%=1.13–3.26; $p=0.04$). En mujeres con obesidad, se asoció positivamente el consumo de omega-3, relacionado con un bajo riesgo de CaMa (OR=0.58, IC 95%=0.39–0.87; $p=0.008$), con respecto a las que se encontraban en sobrepeso y normopeso (Chajès *et al.*, 2012).

Finalmente, es importante hacer mención que se debe continuar la búsqueda de opciones alimentarias viables de esta clase de macronutrientes, ya que los hallazgos al momento no son concluyentes. Es destacable precisar que toda mujer, pero sobre todo las sobrevivientes de carcinoma mamario, tengan todos los requerimientos nutricionales que el organismo necesite. Implementar una dieta en la que se consuman carbohidratos complejos, proteínas tanto de origen animal como vegetal y ácidos grasos omega-3, como salmón, huevo, semillas y frutos secos, entre otros, puede beneficiar la salud, aumentando la tasa de supervivencia.

2.4. Mecanismos e Implicaciones Génicas y Epigenéticas del Cáncer de Mama

2.4.1. Alteraciones Genéticas

Los factores negativos en el estilo de vida, la edad, los cambios hormonales y el historial heredofamiliar, pueden ocasionar cambios en la expresión génica, acrecentando la probabilidad del desarrollo tumoral. Las mutaciones genéticas heredables o adquiridas, son un tipo de alteración genética, que influyen en la presencia del cáncer, por los cambios en el ciclo celular o los arreglos en el ADN (García-Moreno *et al.*, 2021). Las adquiridas, son aquellas que se expresan de forma esporádica, donde una célula somática sufre mutación en uno de sus dos alelos (García-Moreno *et al.*, 2021). En cuanto a las heredables se habla de mutaciones germinales, precedentes de padres a hijos.

Al presentarse la(s) mutación(es) en los dos alelos, bastará para que se pueda expresar la enfermedad, en cambio cuando solamente uno es el alelo afectado, este puede cumplir sus funciones normales, de modo que la síntesis proteica no se ve afectada, evitando la presencia de la enfermedad (García-Moreno *et al.*, 2021). Los *BRCA1* y *BRCA2*, son genes supresores de tumores distintivos del CaMa, implicados en el proceso de reparación del ADN, el control/regulación del ciclo celular, la transcripción génica y la apoptosis celular (Chavarría-Campos *et al.*, 2021). Aunque al mutar provocan irregularidades en la síntesis del ADN, suscitando alteraciones de la respuesta tumoral, aumentando significativamente el riesgo de CaMa, y otros carcinomas (Welch y King, 2001; Venkitaraman, 2019). La presencia de mutaciones en estos genes, aumenta la probabilidad (60%-85%) de desencadenar CaMa a lo largo de la vida (Moreira-Véliz y Peñaloza-Carrión, 2021). Hasta un 90% de las mutaciones suscitadas en el gen *BRCA1*, exhiben niveles negativos de hormonas sexuales femeninas (ER- y PR-) y HER2, mientras que para *BRCA2*, se presentan niveles positivos de estas, indicando que pudieran provenir de casos de cáncer no hereditario (Moreira-Véliz y Peñaloza-Carrión, 2021). No obstante, el CaMa puede desencadenarse a causa de otras mutaciones genéticas.

Adicionalmente, existen diversos genes involucrados en el cáncer mamario, entre estos: *PALB2*, *CHEK2*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11* y *TP53*, que también son capaces de regular la expresión genética

y celular; son poco frecuentes y de bajo riesgo, comparados con los *BRCA1* y *BRCA2* (Chirivella-González y Garcés-Honrubia, 2018; Martínez-González *et al.*, 2021). Una vez que esta serie de genes sufren mutaciones, las células malignas se multiplican, llegando a expresar la carcinogénesis. Otros genes como: *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *MRE11A*, *CYP19A1*, *RAD51*, *NBN*, *MRE11A*, *FGFR2* y *LSP1*, de igual manera sufren mutación, aumentando el riesgo de la enfermedad; no obstante, continúan en estudio (Martínez-González *et al.*, 2021). Para comprender a detalle el proceso de la genética del CaMa, no solo basta conocer los genes relacionados, sino también los procesos epigenéticos que intervienen.

2.4.2. Interrelación de Componentes Epigenéticos

La biología de la epigenética estudia diversos mecanismos implicados en la regulación genética, sin modificar la secuencia de los nucleótidos en el ADN. Procesos tales como el silenciamiento y la activación de genes, el *splicing* alternativo, la inactivación cromosómica, las modificaciones postraduccionales y la metilación del ADN, se llevan a cabo en el genoma, y en conjunto reciben el nombre de epigenoma (Rodríguez-Miguel, 2016). Las alteraciones y expresiones genéticas, tienen la oportunidad de desencadenar múltiples neoplasias, el CaMa es un ejemplo de ellas, en el cual los cambios adquiridos son expresados de manera negativa, sin producir reversibilidad ante su aparición (Rodríguez-Miguel, 2016). La evolución de la enfermedad se debe a la interrelación con componentes epigenéticos, donde incluso el estilo de vida es un factor importante que puede ejercer cambios biológicos, químicos y moleculares en las líneas celulares del cáncer.

Las modificaciones postraduccionales de histonas y la metilación del ADN, son procesos epigenéticos involucrados mayormente en el CaMa por su inestabilidad genómica, encontrándose asociados a mutaciones en genes específicos, tipo *BRCA1* (Romagnolo *et al.*, 2016). Las modificaciones de histonas son de suma importancia en la regulación genética; sin embargo, un cambio en su mecanismo contribuye a la activación de los oncogenes, inhibiendo a genes supresores de tumores, promoviendo así la proliferación celular, desencadenando un ciclo celular desregulado, favoreciendo la angiogénesis, la invasión y la metástasis, evitando la respuesta inmune y causando daño al ADN (Perri *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021). De igual manera, la metilación del ADN es un

mecanismo epigenético hereditario, fundamental durante el desarrollo embrionario, capaz de desempeñar funciones de diferenciación y mantenimiento celular (Reik *et al.*, 2001; Rodger *et al.*, 2021). En cambio, la respuesta aberrante de la metilación del ADN, se relaciona con cambios en las líneas germinales de los genes supresores de tumores, que contribuyen a la presencia y evolución del cáncer (Romagnolo *et al.*, 2016). En resumen, estas dos marcas epigenéticas ocupan un lugar importante en la genética del CaMa, empleándose a futuro como posibles biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, así pues, esto podría impulsar a la validación de nuevos estudios, y favorecer el desarrollo/descubrimiento de nuevos tratamientos farmacológicos (Mirabelli *et al.*, 2019).

2.4.2.1. Epigenética y ambiente. A lo largo de la vida, el ser humano se encuentra expuesto a diversas etapas, como el desarrollo embrionario, la infancia, la juventud, la adultez y la vejez, en las cuales se expresan cambios importantes de la regulación genética (Thakur *et al.*, 2022). La interacción entre gen y ambiente juega un papel importante en las implicaciones epigenéticas en cada etapa de la vida, permitiendo determinar fenotipos sanos o enfermos, adquiriendo patrones heredables (Toraño *et al.*, 2016). Entre estas, la herencia intergeneracional (HI), explica cómo el organismo parental (generación F0) se encuentra expuesto a cambios en las células germinales (*in útero*), que tienen oportunidad en el desarrollo embrionario de los fenotipos de la primera línea germinal F1 (Toraño *et al.*, 2016; Nicoletta y de Assis, 2022). Así pues, si la generación F1 se encuentra expuesta directamente a un ambiente de estrés, la descendencia producida en la segunda generación (F2) presentaría los cambios de la primera, siendo así la primera sucesión en presentar la herencia epigenética intergeneracional, la cual tendría impacto en próximas generaciones (herencia transgeneracional). Señalando que en la HI, solo se presentan dos generaciones como máximo (F1 y F2) (Gapp *et al.*, 2014; David *et al.*, 2019; da Cruz *et al.*, 2020).

En cambio, la herencia transgeneracional (HT) ligada a líneas germinales (F2), se encuentran expuestas desde los padres, principalmente la madre en el embarazo, hasta el nacimiento del hijo (Mørkve-Knudsen *et al.*, 2018). La influencia de los factores ambientales involucra cambios en los fenotipos de las líneas germinales, manteniéndolas entre los sucesores inmediatos, dando oportunidad de presentar enfermedades y transmitirlas a lo largo de las generaciones (Heard y Martienssen, 2014; Mørkve-Knudsen *et al.*, 2018). Al presentar F0 (generación inicial) y F1

(exposición al ambiente), directamente la generación F2 transmitirá a través de sus líneas germinales las modificaciones a las que estuvo expuesta previamente, por lo que al presentarse F3, esta podría tener cambios implícitos en generaciones posteriores, clasificándose como la primera generación de la HT (da Cruz *et al.*, 2020).

Tanto la HI como la HT, se pueden ver afectadas por las marcas epigenéticas. Cuando existe una alteración/cambio en las líneas germinales, la herencia del material genético se encuentra expuesto a una potencial variación directa en la función de gen o genes, en la cual las células hijas pueden presentar una transformación generacional. La metilación del ADN es un ejemplo de ello; presente en organismos unicelulares y pluricelulares (Morgan y Whitelaw, 2008; Whitelaw y Whitelaw, 2008; Bollati y Baccarelli, 2010). En la embriogénesis, los patrones de la metilación realizan modificaciones dinámicas, permitiendo a los embriones desarrollar ambientes de adaptación y de diferenciación celular (Reik *et al.*, 2001; da Cruz *et al.*, 2020).

La exposición al ambiente y la herencia generacional de padres a hijos, durante la gestación y el desarrollo embrionario, puede implicar una variación en las líneas germinales, debido a los cambios a los que se expone el genoma (da Cruz *et al.*, 2020). Durante el desarrollo embrionario suceden dos olas importantes de la desmetilación; la etapa del cigoto y la formación de células germinales principales (Shi y Wu, 2009). Por esta razón, el estado nutricional, los hábitos no saludables, como el consumo de alcohol y tabaco, la exposición al estrés y los contaminantes del ambiente, como las sustancias químicas, e inclusive enfermedades como la obesidad, perjudican la regulación genética de las líneas de herencia, llegando a afectar la salud de los miembros descendientes (da Cruz *et al.*, 2020; Ng *et al.*, 2010; Rodgers *et al.*, 2015; Conner *et al.*, 2020; Cropley *et al.*, 2016). Se ha demostrado que la exposición a estos factores desde la concepción, y el ambiente, intervienen negativamente ante la probabilidad de desarrollar cáncer (Fontelles *et al.*, 2016a; Fontelles *et al.*, 2016b; da Cruz *et al.*, 2018; da Cruz *et al.*, 2019). Especialmente el estudio de da Cruz y colaboradores (2020), documenta cómo la obesidad transmitida por la línea germinal paterna, juega un papel importante ante la aparición del CaMa (da Cruz *et al.*, 2020).

2.4.2.2. Epigenética y cáncer. El cáncer surge a consecuencia de respuestas aberrantes a cambios epigenéticos y la interacción de factores ambientales (Lu *et al.*, 2020). Su aparición ocurre por la presencia de mutaciones genéticas, que generan alteraciones celulares específicas, predispuestas

en la presencia, evolución e invasividad tumoral (Vo y Millis, 2012). La carcinogénesis mamaria es una muestra de ello; su expresión genera la pérdida de la función de genes supresores de tumores que conllevan a la desestabilización, causando alteraciones anómalas en las marcas epigenéticas (Dawson, 2017; Rahman *et al.*, 2019). Existen diversos procesos biológicos celulares importantes en la regulación y modificación génica, entre estos los microARN, las modificaciones postraduccionales de histonas de la cromatina y la metilación global del ADN (Ahmad, 2019). Esta última sucede a partir de dos niveles, como la hipermetilación (niveles altos) y la hipometilación (niveles bajos), cada uno involucra mecanismos propios y diferentes en el CaMa (López-Estupiñán *et al.*, 2021).

2.5. Metilación Global del ADN

La metilación global del ADN es una marca epigenética heredada mitóticamente, su estimación se presenta por el estado de metilación promedio que ocurre en todo el genoma. Es de importancia ante mecanismos regulatorios de la expresión génica, el mantenimiento y el ordenamiento celular, además del correcto funcionamiento embrionario en mamíferos y diversos procesos biológicos (Cavagnari, 2012; Lim *et al.*, 2019; Ennour-Idrissi *et al.*, 2020). Su mecanismo parte de las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT, por sus siglas en inglés), donde estas adicionan grupos metilo (CH_3) al carbono cinco de una citosina (5C) de los dinucleótidos CpG (citosina-fosfato-guanina), para formar la 5-metilcitosina (5mC) (Nai *et al.*, 2021; Martin y Fry, 2018). Estas regiones promotoras metiladas, presentan niveles necesarios de citosinas y guaninas (CG), y son conocidas como islas CpG, cuya finalidad es regular y silenciar genes a través del silenciamiento transcripcional (Lim *et al.*, 2019). De acuerdo al estudio de Zhang y colaboradores (2021), normalmente las islas CpG de las células somáticas humanas se encuentran metiladas hasta un 80%; sin embargo, el porcentaje de metilación no es concluyente al momento, además de ser distinto en cada persona.

No obstante, esta marca epigenética puede sufrir alteraciones al exponerse a factores como el sexo, la edad, la edad de la menarquia y de la menopausia, a enfermedades como la obesidad y el cáncer, además de las exposiciones al ambiente (Zoghbi y Beaudet, 2016; Bodelon *et al.*, 2019). Estos

factores pueden modificar los patrones de metilación global del ADN, generando respuestas epigenéticas aberrantes en la composición celular (Zoghbi y Beaudet, 2016; Bodelon *et al.*, 2019). Un ejemplo claro es el cáncer, ya que al alterarse los procesos y señalizaciones genómicas, se puede presentar evasión de la respuesta inmune y hasta metástasis debido a las mutaciones genéticas generadas (McMahon *et al.*, 2017; Thu *et al.*, 2018; Tian *et al.*, 2022; Ennour-Idrissi *et al.*, 2020; Szczepanek *et al.*, 2023).

En la metilación global del ADN se presentan dos niveles fundamentales; la hipermetilación y la hipometilación, como se mencionó antes (Cao *et al.*, 2022). La primera, es el resultado de procesos que modulan la expresión genética, de modo que suprime la activación de ciertos genes oncogénicos, en otras palabras, es el “apagado del gen” (Carmona-Sanz, 2013; Dörfler y Böhm, 2006; Mutize *et al.*, 2018; Ehrlich, 2019). La segunda, se refiere a la expresión de genes con respuesta tumoral cancerígena, conducida por transformaciones genómicas y cromosómicas, afectando las secuencias repetitivas de elementos transponibles y los dominios de la heterocromatina, de tal forma que pueden generar la tumorogénesis, pudiendo llegar a generar metástasis (Carmona-Sanz, 2013; Zeggar *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2022). Ciertamente, estos tipos de metilación global del ADN prometen ser buenos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del CaMa, esto quiere decir, identificar la presencia del cáncer tiempo antes de su aparición en el tejido. Esto sin dejar de considerar los factores de riesgo pueden influir mayormente en el desarrollo de la neoplasia (Luo *et al.*, 2021).

2.5.1. Relación de la Metilación Global del ADN con la Obesidad y el Cáncer de Mama

Las marcas epigenéticas, como la metilación global del ADN, han tenido impacto en la búsqueda etiológica del CaMa. La exposición a cambios ambientales y procesos moleculares específicos es una característica importante para el funcionamiento de la metilación, ante la presencia o ausencia del cáncer (Zafon *et al.*, 2019; Vietri *et al.*, 2021). Entre los factores que inciden la mayor probabilidad de desarrollo del CaMa, se encuentra la obesidad en la posmenopausia, de acuerdo con los descubrimientos que se han realizado en diferentes estudios científicos (Sweeney *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2017; García-Estévez *et al.*, 2021). En la menopausia, los niveles de estrógeno

y progesterona disminuyen, el ovario baja su producción hormonal, y ahora el tejido adiposo es el principal encargado de la regulación endocrina (Mohanty y Mohanty, 2019; García-Estévez *et al.*, 2021).

La obesidad puede inducir cambios genómicos capaces de ocasionar lesiones oxidativas y deficiencias en la reparación del ADN, además de la sobreexpresión de genes relacionados (Simone *et al.*, 2016; Włodarczyk *et al.*, 2018; Bhardwaj y Brown, 2021). Por lo que se ha estudiado la importancia de los niveles de metilación genómicos, y su interacción con la obesidad. En el cáncer, frecuentemente se encuentran cambios anómalos en las islas CpG metiladas en todo el genoma, esto ocurre tanto en los promotores génicos de la hipermetilación como en la hipometilación de las regiones genómicas no codificantes (van Hoesel *et al.*, 2012). Al existir pérdida en los niveles globales de la metilación, se facilita la reactivación de los elementos transponibles, propiciando alteraciones e inestabilidad en todo el ADN (Agrawal *et al.*, 2007; Maleknia *et al.*, 2023). Ante la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, como la obesidad; en este proceso epigenético, la activación de la oncogenes y el silenciamiento de genes supresores de tumores, suscitan la proliferación de células tumorales cancerígenas, facilitando la aparición y avance del carcinoma, viéndose afectados los perfiles de la metilación (Jackson *et al.*, 2004; Agrawal *et al.*, 2007). Mientras que el aumento de la metilación global, exhibe mecanismos que evaden la transcripción para que algunos genes sean silenciados, sin embargo, existen otros que son expresados a pesar de este mecanismo; por lo que la hipermetilación puede ser un promotor genómico inicial para la respuesta carcinogénica (Nishiyama y Nakanishi, 2021). En el estudio de Hair y colaboradores (2015a), se encontró que los niveles génicos hipermetilados, se asociaron con la obesidad y con tumores ER+ malignos de la mama. No obstante, los estudios al momento no son concretos con relación a este nivel de metilación.

En cuanto a la desmetilación del ADN es un proceso claro, importante y bien establecido para el carcinoma mamario. Los bajos niveles de la metilación se pueden manifestar hasta un 50% en pacientes con CaMa, considerando la etapa/estadio, el grado histológico y su potencial maligno (Atalay, 2013; Ye *et al.*, 2017; Zeggar *et al.*, 2020). En diversas investigaciones se considera que la hipometilación se asocia con una diversidad epigenómica de cánceres, asociados a un mal pronóstico (Saito *et al.*, 2006; Baba *et al.*, 2010; van Hoesel *et al.*, 2012; Barchitta *et al.*, 2014). La metilación global del ADN puede ser una modificación epigenética reversible, al implementar un estilo de vida saludable, donde se promueva una dieta sana, control de peso adecuado, actividad

física, consumo nulo de alcohol y tabaco, lo cual sería favorable para contribuir a un estado regulatorio de los mecanismos/patrones de la expresión génica, y a su vez, para reducir el riesgo del CaMa y así mejorar la calidad de vida (Rodríguez-Ballesteros *et al.*, 2015).

Actualmente los estudios en cuanto a los niveles de metilación genómica son limitados y no concluyentes, debido a la variabilidad genética de la que está compuesto todo el genoma. Al momento no existen puntos de corte establecidos para los niveles de metilación, es por ello que se desea indagar en la búsqueda de valores predictores diagnóstico y pronóstico para el CaMa, analizando la obesidad y la posmenopausia como dos de los principales factores de riesgo para su aparición y progresión, considerando las distintas condiciones de exposición que involucran el estilo de vida y el ambiente en la mujer (Fernandez *et al.*, 2010). Por esto, dichos niveles de metilación son comprometedores ante la búsqueda de alternativas novedosas a futuro, por lo que se ha pensado que pueden ser útiles como herramientas de detección anticipada y oportuna del CaMa, por lo que esto justifica una mayor investigación ante los factores que influyen el desarrollo del cáncer.

2. HIPÓTESIS

En mujeres en estado de posmenopausia, se presentará menor porcentaje de metilación global del ADN en las sobrevivientes de cáncer de mama con obesidad, en comparación con las mujeres que no han padecido cáncer, ni presentan obesidad.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Comparar la metilación global del ADN entre mujeres sobrevivientes de cáncer mamario y mujeres que no han padecido cáncer, y a su vez, entre las que presentan obesidad con respecto a las que no la presentan, todas en estado de posmenopausia.

3.2. Objetivos Específicos

1. Determinar los niveles de metilación global del ADN en las participantes sobrevivientes de cáncer de mama y en las mujeres que no han padecido cáncer.
2. Estimar el grado de obesidad de las sobrevivientes y las mujeres sin cáncer, empleando IMC y %G.
3. Comparar la metilación global del ADN entre los dos grupos de participantes, y a su vez, en las mujeres con y sin obesidad en cada grupo, empleando IMC.
4. Evaluar la asociación de los niveles de metilación global del ADN con respecto a ser o no sobreviviente de cáncer de mama, y con relación a la presencia o no de obesidad.

4. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del Estudio y Participantes

Se realizó un estudio transversal analítico en 40 mujeres de Hermosillo, Sonora, categorizando por grupo a 19 sobrevivientes de cáncer de mama (con/sin obesidad) y 21 participantes sin cáncer (con/sin obesidad), todas en estado de posmenopausia. En este último grupo, se tomó la información de 11 mujeres, correspondiente a la base de datos del proyecto VIDAS (2016), cuya investigación involucró datos epidemiológicos, de salud y nutrición; el estudio fue elaborado por el equipo de trabajo (Díaz-López, 2016). El estudio se aprobó por el comité de ética de CIAD, A.C., con número de aprobación (CE/012/2015), contándose con consentimiento informado firmado. Las sobrevivientes de VIDAS, cumplían con los mismos criterios a los de este estudio. El resto de las sobrevivientes (8 mujeres) fueron reclutadas en el presente, por el equipo de trabajo para esta investigación. Estas se reclutaron del Centro Estatal de Oncología (CEO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y redes sociales. Con anterioridad se revisaron los expedientes médicos para elegir a las candidatas del estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión. En el caso de las participantes sin cáncer, estas fueron seleccionadas al azar de las mismas colonias que surgieron los casos, además de redes sociales, tomando en cuenta las variables sociodemográficas, socioeconómicas, y de salud, para su elección.

Cabe señalar que el presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., con número de aprobación CEI/015-2/2022.

4.2. Criterios de Inclusión y Exclusión

Se aplicaron los mismos criterios de inclusión y exclusión para ambos grupos; sobrevivientes de cáncer de mama y grupo de las mujeres sin cáncer, considerando la etapa de la posmenopausia. En las sobrevivientes se consideró que para entrar al estudio hubieran pasado al menos 6 meses y no

más de 12 meses de que terminaron su tratamiento, que no padecieran ningún otro tipo de cáncer o metástasis, no cáncer reincidente y no mastectomía bilateral. En ambos grupos se consideró la no presencia de enfermedades, únicamente alergias e hipertensión, no cirugía(s) para perder peso, y no restricciones médicas que impidieran su participación. Todas las mujeres autorizaron participar en el estudio mediante el consentimiento informado firmado.

4.3. Cuestionario Sociodemográfico y de Salud

En el cuestionario sociodemográfico y de salud, se consideró la edad, el nivel de escolaridad, los antecedentes de enfermedades y uso de medicamentos, el uso de hormonas, el historial menstrual y de embarazos, el historial familiar de cáncer e historial de tratamiento, entre otros parámetros. El nivel socioeconómico, se estimó utilizando las preguntas integradas en el cuestionario de la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión, modificado para este estudio (AMAI, 2022). La duración de aplicación fue de 20 a 30 minutos, aproximadamente, ya que todo dependió del tiempo de respuesta de la participante.

4.4. Mediciones Antropométricas

Se realizaron capacitaciones previas por parte del equipo de trabajo, para la estandarización de las técnicas antropométricas. A las participantes se les solicitó acudir a CIAD, A.C., con ropa cómoda (deportiva preferentemente), no uso de accesorios de joyería y cabello, además de no portar calzado durante las pruebas, esto para que las mediciones de peso (kg), talla (cm) y circunferencia de cintura (cm), estuvieran lo más precisas posibles; se siguió la técnica de Jelliffe (1966). El peso se midió con una balanza electrónica portátil (AND FG-150k con 0.05 kg de precisión) y la estatura con un estadiómetro portátil (SECA modelo 0123 con medida máxima de 230 cm y divisiones de 1mm). Para la primera, se le indicó a la participante ponerse en una postura de bipedestación, erguida, la vista y cabeza firme hacia el frente, las extremidades relajadas, de modo que las manos tocaran los muslos de extremo a extremo, y que el peso del cuerpo estuviera apoyado en dirección a las piernas,

con pies juntos.

Para la talla, se le indicó a la participante que sus pies se encontraran ligeramente unidos, con talones juntos, y las puntas de los pies separadas, formando una “V”. Para ubicar la cabeza correctamente, se empleó el plano de Frankfurt, que constó en alinear la parte superior del conducto auditivo externo, hacía la órbita del ojo, siendo perpendicular al eje del tronco. Una vez que la persona se encontraba en la posición correcta, por instrucciones, se le solicitó respirar profundamente, sostener unos segundos, y al exhalar lenta y completamente, se tomó el dato proporcionado; la posición fue de pie. Una vez obtenidos el peso y la talla, se calculó el IMC utilizando la fórmula estándar, y de acuerdo con el resultado, se clasificó según los parámetros de sobrepeso y obesidad de la OMS (WHO Expert Consultation, 2004).

La CC, se midió de acuerdo con el protocolo del ISAK (Mahoney y Barthel, 1965). Se inició a partir del perímetro del abdomen en su punto más estrecho, encontrado entre el borde costal lateral inferior, y la parte superior de la cresta iliaca, siendo perpendicular al eje longitudinal del tronco. Se le pidió a la participante que cruzara los brazos en forma de “X” en dirección al tórax, mientras se tocaba los hombros, para su estabilidad. Antes, se localizó la décima costilla y la cresta iliaca, marcándose ambos puntos para su medición, y se tomó el punto promedio a estos. Se procedió a tomar la medida utilizando la cinta métrica SECA 201, rodeando el contorno del abdomen descubierto en el punto más exacto, mientras que se le solicitaba a la persona respirar profundo, y enseguida exhalar con tranquilidad, registrándose el valor en ese instante. Finalmente, todas las mediciones se realizaron por duplicado, y tomaron un tiempo de realización de 15 minutos, aproximadamente.

Además del IMC, para evaluar la presencia o no de obesidad, también se utilizó %G, que se estimó por Absorciometría Dual de Rayos X (DXA Hologic. DQR 4500. Waltham, MA).

4.4.1. Medición de la Composición Corporal, Según el Método de Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA)

La medición se realizó con la participante en posición decúbito supino, sobre la plataforma del DXA, durante aproximadamente 6 minutos; para esto se realizó anticipadamente la calibración diaria del equipo, de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Previamente se le indicó a la

participante cumplir con un ayuno mínimo de 4 a 8 horas, retiro de cualquier objeto metálico, y realizar el cambio de su ropa normal por una bata desechable, la cual fue proporcionada por el Centro. Antes y durante la medición, se le pidió a la participante no realizar ningún movimiento, ya que es importante la inmovilidad del cuerpo, hasta que termina la prueba.

Es fundamental mencionar que el nivel de radiación ionizante es mucho menos invasivo que un nivel de radiología convencional, debido a la menor densidad fotónica que emite el DXA. Además, la medición del DXA permite obtener varios parámetros de composición corporal, entre estos la masa grasa corporal, el contenido total de tejido magro y el mineral óseo. Todas las mediciones y escaneos se elaboraron de acuerdo con el protocolo publicado, y se ejecutaron por personal capacitado (Rolland, 2012). La composición corporal se cuantificó por el principio de atenuación descrito por Hemysfield y colaboradores (1990).

4.5. Evaluación del Estilo de Vida

La dieta y la actividad física, no son variables principales en este estudio; sin embargo, son variables de importancia y de ajuste, para el análisis estadístico.

4.5.1. Estimación del Consumo Dietario

Se evaluó el consumo dietario utilizando un cuestionario de *Frecuencia de Consumo de Alimentos* (FCA), validado en mujeres sonorenses de bajo nivel socioeconómico; modificado para este estudio (Quizán-Plata y Ortega-Vélez, 2000). A las mujeres se les preguntó la frecuencia de consumo de una variedad de alimentos por día, semana, mes o año, y la porción estimada de consumo de dicho alimento; la aplicación de las preguntas constó de un tiempo de 60 minutos. El cuestionario FCA se aplicó a los dos grupos de participantes, con el fin de evaluar su consumo habitual de energía y macronutrientes, que se calculó a partir del diccionario de alimentos basado en el banco de datos de alimentos de la USDA, provenientes del Instituto Nacional de Nutrición y

de la base de composición de alimentos del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (Grijalva *et al.*, 1995).

4.5.2. Estimación de la Actividad Física

La actividad física se estimó utilizando el cuestionario de *Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire*, modificado para este estudio (Godin, 2011). Se les preguntó a las mujeres sus actividades físicas realizadas por al menos 15 minutos al día, durante un período típico de 7 días (una semana). El tiempo de respuesta para este cuestionario fue cerca de los 20 minutos por participante.

4.6. Toma de Muestra Sanguínea

A las participantes se les solicitó acudir con un ayuno mínimo de 4 horas, debido a que la toma de muestra también se realizaría para otros estudios del equipo de trabajo; sin embargo, para la metilación global del ADN, no es necesario el ayuno. La sangre se tomó de la vena antecubital, y se recolectó en tubos con EDTA (tubo vacutainer tapón morado). Posteriormente, se procesó y almacenó la sangre a ultracongelación (-70°C), para su análisis posterior.

4.7. Extracción del ADN

Inicialmente, se empleó el juego de reactivos comercial QIAmp DNA Mini Kit (QIAGEN), para la extracción del ADN genómico de 15 muestras de sangre total de las participantes, siguiendo las instrucciones y protocolo del fabricante. Tiempo después, se comparó la técnica ya utilizada frente a la técnica Back Extraction Buffer (BEB), debido a que se deseaba obtener una mejor pureza

(A260/280) y una concentración (ng/uL) más elevada, para que al momento de realizar la metilación global del ADN la muestra estuviera en las condiciones más óptimas para su análisis y proceso. Una vez realizadas las comparaciones, la técnica BEB, mostró ser mejor para la extracción del material genético, y de acuerdo con la metodología establecida, se procedió a obtener el ADN de 25 muestras. Como último paso, se cuantificó el ADN por duplicado de las 40 muestras, en un NanoDrop (ThermoScientific), y se almacenaron a -70°C hasta su empleo posterior.

4.8. Evaluación de la Metilación Global del ADN

Con una antelación de 24 horas, se transfirieron las muestras de ADN ultracongeladas a refrigeración (4°C). Una hora antes del proceso experimental, se dejaron a temperatura ambiente (25°C), para inmediatamente realizar la cuantificación del ADN nuevamente, y trabajar sobre estos valores, debido a que los procesos de almacenamiento pueden dañar la integridad del ADN, por el efecto de la temperatura y cambio de estado de la materia. Una vez elaborado lo anterior, se procedió a determinar la metilación de las citosinas del ADN genómico, utilizando el juego de reactivos comercial de Global DNA Methylation Assay–LINE-1, empleado de acuerdo con el protocolo e instrucciones del fabricante (Active Motif, 2020). Éste contenía los reactivos necesarios para fragmentar e hibridar el ADN, además de capturar y detectar las citosinas metiladas por medio de anticuerpos. La lectura del resultado se determinó a una absorbancia de 450 y 655 nm, con el equipo “Model 680 Microplate Reader” (Active Motif, 2020). El porcentaje de metilación se obtuvo mediante la fórmula de Beer-Lambert ($A = abc$). Donde “A” es la absorbancia normalizada, “a” es la pendiente de la curva de ajuste, “b” es el tamaño de la cubeta y “c” es la concentración (metilación global del ADN).

4.9. Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, medidas antropométricas y

metilación global del ADN; la media y la desviación estándar se consideraron para variables continuas, y los porcentajes para variables categóricas.

Para evaluar las diferencias en las variables estudiadas entre las participantes sobrevivientes y mujeres sin cáncer, de acuerdo con la obesidad (Sí/No), se utilizó la prueba *t-Student* para muestras independientes, o en su caso, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para evaluar la asociación de la metilación global del ADN (variable respuesta) con la obesidad y la sobrevivencia o no (variables de exposición), se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple. Se probaron algunas posibles variables de ajuste del modelo, como la edad de la menopausia, el nivel socioeconómico y el uso de hormonas. Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico STATA versión 17, considerando un valor de $p \leq 0.05$ para la significancia estadística.

5. RESULTADOS

5.1. Características Sociodemográficas de las Participantes

Las características sociodemográficas y de salud de las participantes del estudio se muestran en el Cuadro 2. No se observaron diferencias en la edad, edad de la menarquia y menopausia, ya que estas variables se consideraron para la elección de las participantes de esta investigación. En el grupo de las mujeres sobrevivientes la edad promedio fue de 54 años, mientras que en el grupo de las mujeres sin cáncer fue de 56 años. Las participantes del primer grupo se encontraron mayormente en un nivel socioeconómico medio, en cuanto al grupo de comparación se situaron en un nivel socioeconómico bajo. En el nivel de escolaridad predominó la educación básica en los dos grupos de estudio y la gran parte de las participantes se encontraban casadas. En los dos grupos la edad de la menarquia inició a los 12 años; mientras que la edad de la menopausia en las sobrevivientes comenzó a los 45 años, y en las mujeres sin cáncer a los 46 años en promedio. En el primer grupo el promedio de embarazos es de 3 y en el grupo de comparación es de 2. También, la gran parte de las participantes mencionaron no utilizar terapia hormonal y no consumir tabaco. La presencia heredofamiliar por cáncer se visualizó por arriba del 80% en cada grupo, es decir que las participantes tenían al menos un familiar que presentó la enfermedad, desde padre o madre, personas abuelas, tías, hermanas, primas, entre otros parentescos.

Cuadro 2. Características sociodemográficas y de salud de las participantes (n=40).

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa (n=19)</i>		<i>Mujeres sin cáncer (n=21)</i>		
	Media ± D.E n (%)	I.C. (95%)	Media ± D.E n (%)	I.C. (95%)	P-Valor (<0.05)
<i>Edad</i>	54.26 ± 9.98	49.44 – 59.07	56.09 ± 5.56	53.56 - 58.62	0.47
<i>Edad menarquia</i>	12.68 ± 1.24	12.08 - 13.28	12.76 ± 1.37	12.13 - 13.38	0.85
<i>Edad de la menopausia</i>	45.31 ± 4.97	42.91 - 47.71	46.04 ± 6.23	43.21 - 48.88	0.68
<i>Número de embarazos</i>	3.47 ± 2.24	2.39 - 4.55	3.61 ± 1.80	2.79 - 4.43	0.82
<i>Escolaridad, n(%)</i>					
Nivel Básica	11 (57.89 %)		11 (52.38%)		0.75
Nivel Media Superior	2 (10.53%)		4 (19.05%)		
Nivel Superior	6 (31.58%)		6 (28.57%)		
<i>Nivel Socioeconómico, n(%)</i>					
Bajo	8 (42.11%)		11 (52.38%)		0.07
Medio	9 (47.37%)		4 (19.05 %)		
Alto	1 (5.26%)		6 (28.57%)		
No Contestó	1 (5.26%)		(0 %)		
<i>Estado Civil, n(%)</i>					
Soltera	2 (10.53%)		4 (19.05%)		0.65
Casada	11 (57.89%)		14 (66.67%)		
Unión Libre	1 (5.26%)		(0 %)		
Viuda	2 (10.53%)		1 (4.76%)		
Divorciada	3 (15.79 %)		2 (9.52%)		
<i>Uso de Hormonas, n(%)</i>					
Sí	1 (5.26%)		6 (28.57%)		0.09
No	17 (89.47%)		15 (71.43%)		
No contestó	1 (5.26%)		(0%)		
<i>Uso de Tabaco, n(%)</i>					
No, nunca	15 (78.95%)		15 (71.43%)		0.75
Sí fumé, pero ya no lo hago	2 (10.53%)		2 (9.52%)		
Actualmente fumo	2 (10.53%)		4 (19.05%)		
<i>Presencia Heredofamiliar del Cáncer, n(%)</i>					
Sí	16 (84.21%)		17 (80.95%)		0.78
No	3 (15.79%)		4 (19.05%)		

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$;
CaMa: cáncer de mama.

5.2. Evaluaciones Antropométricas y de Composición Corporal

El Cuadro 3 muestra las variables antropométricas y de composición corporal de las mujeres sobrevivientes y las mujeres sin cáncer. La media del peso corporal fue de 76.95 kg, la talla de 156.70 cm, y la CC de 98.78 cm para las sobrevivientes, con respecto al grupo de comparación,

que tuvieron un peso promedio de 76 kg, una estatura de 157.21 cm y 101.15 cm de CC, esta última medición indica obesidad central al ser mayor a 80 cm, según lo establecido por la Secretaría de Salud (SSA, 2016). Tomando como referencia la OMS, ambos grupos fueron categorizados con obesidad grado 1, de acuerdo con el IMC obtenido (OMS, 2024; Weir y Jan, 2023).

El punto de corte empleado para el %G fue de 41%, según lo indicado por Gallagher y colaboradores (2000). En el primer grupo, el porcentaje de grasa fue del 45.82% y en el grupo de comparación de 44.65%. Sin embargo, estos resultados no mostraron diferencias significativas.

Cuadro 3. Características antropométricas y de composición corporal en ambas poblaciones de estudio (n=40).

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa (n=19)</i>		<i>Mujeres sin cáncer (n=21)</i>		<i>P-Valor</i>
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	
<i>Peso (Kg)</i>	76.95 ± 21.66	66.51 - 87.39	76.00 ± 10.35	71.29 - 80.71	0.85
<i>Talla (cm)</i>	156.70 ± 4.39	154.57 - 158.82	157.21 ± 5.74	154.60 - 159.83	0.75
<i>IMC (Kg/m²)</i>	31.37 ± 8.69	27.18 - 35.56	31.12 ± 4.84	28.92 - 33.33	0.90
<i>CC (cm)</i>	98.78 ± 16.17	90.99 - 106.57	101.15 ± 11.27	96.02 - 106.29	0.59
<i>%G</i>	45.82 ± 5.98	42.93 - 48.71	44.65 ± 3.59	43.01 - 46.28	0.45

D.E.: Desviación estándar; **IMC:** Índice de masa corporal; **CC:** Circunferencia de cintura; **%G:** Porcentaje de grasa; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama.

5.3. Clasificación del Grado de Obesidad: Comparación Entre el IMC y el %G

En el Cuadro 4, se muestra la evaluación del estado nutricional con respecto al IMC, de las participantes de ambos grupos. En las sobrevivientes de CaMa, la mayoría presentaba sobrepeso o algún grado de obesidad (79%), mientras que el resto tenía normopeso (21%). En las mujeres sin cáncer, un bajo porcentaje (5%) tenía un peso normal, y la gran parte (95%) presentaba alguna acumulación anormal de peso.

Cuadro 4. Clasificación de la obesidad en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, según IMC (n=40).

IMC (Kg/m ²)	Sobrevivientes de CaMa n (%)	Mujeres sin cáncer n (%)
<i>Bajo peso (<18.5 Kg/m²)</i>	N/A	N/A
<i>Normopeso (18.5 a 24.9 Kg/m²)</i>	4 (21.05%)	1 (4.76%)
<i>Sobrepeso (25.0 a 29.9 Kg/m²)</i>	7 (36.84%)	9 (42.86%)
<i>Obesidad I (30.0 a 34.9 Kg/m²)</i>	3 (15.79%)	6 (28.57%)
<i>Obesidad II (35.0 a 39.9 Kg/m²)</i>	2 (10.53%)	5 (23.81%)
<i>Obesidad III (≥40.0 Kg/m²)</i>	3 (15.79%)	N/A

IMC: Índice de masa corporal; **N/A:** No aplica

Clasificación de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El estado nutricional de las mujeres participantes según el %G, se detalla en el Cuadro 5. Un 79% de las mujeres sobrevivientes (15 participantes) y el 86% (18 participantes) de las mujeres sin cáncer, tienen obesidad. Estos resultados al considerarse un porcentaje >41% de grasa corporal. Es importante mencionar también, que en ambos grupos no se encontraron personas con normopeso.

Cuadro 5. Clasificación de la obesidad en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, según %G (n=40).

%G	Sobrevivientes de CaMa n (%)	Mujeres sin cáncer n (%)
<i>Normopeso (25% a 35%)</i>	N/A	N/A
<i>Sobrepeso (36% a 40%)</i>	4 (21.05%)	3 (14.29%)
<i>Obesidad (≥41%)</i>	15 (78.95%)	18 (85.71%)

%G: Porcentaje de grasa; **N/A:** No aplica.

Clasificación de acuerdo a Gallagher y colaboradores (2000).

Al realizar las descripciones de cada grupo con respecto al IMC y %G (Cuadro 6), más de la mitad clasificó para obesidad. De acuerdo al IMC, en el grupo de las sobrevivientes el 57.89%, y en las mujeres sin cáncer el 52.38%, presentaron algún tipo de obesidad. En cuanto al %G, este aumento notablemente, indicando que el 78.94% de las mujeres sobrevivientes de CaMa, y el 85.71% en el grupo de comparación, pertenecían a esta clasificación. Este análisis se puede observar de manera gráfica en la Figura 1.

Cuadro 6. Clasificación de la obesidad según IMC y %G, en ambos grupos poblacionales (n=40).

Indicador de Obesidad	Sobrevivientes de CaMa (n=19)		Mujeres sin cáncer (n=21)	
	Con obesidad	Sin obesidad	Con obesidad	Sin obesidad
IMC (Kg/m²)	11	8	11	10
%G	15	4	18	3

IMC: Índice de masa corporal; **%G:** Porcentaje de grasa; **CaMa:** cáncer de mama.

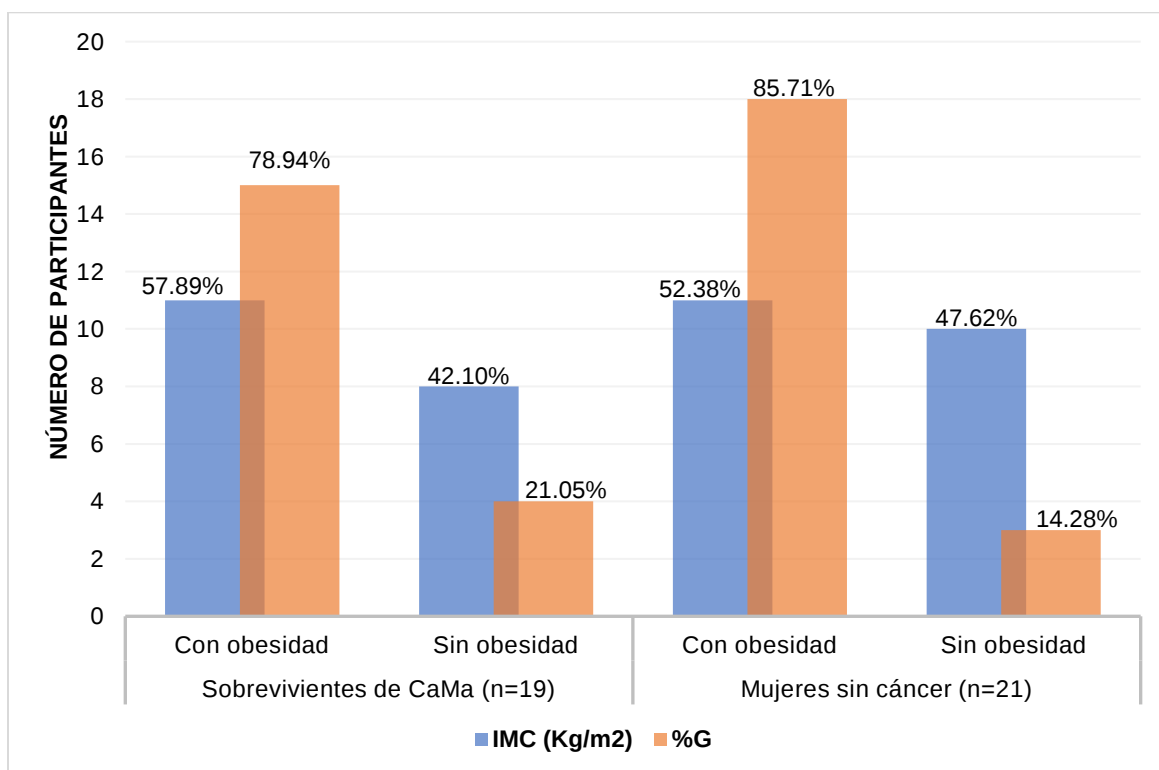


Figura 1. Comparación del IMC con respecto al %G en mujeres sobrevivientes de CaMa, y mujeres sin cáncer, con y sin obesidad.

IMC: Índice de masa corporal; **%G:** Porcentaje de grasa

5.4. Metilación Global del ADN

La metilación global del ADN se evaluó en mujeres tanto sobrevivientes de CaMa, como mujeres sin cáncer, algunas presentaban hipertensión (n=15), alergias (n=8) o colesterol alto (n=9). Los valores promedio se presentan en el Cuadro 7. Se exhibieron niveles ligeramente más elevados en

las sobrevivientes de cáncer con 1.87%, con respecto al grupo de comparación que tuvo 1.86%. En el análisis estadístico realizado no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre mujeres sobrevivientes de CaMa y sin cáncer ($p \leq 0.05$).

Cuadro 7. Metilación global del ADN en las sobrevivientes y mujeres sin cáncer.

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa (n=19)</i>		<i>Mujeres sin cáncer (n=21)</i>		<i>P-Valor</i>
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.87 ± 0.77	1.50 - 2.24	1.86 ± 0.62	1.57 - 2.14	0.94

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

En el Cuadro 8, se comparó el % de metilación global del ADN en las sobrevivientes de CaMa con/sin obesidad. Las participantes que tenían obesidad según IMC, presentaron un nivel promedio más bajo (1.82%), con respecto al grupo de mujeres que no tenían obesidad (1.91%). Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p \leq 0.05$), sin embargo, se observa una tendencia a ser levemente mayor en las mujeres sin obesidad.

Cuadro 8. Metilación global del ADN en las sobrevivientes de CaMa, con y sin obesidad.

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa con obesidad (n=8)</i>		<i>Sobrevivientes de CaMa sin obesidad (n=11)</i>		<i>P-Valor (<0.05)</i>
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.82 ± 0.83	1.12 - 2.52	1.91 ± 0.76	1.40 - 2.42	0.81

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

De la misma forma, en el Cuadro 9 se comparó el % de metilación global del ADN de las mujeres sin cáncer con/sin obesidad. Las participantes que tenían obesidad según IMC, presentaron un nivel promedio más bajo (1.63%), con respecto al grupo de mujeres que no tenían obesidad (2.11%). Sin embargo, no se logró obtener significancia estadística ($p \leq 0.05$).

Cuadro 9. Metilación global del ADN en las mujeres sin cáncer, con y sin obesidad.

<i>Características Generales</i>	<i>Mujeres sin cáncer con obesidad (n=11)</i>		<i>Mujeres sin cáncer y sin obesidad (n=10)</i>		
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	P-Valor
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.63 ± 0.44	1.33 - 1.92	2.11 ± 0.70	1.61 - 2.62	0.07

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

En el Cuadro 10, se comparó el porcentaje de metilación global del ADN de las participantes sobrevivientes y mujeres sin cáncer con obesidad según IMC. Los datos arrojaron que en promedio las mujeres sin cáncer tienen menor porcentaje de metilación (1.63%), que las mujeres sobrevivientes (1.82%). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos resultados ($p \leq 0.05$).

Cuadro 10. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer, con obesidad.

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa con obesidad (n=8)</i>		<i>Mujeres sin cáncer con obesidad (n=11)</i>		
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	P-Valor (<0.05)
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.82 ± 0.83	1.12 - 2.52	1.63 ± 0.44	1.33 - 1.92	0.51

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

El análisis de la metilación global del ADN reveló que las mujeres sin cáncer mostraron un porcentaje mayor (2.11%) en relación con las sobrevivientes (1.91%), esto al considerarse la ausencia de la obesidad en ambos grupos (Cuadro 11). Sin embargo, estos resultados obtenidos no mostraron valores estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

Cuadro 11. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer de CaMa, sin obesidad.

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa sin obesidad (n=11)</i>		<i>Mujeres sin cáncer y sin obesidad (n=10)</i>		
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	P-Valor (<0.05)
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.91 ± 0.76	1.40 - 2.42	2.11 ± 0.70	1.61 - 2.62	0.53

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

Por su parte, el análisis de la metilación global del ADN entre las sobrevivientes que presentaban obesidad, y las mujeres sin cáncer y sin obesidad (Cuadro 12), exhibió que las mujeres del primer grupo tenían un nivel de metilación menor (1.82%) al compararlas con el segundo grupo, siendo este mayor (2.11%). Indicando el mismo comportamiento del análisis del Cuadro 11, en donde las mujeres sobrevivientes independientemente el IMC que tengan, presentaron niveles menores de 5-metilcitosina, con respecto a las mujeres sin cáncer y sin obesidad. Estos resultados no revelaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

Cuadro 12. Metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes con obesidad, y mujeres sin cáncer y sin obesidad.

<i>Características Generales</i>	<i>Sobrevivientes de CaMa con obesidad (n=8)</i>		<i>Mujeres sin cáncer y sin obesidad (n=10)</i>		
	Media ± D.E	I.C. (95%)	Media ± D.E	I.C. (95%)	P-Valor (<0.05)
<i>Metilación global del ADN (%)</i>	1.82 ± 0.83	1.12 - 2.52	2.11 ± 0.70	1.61 - 2.62	0.43

D.E.: Desviación estándar; **I.C.:** Intervalo de confianza; Diferencias significativas $p \leq 0.05$; **CaMa:** cáncer de mama

La asociación de las variables sobrevivencia (No/Sí) y obesidad (No/Sí) con el nivel de metilación global del ADN, se muestra en el Cuadro 13. No se observó asociación significativa de la 5-metilcitosina con el estado de sobrevivencia (No/Sí) o de obesidad (No/Sí), en el modelo crudo ni tampoco en el modelo ajustado.

Cuadro 13. Regresión lineal múltiple de la asociación de los niveles de metilación global del ADN con la supervivencia de cáncer y con la obesidad (n=40).

Variable	Coeficiente β Crudo	Valor p	Coeficiente β ajustado*	Valor p
Supervivencia (No/Sí)	0.014	0.948	0.087	0.720
Obesidad (No/Sí)	-0.298	0.175	-0.283	0.222

* Ajustado por nivel socioeconómico, uso de hormonas, y edad de la menopausia.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio se enfocó en evaluar el nivel de metilación global del ADN en dos grupos de mujeres: sobrevivientes y mujeres sin cáncer, ambos grupos con y sin obesidad. Nuestra hipótesis de estudio fue que las mujeres sobrevivientes con obesidad tienen un porcentaje de metilación global del ADN menor, comparado con las mujeres que nunca han padecido cáncer y que no presentan obesidad. Los resultados obtenidos mostraron que el valor promedio de este fue de $1.82\% \pm 0.83$ vs $2.11\% \pm 0.70$ respectivamente, sin embargo, no se logró obtener significancia estadística a un valor de $p \leq 0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis de estudio.

Se observó, que en su mayoría las participantes del grupo de mujeres sobrevivientes y mujeres sin cáncer con obesidad, representaron un factor de riesgo considerable para la presencia o recurrencia del CaMa, de acuerdo a lo mencionado por algunos estudios (Mohanty y Mohanty, 2019; Harborg *et al.*, 2023). En los resultados obtenidos en este estudio, se observó que las participantes sobrevivientes presentaron una edad promedio de 54 años, y las mujeres sin cáncer de 56 años; al comparar este primer dato con el estudio de Díaz-López (2016), reportaron una media para la edad de 50 años. Años más adelante, en el estudio de García-Padilla y Limón-Miró (2017), se informó una edad promedio de 55 años. De manera similar, el estudio de casos y controles de Madzima y Deaterly (2020), reportó una media para la edad de 59 años, tanto para el grupo de las sobrevivientes, como en el caso de mujeres sin diagnóstico previo a cáncer. Por lo que esto señala que la mayor parte de las mujeres de los distintos estudios se encontraban posiblemente en la etapa de la posmenopausia, la cual es un factor de riesgo determinante para la aparición del CaMa, esto de acuerdo con los estudios de comparación y lo encontrado previamente en nuestro estudio (Heer *et al.*, 2020).

En nuestro estudio, la mayoría de las participantes se situaron en un nivel socioeconómico medio-bajo, y concluyeron sus estudios hasta la educación básica. En el estudio de Pramanick y colaboradores (2020), se reportó un nivel de escolaridad menor a 10 años, en el que el 84.8% de las pacientes con CaMa y el 81.8% de los controles, habían concluido sus estudios hasta educación básica. También, el 92.4% y el 97% de las mujeres respectivamente se encontraban casadas, y principalmente en el nivel socioeconómico bajo, seguido del nivel medio. El estudio de Tan y colaboradores (2018), utilizaron el ingreso mensual promedio del hogar como variable para estimar

el nivel socioeconómico, en donde ambos grupos (casos-contróles), generaban menos de <5,000 ringgit malayo (MYR), donde el 57.67% correspondía a las pacientes con carcinoma mamario, y el 58.81% a las mujeres sin presencia de cáncer. Las desigualdades sociales generadas por el nivel socioeconómico y el grado de escolaridad, se ven altamente asociadas al estilo de vida, debido a que es limitado el número de personas que tienen la factibilidad de adquirir recursos, tal como el poder comprar alimentos nutritivos, el tener la oportunidad de realizar ejercicio en gimnasios, clubes o centros donde se practique, por ejemplo: la natación, el pilates, la yoga, el ciclismo, entre otros (Morales *et al.*, 2021).

Inclusive, esta falta económica y social ha perjudicado notablemente la salud, ya que se ha visto que las mujeres con un nivel socioeconómico bajo, no tienen el suficiente acceso a una atención segura y de calidad en servicios de salud, desde adquirir medicamentos, hasta el realizarse una prueba como lo es la mamografía (Morales *et al.*, 2021). Esto es muy distinto al comparar con aquellas que pertenecen a un nivel socioeconómico medio-alto, que tienen más oportunidad de acudir directamente con el especialista y realizarse sus pruebas anuales pertinentes, atender sus citas en tiempo y forma, sin ser tan prolongadas como en algunos centros de salud, e inclusive adquirir con premura sus medicamentos. Esta falta económica en algunas personas se ha visto que puede estar muy asociada a la presencia de distintas enfermedades, entre ellas el cáncer y la obesidad; tal como en nuestro estudio, en el que un número muy limitado de participantes practicaban algún tipo de actividad física, o alguna vez en su vida lo practicaron, siendo lo más predominante el dar una caminata ligera. En cuestiones de alimentación, la gran parte tenía una dieta rica en carbohidratos simples, grasas saturadas, y no era común el consumo de alimentos ricos en nutrientes e inclusive no tenían la posibilidad de comprar alimentos de alto costo. Por esto, el nivel socioeconómico, se considera un factor determinante y hasta cierto grado protector, tal como lo menciona Morales y colaboradores (2011), por lo que permite en alguna parte de la población mantener una óptima calidad de vida.

Se ha demostrado que las variables hormonales, como la edad de la menopausia, el uso de terapia hormonal de reemplazo, el número de embarazos y el parentesco familiar con cáncer, son de importancia para el desarrollo y reincidencia del cáncer, llegando a afectar los niveles de 5-metilcitosina (Chen *et al.*, 2019; Lofterød *et al.*, 2020; Maleknia *et al.*, 2023). En el presente estudio, la edad de la menarquia tanto para el grupo de las sobrevivientes, como para el grupo de comparación fue de 12 años; en cuanto a la edad de la menopausia, en el primero fue de 45 años,

con respecto al segundo de 46 años. Las mujeres de ambos grupos en promedio llegaron a tener 3 embarazos. En cuanto al uso de hormonas, y los antecedentes familiares del cáncer, coincidió que en ambos grupos no se presentó la administración hormonal durante toda su vida, y la mayoría presentó parentesco directo al cáncer, por medio de la madre/padre, abuela o abuelo y tías o tíos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los del estudio de Pramanick y colaboradores (2020), en el que el 69.7% de las mujeres con CaMa habían presentado una edad de la menarquia ≤ 13 años, y el grupo control con 54.5%. Para la edad de la menopausia, el 54.3% correspondía al grupo de casos, y el 53% al grupo control, iniciando mayormente alrededor de los 45 años. También, más del 80% de las participantes en cada grupo, mencionó no haber utilizado hormonas, como anticonceptivos orales.

En el estudio de Tan y colaboradores (2018), 1,714 mujeres del grupo de casos y 2,329 del grupo control, tuvieron un inicio de la menarquia a partir de los 12 años, dato muy similar a la mayoría de las participantes de nuestro estudio. A su vez, 246 pacientes mujeres y 822 del grupo de comparación, presentaron la etapa de la menopausia alrededor de los 50 años. Respecto al número de partos, en su mayoría las participantes mencionaron haber tenido al menos 3 hijos, también mencionaron no emplear ningún tipo de terapia hormonal, ni uso de anticonceptivos.

En cuanto al historial familiar del CaMa, en los estudios anteriormente mencionados, una gran parte de las participantes indican no tener antecedentes familiares con este cáncer. Esto último puede deberse a que el tipo de población es distinta a la de nuestra investigación, y esta diferencia puede depender de muchas variantes, entre estas, el tiempo (edad) en el que experimenten cambios hormonales, ya que en algunas mujeres sucede a edades muy tempranas o muy tardías, por ejemplo, la edad de la menstruación o menopausia (Sherman *et al.*, 1981; Dall y Britt, 2017). En cambio, en nuestro estudio influyó notablemente el antecedente familiar de cáncer, y esto es muy interesante debido a que los fenotipos pudieron verse afectados desde el embarazo, expresando así mutaciones genéticas a partir de sus líneas germinales. Por esto, los patrones en el estilo de vida son un factor determinante para el desarrollo de enfermedades (Fejerman *et al.*, 2010; Ramírez-Díaz *et al.*, 2021; McDonald *et al.*, 2022). Las costumbres adquiridas por los miembros de la familia, precisamente de los padres en su mayoría, tendrán efecto a largo plazo en la salud de la persona (Breton *et al.*, 2021; Gomes *et al.*, 2022). Por ejemplo, si un niño aprendió a comer frutas, verduras, legumbres, leguminosas, etcétera., los primeros años de vida, practicó deporte a lo largo de su vida, llevó una buena relación con los miembros de la familia y su entorno, radicando en la salud mental,

probablemente este menor desarrolle una buena salud (McDonald *et al.*, 2022; Gomes *et al.*, 2022). Caso contrario a alguien que no tuvo una buena alimentación desde pequeño, no practicó algún tipo de actividad física, y tuvo una salud mental comprometida, este probablemente desarrolle conductas no deseables, que influyan en su salud psicológica, alimenticia, pero sobre todo en su respuesta epigenética (Patel *et al.*, 2023). Donde posiblemente su genoma se vea involucrado de una u otra forma, y a largo plazo pueda tener un riesgo considerable en el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, trastornos u otras afecciones, por esto, es fundamental impulsar hábitos saludables dentro de las familias, para que se transmitan de una generación a otra en el futuro, aminorando así el riesgo de padecimientos.

Por tanto, el tipo de composición corporal, el nivel de actividad física, y las costumbres/prácticas alimentarias, influyen directamente en los cambios de todo nuestro genoma, expresándose de distintas formas. Las mujeres asiáticas suelen consumir alimentos ricos en fibra, frutas y verduras, carbohidratos complejos como el arroz, proteína vegetal como la soya, el pescado, y el pollo, además no es muy común la ingestión de alimentos ultra-procesados en su dieta (Zhang *et al.*, 2011; Nechuta *et al.*, 2012; Tan *et al.*, 2018). Con respecto a la población mexicana, con frecuencia consumen alimentos ultra-procesados, como refrescos, papas fritas, hamburguesas, jugos azucarados, inclusive optan por comprar comida rápida, en vez de preparar los alimentos en casa (Romieu *et al.*, 2022; Pineda *et al.*, 2022). Por lo tanto, y en base a los estudios antes mencionados, el riesgo de CaMa con relación a los patrones alimentarios, pudiera estar más asociado a la población mexicana, por el tipo de alimentos que incluyen en su dieta habitual, en comparación con la dieta asiática.

También se ha observado que en las mujeres mexicanas, el aumento de la grasa corporal es uno de los riesgos más importantes para el surgimiento no solo del cáncer, sino de diversas enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes, las enfermedades del corazón, la artritis, la osteoporosis, la enfermedad de Crohn, entre otras; esto porque una gran parte de la población clasifica para obesidad, de acuerdo al IMC y %G (Barretero *et al.*, 2016; Tenorio-Colón, 2021; Cejudo-Arteaga *et al.*, 2022; WHO, 2024). Con respecto al nivel de actividad física, algunos estudios muestran que las mujeres hispanas y latinas reportan niveles bajos, lo que predispone a un riesgo en la salud, siendo probable el desarrollo de enfermedades crónicas (D'Alonzo y Saimbert, 2013; Medina *et al.*, 2013). La práctica deportiva en México, no es común como forma de actividad física en mujeres; en los estudios de Medina y colaboradores (2013) y Pérez-Flores y colaboradores (2023),

se encontró que los hombres llegan a ser más físicamente activos, y las mujeres tienden a una mayor prevalencia de inactividad física, esto debido a que la mayoría de su tiempo lo dedican a los quehaceres del hogar, ocupaciones con la familia y trabajo, entre otros.

En cuanto a los resultados antropométricos y de composición corporal obtenidos para esta investigación, tanto la CC, el IMC, y el %G en ambos grupos clasifican para obesidad y obesidad central, de acuerdo con lo establecido por Gallagher y colaboradores (2000), WHO Expert Consultation (2004), y Shamah-Levy y colaboradores (2020). Al contrastar los datos obtenidos en la sección de resultados de este trabajo con los del estudio de casos y controles de Cardoso-Peña y colaboradores (2020), se demostró que los valores para la CC y el %G fueron más altos en el grupo de las sobrevivientes que en las mujeres del grupo control, clasificando estas dos últimas variables para obesidad y obesidad central, y el IMC clasificó para sobrepeso en ambos grupos. Sin embargo, en nuestra investigación el grupo de mujeres sin cáncer obtuvo mayor CC frente a las mujeres sobrevivientes, caso contrario al evaluarse el %G, el cual fue mayor en este último grupo, y el IMC clasificó para obesidad en ambos.

De igual modo, el estudio de Delgado-Cruzata y colaboradores (2015), consistió en ejecutar pruebas de cambio dietético y pérdida de peso, durante 12 meses en mujeres hispanas, afroamericanas y afrocaribeñas, sobrevivientes de CaMa. Las modificaciones se evaluaron mediante pruebas antropométricas, obteniendo un peso de 86.4 kg, la CC de 103 cm, el IMC de 32.8 kg/m² y el %G de 41.6%. También, en el estudio de Klika y colaboradores (2021), se estimaron variables antropométricas, de composición y densidad corporal a 40 mujeres sobrevivientes de carcinoma mamario. El peso promedio entre las mujeres fue de 77.7 kg, la CC de 86 cm, el IMC de 28.8 kg/m² y el %G de 41.4%. Los estudios de comparación se encontraron muy cercanos a los valores obtenidos para esta investigación, ya que estos también clasificaron para obesidad y obesidad central, según la CC y el %G. Con respecto al IMC, el estudio realizado en 2021 clasificó para sobrepeso, mientras que el realizado en 2015 para obesidad tipo I, el cual resultó más parecido al grado de obesidad de las participantes de nuestro estudio. Así pues, un porcentaje de grasa mayor a 41%, y obesidad central por encima de los 80 cm, pudiera poner en riesgo la salud de la mujer, al encontrarse por arriba de lo recomendado por las instituciones de salud.

El hecho de que los resultados de los estudios antes mencionados coincidan con los obtenidos en nuestro estudio, puede deberse al tipo de carcinoma, tipo de tratamiento a partir del diagnóstico,

tratamiento de sostén (posterior al cáncer), cambios hormonales, estilo de vida sedentario, tipo de alimentación, entre otros; ya que estas variables pueden modificar la composición corporal de las participantes. No menos importante, un factor a considerar, es el tipo de población en cada estudio (Iwase *et al.*, 2021; Godinho-Mota *et al.*, 2021).

Por otro lado, al comparar el %G y el IMC de las participantes de este estudio, se observó que el %G clasifica de manera diferente la obesidad en las participantes de ambos grupos, versus al IMC. El primer indicador juega un papel importante al momento de identificar a las personas con obesidad y sin obesidad, porque tiene una mayor capacidad de diferenciar la masa magra y masa grasa, mientras que el IMC no puede identificar esta diferencia (Goonasegaran *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 2023). En este estudio se determinó al 57.89% de las mujeres sobrevivientes, y al 52.38% de las mujeres sin cáncer con obesidad, según IMC. Estos valores se incrementaron al evaluarse mediante %G, siendo en el primer grupo de 78.94% y el segundo de 85.71%. Por lo tanto, el %G aumenta por arriba de un 20% frente al IMC, siendo notable esta diferencia al clasificar el estado nutricional de cada persona. Estos datos hacen referencia a que el IMC subestima la presencia de obesidad, lo cual puede ser de riesgo para el surgimiento de enfermedades crónicas, tal como el CaMa (Sheng *et al.*, 2018).

Similar a estos resultados, el estudio de Reyes-Barretero, y colaboradores (2016), evidenció las variabilidades antropométricas y de composición corporal en 160 mujeres recién diagnosticadas con CaMa. El IMC clasificó al 76.89% con sobrepeso y obesidad, comparado con el %G con un 81.25%. Un estudio adicional, de Liu y colaboradores (2010), donde a 200 mujeres taiwanesas con CaMa, se les midió la grasa corporal y masa libre de grasa por bioimpedancia eléctrica, definió la presencia de obesidad en el 66% de las mujeres por %G, utilizando como punto de corte un 30% para su identificación. Caso contrario para el IMC, llegando a clasificar la obesidad en solamente el 31.5% de esta población, empleando 25 kg/m^2 como punto máximo para su clasificación, acorde a la OMS. De la misma manera, la investigación de Kerimoglu y colaboradores (2014), realizada en 94 pacientes con cáncer de endometrio, mostró una diferencia notable en cuanto a las mediciones de composición corporal estimadas por impedancia bioeléctrica. El 88% de las mujeres tenían obesidad de acuerdo al %G, y el 57% según IMC, la media calculada para la primera fue de $40.8\% \pm 9.8$ y la segunda de $32.9 \text{ kg/m}^2 \pm 7.5$; siendo más probable presentar estadio primario al tener un %G elevado.

En general, la composición corporal puede ser distinta en cada población, y estar influenciada por

factores como la edad, las costumbres, los cambios hormonales, la presencia de enfermedades, que influyen en la calidad de vida de la mujer (Baumgartner *et al.*, 2004; Connor *et al.*, 2013). Con la técnica por DXA es factible obtener buenos resultados, no es invasiva, determina el contenido de grasa corporal, la masa magra y el contenido mineral óseo. Sin embargo, su costo es elevado, y no es una herramienta de detección disponible con facilidad. Por tal motivo, en la actualidad el IMC sigue siendo una buena herramienta para identificar el aumento de peso, además de ser fácil de utilizar y económica, aunque es poco precisa frente al DXA (Maskarinec *et al.*, 2011; Parente, 2016; Arthur *et al.*, 2020; Alqarni *et al.*, 2023). Además, considerando las comparaciones de los dos parámetros distintos utilizados para identificar la obesidad; es importante mencionar que en nuestro estudio se optó por utilizar el IMC, como medida más viable, económica y global, para categorizar la enfermedad, y a su vez para su asociación con la metilación global del ADN. Esto al considerarse que los estudios realizados donde involucran esta marca epigenética, la utilizan con frecuencia como herramienta de identificación. Además, nos permitió trabajar con mejores resultados (debido a nuestro tamaño de muestra), frente a otros parámetros utilizados para la identificación del aumento de peso y su asociación con las variables de estudio. Dicho lo anterior, es importante que los hallazgos continúen evaluándose, para que en un futuro estos recursos con mayor exactitud puedan ser utilizados por los especialistas de la salud. Al momento, y por las investigaciones realizadas que se respaldan, es importante seguir utilizando el IMC como herramienta para determinar la obesidad en adultos. (Parente, 2016; Sommer *et al.*, 2020; Holmes y Racette, 2021).

En cuanto a los niveles de 5-metilcitosina obtenidos en esta investigación, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, sin embargo, el hecho de que las mujeres sin cáncer y sin obesidad tengan valores de metilación por encima de los demás grupos evaluados, es un probable indicador que la obesidad puede ser un factor desencadenante para la expresión de esta marca epigenética y la aparición del CaMa en mujeres en estado de posmenopausia. En nuestro estudio, aunque no observamos significancia estadística por el bajo tamaño de muestra, se logró observar esta tendencia de encontrar un menor porcentaje de metilación global del ADN en las sobrevivientes de cáncer de mama con obesidad. Los estudios con relación a esta investigación son limitados, por lo que los hallazgos hasta el momento no son concluyentes para establecer un punto de corte de la metilación global del ADN, además que existen variaciones en los valores de acuerdo con la enfermedad evaluada. Cabe mencionar que hasta este momento existe un conocimiento

limitado en el campo epigenético en relación al CaMa, la obesidad y el estado de la posmenopausia, en este tipo de población estudiada. Por lo que nuestra investigación resalta la importancia de analizar más ampliamente el estilo de vida y el ambiente sobre los valores globales de la metilación del ADN, por lo que este estudio muestra los posibles niveles de la hipermetilación e hipometilación en el CaMa, tomando en cuenta algunos de los factores que modifican la respuesta epigenética, de tal suerte que estos hallazgos pueden llegar a ser beneficiosos para el desarrollo de biomarcadores, contribuyendo así de forma positiva a la ciencia del cáncer. Se justifican más estudios a futuros que investiguen otros factores de riesgo, siendo interesante considerar la respuesta heredofamiliar desde los primeros años de vida de las pacientes.

Otro de los estudios sobre la metilación global del ADN es el de Cappetta-Saprizo (2014), el cual evaluó este indicador en pacientes con CaMa (n=86) y pacientes con melanoma (n=42), comparado con un grupo control de personas sanas sin CaMa (n=92) y sin melanoma (n=46). El nivel promedio de metilación en pacientes con melanoma ($2.54 \pm 0.37\%$) y CaMa ($2.33 \pm 0.48\%$), fue significativamente menor, con respecto al grupo control para una y otra enfermedad respectivamente ($2.79 \pm 0.27\%$ y $2.76 \pm 0.77\%$). Estos datos son parecidos a los resultados obtenidos en nuestro estudio, evidencia que los controles presentan mayor porcentaje de metilación, y menor en aquellas mujeres que tuvieron CaMa y que presentan obesidad. Entonces es posible inferir que las enfermedades crónicas modifican los niveles de 5-metilcitosina.

En el estudio de Ortega-Flores (2017), se tuvo como objetivo determinar el efecto de la presencia de metales pesados en 79 muestras de leche materna en mujeres residentes de Baja California Sur, evaluado mediante la metilación global del ADN y el promotor del gen *BRCA 1*. Se encontró que el valor promedio del porcentaje de metilación global fue de $2.67 \pm 0.76\%$. Otro estudio, fue el de Udali y colaboradores (2015), en el que se evaluaron 31 pacientes con carcinoma hepatocelular y 16 pacientes con colangiocarcinoma, determinando los valores de metilcitosina (mCyt) e hidroximetilcitosina (hmCyt) globales en los tejidos enfermos. Los niveles de mCyt fueron menores en los tejidos con carcinoma hepatocelular (3.97%), frente a aquellos que tenían colangiocarcinoma (5.26%), a un valor de p de <0.0001 . También, se observó una disminución de los niveles de mCyt en el carcinoma hepatocelular (3.97%) versus al tejido no neoplásico (4.82%), a un valor de p de <0.0001 .

Por último, este y los estudios de comparación, desean enfatizar en la importancia del cuidado de la salud ante los distintos factores de exposición que se tienen a lo largo de la vida, desde el

nacimiento, hasta la edad adulta, ya que estos podrían tener un efecto positivo/negativo en los mecanismos epigenéticos. Tal como lo menciona el estudio de Breton y colaboradores (2021), donde el ambiente puede afectar los fenotipos al nacer, a partir de los padres, especialmente la madre durante el embarazo. Por lo tanto, la exposición prenatal, tiene oportunidad en la respuesta de la metilación global del ADN, y otras marcas epigenéticas. Es claro que la respuesta ambiental aberrante, podría conducir a cambios perjudiciales en los procesos de reprogramación genética en los infantes, llegando a ser importantes en la edad adulta. Las malas prácticas alimentarias, el uso de tabaco, la presencia de enfermedades durante la etapa gestacional, influencia el desarrollo prenatal y posnatal, induciendo a modificaciones permanentes de expresión fenotípica en todo el genoma, siendo el niño susceptible genéticamente a desarrollar enfermedades crónicas, tal como la obesidad, por lo que muy probablemente la metilación se vea afectada desde edad temprana.

La importancia y novedad de nuestro estudio en el campo epigenético del cáncer, particularmente en el CaMa, son las limitadas investigaciones existentes al momento. Sin embargo, lo que hace trascendental esta, es la búsqueda indagatoria de los posibles patrones de la metilación global del ADN en este tipo de población, bajo las condiciones del ambiente a las que las participantes han estado expuestas durante su vida, tal como en algunas la sobrevivencia del CaMa y la obesidad, y en todas el estado de la posmenopausia. Una de las principales limitaciones para el desarrollo de este proyecto fue el tamaño de la muestra, ya que se puede presentar error aleatorio y no permitir visualizar las diferencias estadísticas. Uno de los factores que se esperaba que interviniera en nuestro estudio fue la obesidad, ya que tiene un impacto negativo al disminuir los niveles de la metilación global del ADN en ambos grupos de participantes. Esto sí se observó en el estudio como tendencias, aunque por el tamaño de muestra no se llegaron a alcanzar las diferencias significativas. Tampoco se pudo observar una asociación significativa entre la metilación global del ADN y la presencia o no del cáncer, y/o la presencia o no de la obesidad.

Una fortaleza de este estudio que se puede considerar piloto, es que se trabajó minuciosamente en las determinaciones y cuidados de las muestras para medir los niveles de metilación global del ADN. Se obtuvieron niveles de metilación global del ADN en la población estudiada, acorde con la poca bibliografía que existe en este tema. Esto es un avance científico, ya que se pueden determinar puntos de corte en las sobrevivientes de cáncer y sus posibles grupos de comparación.

7. CONCLUSIONES

Basándose en los resultados obtenidos y el objetivo general de este estudio, no se encontró asociación de la metilación global del ADN con respecto a la sobrevivencia del CaMa, la obesidad y la etapa de la posmenopausia, por lo que no se cumple la hipótesis de esta investigación. Solo se encontró una tendencia al presentarse niveles bajos de metilación global del ADN en las mujeres sobrevivientes de CaMa que presentan obesidad, frente a aquellas que no presentaban obesidad y no eran sobrevivientes de algún tipo de carcinoma; ambos grupos encontrándose en la posmenopausia. Particularmente, esta investigación ayuda en la búsqueda de nuevas alternativas de optimización como métodos de análisis y detección, a partir de los niveles de metilación específicos del ADN, que permitan ser una buena fuente de identificación inicial epigenómica del cáncer.

8. RECOMENDACIONES

Una de las recomendaciones más importantes para mejorar este estudio, es el incremento del tamaño de muestra, que permita una exploración más robusta de los datos y su significancia estadística, lo cual tendrá gran oportunidad en el ámbito epidemiológico y epigenético. Por otro lado, ampliar las herramientas para la obtención de resultados, se pudiera considerar realizar pruebas de identificación de patrones genéticos, que probablemente la persona estudiada desconoce, y que en un cuestionario no podría saberse, lo cual ayudaría a conocer más sobre los niveles de metilación global del ADN, y las posibles causas más directas que los afectan. En cuanto a las mediciones antropométricas y de composición corporal, incluir las mediciones más precisas, sin llegar a generar un sesgo en los datos al momento de clasificar a un individuo con obesidad.

9. REFERENCIAS

- Abdelaal M., le Roux CW., y Docherty NG. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine*, 5(7), 161. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.107>
- Abdelmagid SA., MacKinnon JL., Janssen SM., y Ma DW. (2016). Role of n-3 polyunsaturated fatty acids and exercise in breast cancer prevention: Identifying common targets. *Nutrition and metabolic insights*, 9, 71–84. <https://doi.org/10.4137/NMI.S39043>
- ACS (American Cancer Society). (2022). Carcinoma lobulillar in situ (LCIS). [Citado el 18 de abril del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/afecciones-no-cancerosas-de-los-senos/carcinoma-lobulillar-in-situ.html>
- Active Motif. (2020). Global DNA methylation assay–LINE-1. [Citado el 28 de mayo del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.activemotif.com/documents/1937.pdf>
- Agrawal A., Murphy RF., y Agrawal DK. (2007). DNA methylation in breast and colorectal cancers. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 20(7), 711–721. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800822>
- Ahmad A. (2019). Breast cancer metastasis and drug resistance. Challenges and progress (2ed.). *Springer Nature Switzerland AG*, 1152. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6>
- Akindele MO., Phillips JS., y Igumbor EU. (2016). The relationship between body fat percentage and body mass index in overweight and obese individuals in an urban african setting. *Journal of public health in Africa*, 7(1), 515. <https://doi.org/10.4081/jphia.2016.515>
- Akinyemiju TF., Genkinger JM., Farhat M., Wilson A., Gary-Webb TL., y Tehranifar P. (2015). Residential environment and breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 15, 191. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1098-z>
- Al-Jawadi A., Moussa H., Ramalingam L., Dharmawardhane S., Gollahon L., Gunaratne P., *et al.* (2018). Protective properties of n-3 fatty acids and implications in obesity-associated breast cancer. *The Journal of nutritional biochemistry*, 53, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.018>
- Alkabban FM., y Ferguson T. (2023). Breast cancer. [Citado el 06 de febrero del 2024]. In *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
- Alqarni AM., Aljabr AS., Abdelwahab MM., Alhallafi AH., Alessa MT., Alreedy AH., *et al.* (2023). Accuracy of body mass index compared to whole-body dual energy X-ray absorptiometry in diagnosing obesity in adults in the Eastern Province of Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Journal of family & community medicine*, 30(4), 259–266. https://doi.org/10.4103/jfcm.jfcm_85_23
- Aluja-Jaramillo F., González-Encinares M., Rodríguez R. (2016). Lobular carcinoma of the breast for the general radiologist: Imaging review. [Citado el 29 de noviembre del 2022]. *Rev. Colomb. Radiol*, 27(1), 4387-92. Recuperado a partir de:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987520>

- AMAI (Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión). (2022). Regla del nivel socioeconómico AMAI 2022. [Citado el 28 de mayo del 2023]. Recuperado a partir de: https://amai.org/descargas/Nota_Metodologico_NSE_2022_v5.pdf
- Anstey EH., Shoemaker ML., Barrera CM., O'Neil ME., Verma AB., y Holman DM. (2017). Breastfeeding and breast cancer risk reduction: Implications for black mothers. *American journal of preventive medicine*, 53(3S1), S40–S46. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.04.024>
- Arthur RS., Xue X., Kamensky V., Chlebowski RT., Simon M., Luo J., *et al.* (2020). The association between DXA-derived body fat measures and breast cancer risk among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Cancer medicine*, 9(4), 1581–1599. <https://doi.org/10.1002/cam4.2690>
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). (04 de junio del 2020). Comprender el riesgo de la recurrencia tardía del cáncer de mama. [Citado el 30 de noviembre del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.net/es/blog/2020-06/comprender-el-riesgo-de-la-recurrencia-tard%C3%ADa-del-c%C3%A1ncer-de-mama>
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). (octubre del 2022). Breast cancer: Stages. [Citado el 16 de abril del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). (octubre del 2022). Cáncer de mama: Estadísticas. [Citado el 05 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
- Ashe A., Colot V., y Oldroyd, BP. (2021). How does epigenetics influence the course of evolution?. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 376(1826), 20200111. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0111>
- Atalay C. (2013). Epigenetics in breast cancer. *Experimental oncology*, 35(4), 246–249.
- Baba Y., Huttenhower C., Nosho K., Tanaka N., Shima K., Hazra A., *et al.* (2010). Epigenomic diversity of colorectal cancer indicated by LINE-1 methylation in a database of 869 tumors. *Molecular cancer*, 9, 125. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-125>
- Bandera EV., Qin B., Lin Y., Zeinomar N., Xu B., Chanumolu D., *et al.* (2021). Association of body mass index, central obesity, and body composition with mortality among black breast cancer survivors. *JAMA oncology*, 7(8), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1499>
- Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M., y Agodi A. (2014). LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(10), e109478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109478>
- Barrera-Burgos V. (2015). Metilación del ADN en posiciones individuales del genoma humano dentro de contextos epigenéticos regionales (Tesis Doctoral). Universitat de Barcelona. [Citado el 23 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/99323?mode=simple>

- Batis C., Hernandez-Barrera L., Barquera S., Rivera JA., y Popkin BM. (2011). Food acculturation drives dietary differences among Mexicans, Mexican Americans, and Non-Hispanic Whites. *The Journal of nutrition*, 141(10), 1898–1906. <https://doi.org/10.3945/jn.111.141473>
- Baumgartner KB., Hunt WC., Baumgartner RN., Crumley DD., Gilliland FD., McTiernan A., Bernstein L., y Ballard-Barbash R. (2004). Association of body composition and weight history with breast cancer prognostic markers: divergent pattern for Hispanic and non-Hispanic White women. *American journal of epidemiology*, 160(11), 1087–1097. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh313>
- Benn M., Tybjærg-Hansen A., Smith GD., y Nordestgaard BG. (2016). High body mass index and cancer risk-a Mendelian randomisation study. *European journal of epidemiology*, 31(9), 879–892. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0147-5>
- Bennett G., Bardon LA., y Gibney ER. (2022). A comparison of dietary patterns and factors influencing food choice among ethnic groups living in one locality: A systematic review. *Nutrients*, 14(5), 941. <https://doi.org/10.3390/nu14050941>
- Bhardwaj P., y Brown KA. (2021). Obese adipose tissue as a driver of breast cancer growth and development: Update and emerging evidence. *Frontiers in oncology*, 11, 638918. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638918>
- Bianchini F., Kaaks R., y Vainio H. (2002). Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet. Oncology*, 3(9), 565–574. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(02\)00849-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00849-5)
- Blackburn GL., Copeland T., Khaodhiar L., y Buckley RB. (2003). Diet and breast cancer. *Journal of women's health*, 12(2), 183–192. <https://doi.org/10.1089/154099903321576583>
- Bodelon C., Ambatipudi S., Dugué PA., Johansson A., Sampson JN., Hicks B., *et al.* (2019). Blood DNA methylation and breast cancer risk: a meta-analysis of four prospective cohort studies. *Breast cancer research: BCR*, 21(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1145-9>
- Bollati V., y Baccarelli A. (2010). Environmental epigenetics. *Heredity*, 105(1), 105–112. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.2>
- Boon WC., Chow JD., y Simpson ER. (2010). The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Progress in brain research*, 181, 209–232. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81012-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81012-6)
- Boraka Ö., Klintman M., y Rosendahl AH. (2022). Physical activity and long-term risk of breast cancer, associations with time in life and body composition in the prospective Malmö diet and cancer study. *Cancers*, 14(8), 1960. <https://doi.org/10.3390/cancers14081960>
- Borugian MJ., Sheps SB., Kim-Sing C., Van Patten C., Potter JD., Dunn B., *et al.* (2004). Insulin, macronutrient intake, and physical activity: are potential indicators of insulin resistance associated with mortality from breast cancer?. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 13(7), 1163–1172.
- Bouguerra H., Guissouma H., Labidi S., Stambouli N., Marrakchi R., Chouaib S., *et al.* (2014). Breast cancer in Tunisia: association of body mass index with histopathological aspects of tumors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(16), 6805–6810. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.16.6805>

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., y Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Breastcancer (13 de octubre del 2023). Breast cancer stages. [Citado el 02 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.breastcancer.org/pathology-report/breast-cancer-stages>
- Breton CV., Landon R., Kahn LG., Enlow MB., Peterson AK., Bastain T., *et al.* (2021). Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Communications biology*, 4(1), 769. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02316-6>
- Brown KA., y Simpson ER. (2012). Obesity and breast cancer: mechanisms and therapeutic implications. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4(7), 2515–2524. <https://doi.org/10.2741/e562>
- Cao YN., Li QZ., y Liu YX. (2022). Discovered key CpG sites by analyzing DNA methylation and gene expression in breast cancer samples. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 815843. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.815843>
- Cappetta-Sapriz M. (2014). Metilación diferencial del ADN de leucocitos en pacientes con cáncer de mama y melanoma: nuevo abordaje en la búsqueda de biomarcadores de riesgo (Tesis Doctoral). Universidad de la República (Uruguay). [Citado el 27 de diciembre del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/6906>
- Cardoso-Peña E., Soto Pina AE., Villanueva ÁG., López-Chavez GE., Ramírez-Martínez P., Ramírez-Montoya H., *et al.* (2020). Visceral adiposity index in breast cancer survivors: A case-control study. *International journal of endocrinology*, 2020, 8874916. <https://doi.org/10.1155/2020/8874916>
- Cardozo LA., Cuervo-Guzman, YA., y Murcia-Torres JA. (2016). Porcentaje de grasa corporal y prevalencia de sobrepeso - obesidad en estudiantes universitarios de rendimiento deportivo de Bogotá, Colombia. *Nutr. clín. diet. hosp*, 36 (3), 68–75. <https://doi.org/10.12873/363cardozo>
- Carmona-Sanz. (2013). Estudio de las alteraciones en la metilación del ADN en progresión tumoral (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid. [Citado el 08 de marzo del 2023]. Recuperado a partir de: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14232/66590_Carmona%20Sanz%20Francisco%20Javier.pdf?sequence=1
- Carrero JJ., Martín-Bautista E., Baró L., Fonollá J., Jiménez J., Boza JJ., *et al.* (2005). Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos Omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. [Citado el 10 de marzo del 2022]. *Nutrición Hospitalaria*, 20(1), 63-69. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000100010&lng=es&tlng=es.
- Cavagnari BM. (2012). Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Archivos argentinos de pediatría*, 110(2), 132-136. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.132>

- Cejudo-Arteaga S., Guerrero-Ramos M^Á., Kuri-Exome R., Martínez-Cordero E., Farias-Serratos F., y Maldonado-Vega M. (2022). Epidemiology of breast cancer in Mexican women with obesity as a risk factor. *International journal of molecular sciences*, 23(18), 10742. <https://doi.org/10.3390/ijms231810742>
- Chajès V., Torres-Mejía G., Biessy C., Ortega-Olvera C., Angeles-Llerenas A., Ferrari P., *et al.* (2012). ω -3 and ω -6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21(2), 319–326. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0896>
- Chan DSM., Vieira AR., Aune D., Bandera EV., Greenwood DC., McTiernan A., *et al.* (2014). Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(10), 1901–1914. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>
- Chapkin RS., Kim W., Lupton JR., y McMurray DN. (2009). Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 81(2-3), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.010>
- Chavarría-Campos GF., Blanco-Naranjo EG., Garita-Fallas YM. (2021). (2021). Cáncer de mama asociado a mutación en genes BRCA-1 y BRCA-2. *Revista Médica Sinergia*, 6(3), 1-10. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i3.650>
- Chen M., Wong EM., Nguyen TL., Dite GS., Stone J., Dugué PA., *et al.* (2019). DNA methylation-based biological age, genome-wide average DNA methylation, and conventional breast cancer risk factors. *Scientific reports*, 9(1), 15055. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51475-4>
- Chen Y., Liu L., Zhou Q., Imam MU., Cai J., Wang Y., *et al.* (2017). Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response meta-analysis with 3,318,796 subjects from 31 cohort studies. *BMC public health*, 17(1), 936. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4953-9>
- Chirivella-González I., y Garcés-Honrubia V. (2018). Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2. [Citado el 18 de enero del 2022]. *Genética Médica y Genómica*, 2(2), 67-77. Recuperado a partir de: https://genotipia.com/revista_gm/gmgrev-cancer-de-mama/
- City of Hope (National Cancer Institute). (11 de agosto del 2022a). Stage 4 cancer. [Citado el 16 de abril del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cancercenter.com/stage-four-cancer>
- City of Hope (National Cancer Institute). (18 de febrero del 2022b). Breast cancer stages. [Citado el 16 de abril del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/stages>
- Cleary MP., y Grossmann ME. (2009). Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*, 150(6), 2537–2542. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0070>
- Cleary MP., y Maihle NJ. (1997). The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 216(1), 28–43. <https://doi.org/10.3181/00379727-216-44153b>

- CNEGSR (Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva). (2016). Información Estadística Cáncer de Mama. [Citado el 25 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
- Colina-Ruíz-Delgado F., Pilas-Pérez M., y Lora-Pablos D. (2012). Análisis de la supervivencia del cáncer de mama durante el decenio 1999-2008 en un Hospital Público de Madrid. [Citado el 02 de abril del 2022]. *Revista Española de Salud Pública*, 86(6), 589-600. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000600005&lng=es&tlng=es
- Conner KE., Bottom RT., y Huffman KJ. (2020). The impact of paternal alcohol consumption on offspring brain and behavioral development. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 44(1), 125–140. <https://doi.org/10.1111/acer.14245>
- Connor AE., Baumgartner RN., Yang D., Slattery ML., Giuliano AR., Risendal BC., *et al.* (2013). Differences between Hispanic and non-Hispanic white women with breast cancer for clinical characteristics and their correlates. *Annals of epidemiology*, 23(4), 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.013>
- Cropley JE., Eaton SA., Aiken A., Young PE., Giannoulatou E., Ho J., *et al.* (2016). Male-lineage transmission of an acquired metabolic phenotype induced by grand-paternal obesity. *Molecular metabolism*, 5(8), 699–708. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.008>
- Cruz-Hernández JJ., Rodríguez-Sánchez CA., Barco-Morillo E., Fonseca-Sánchez E. (2017). *Oncología clínica* (6 ed.). *Elsevier España*.
- Curry WB., y Thompson JL. (2014). Objectively measured physical activity and sedentary time in south Asian women: a cross-sectional study. *BMC public health*, 14, 1269. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1269>
- da Cruz RS., Carney EJ., Clarke J., Cao H., Cruz MI., Benitez C., *et al.* (2018). Paternal malnutrition programs breast cancer risk and tumor metabolism in offspring. *Breast cancer research: BCR*, 20(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1034-7>
- da Cruz RS., Chen E., Smith M., Bates J., y de Assis S. (2020). Diet and transgenerational epigenetic inheritance of breast cancer: The role of the paternal germline. *Frontiers in nutrition*, 7, 93. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00093>
- da Cruz RS., Clarke J., Curi ACP., Al-Yawar A., Jin L., Baird, A., *et al.* (2019). Parental obesity programs pancreatic cancer development in offspring. *Endocrine-related cancer*, 26(5), 511–523. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0016>
- Dall GV., y Britt KL. (2017). Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Frontiers in oncology*, 7, 110. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00110>
- D'Alonzo KT., y Saimbert MK. (2013). Hispanic women and physical activity: an integrative review. *Annual review of nursing research*, 31, 209–234. <https://doi.org/10.1891/0739-6686.31.20>
- David I., Canario L., Combes S., y Demars J. (2019). Intergenerational transmission of characters through genetics, epigenetics, microbiota, and learning in livestock. *Frontiers in genetics*, 10, 1058. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01058>

- Dawson MA. (2017). The cancer epigenome: Concepts, challenges, and therapeutic opportunities. *Science (New York, N.Y.)*, 355(6330), 1147–1152. <https://doi.org/10.1126/science.aam7304>
- Dehesh T., Fadaghi S., Seyedi M., Abolhadi E., Ilaghi M., Shams P., *et al.* (2023). The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health*, 23(1), 392. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5>
- Delgado-Cruzata L., Zhang W., McDonald JA., Tsai WY., Valdovinos C., Falci L., *et al.* (2015). Dietary modifications, weight loss, and changes in metabolic markers affect global DNA methylation in Hispanic, African American, and Afro-Caribbean breast cancer survivors. *The Journal of nutrition*, 145(4), 783–790. <https://doi.org/10.3945/jn.114.202853>
- Díaz-López KJ. (2016). Eficacia de un programa piloto de intervención utilizando la entrevista motivacional para promover cambios y mejorar la adherencia a una dieta y actividad física saludables en sobrevivientes de cáncer de mama (Tesis de Maestría). Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. México. [Citado el 18 de mayo del 2023]. Recuperado a partir de: <https://ciad.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1006/742>
- Dieli-Conwright CM., Parmentier JH., Sami N., Lee K., Spicer D., Mack WJ., *et al.* (2018). Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast cancer research and treatment*, 168(1), 147–157. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4576-y>
- do Carmo França-Botelho A., Ferreira MC., França JL., França EL., y Honório-França AC. (2012). Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 13(11), 5327–5332. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.11.5327>
- Donovan MG., Wren SN., Cenker M., Selmin OI., y Romagnolo DF. (2020). Dietary fat and obesity as modulators of breast cancer risk: Focus on DNA methylation. *British journal of pharmacology*, 177(6), 1331–1350. <https://doi.org/10.1111/bph.14891>
- Dorado-Roncancio EF., Vázquez-Nares JJ., Hernández-Garibay CA., y García-González IJ. (2020). Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. *Ginecol Obstet Mex*, 88(5), 312-320. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3555>
- Dörfler W., y Böhm P. (2006). DNA methylation: development, genetic disease and cancer. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 310. <https://doi.org/10.1007/3-540-31181-5>
- Ehrlich M. (2019). DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*, 14(12), 1141–1163. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1638701>
- Elmi A., McDonald ES., y Mankoff D. (2018). Imaging tumor proliferation in breast cancer: Current update on predictive imaging biomarkers. *PET clinics*, 13(3), 445–457. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.007>
- Engin A. (2017). Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 571–606. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_25
- Ennour-Idrissi K., Dragic D., Durocher F., Diorio C. (2020). Epigenome-wide DNA methylation

- and risk of breast cancer: a systematic review. *BMC cancer*, 20(1), 1048. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07543-4>
- Fahad Ullah M. (2019). Breast cancer: Current perspectives on the disease status. *Advances in experimental medicine and biology*, 1152, 51–64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4
- Farsetti A., Illi B., y Gaetano C. (2023). How epigenetics impacts on human diseases. *European journal of internal medicine*, 114, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.036>
- Farvid MS., Barnett JB., y Spence ND. (2021). Fruit and vegetable consumption and incident breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British journal of cancer*, 125(2), 284–298. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01373-2>
- Farvid MS., Spence ND., Rosner BA., Barnett JB., y Holmes MD. (2023). Associations of low-carbohydrate diets with breast cancer survival. *Cancer*, 129(17), 2694–2704. <https://doi.org/10.1002/cncr.34819>
- Fauziana R., Jeyagurunathan A., Abdin E., Vaingankar J., Sagayadevan V., Shafie S., *et al.* (2016). Body mass index, waist-hip ratio and risk of chronic medical condition in the elderly population: results from the Well-being of the Singapore Elderly (WiSE) Study. *BMC geriatrics*, 16, 125. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0297-z>
- Fejerman L., Romieu I., John EM., Lazcano-Ponce E., Huntsman S., Beckman KB., *et al.* (2010). European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(4), 1074–1082. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1193>
- Fernandez SV., Snider KE., Wu YZ., Russo IH., Plass C., y Russo J. (2010). DNA methylation changes in a human cell model of breast cancer progression. *Mutation research*, 688(1-2), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.02.007>
- Fernández TA., y Reigosa YA. (2015). Riesgo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria benigna. *Comunidad y Salud*, 13 (1), 78-86. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375740825011>
- Fisher B., Dignam J., Tan-Chiu E., Anderson S., Fisher ER., Wittliff JL., *et al.* (2001). Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(2), 112–120. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.2.112>
- Flegal KM., Shepherd JA., Looker AC., Graubard BI., Borrud LG., Ogden CL., *et al.* (2009). Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *The American journal of clinical nutrition*, 89(2), 500–508. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26847>
- Flores-Luna L., Salazar-Martínez E., Duarte-Torres RM., Torres-Mejía G., Alonso-Ruiz P., Lazcano-Ponce E. (2008). Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. [Citado el 23 de marzo del 2024]. *Salud Pública de México*, 50(2), 119-125. Recuperado a partir de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10650204>
- Fontelles CC., Carney E., Clarke J., Nguyen NM., Yin C., Jin L., *et al.* (2016a). Paternal overweight

is associated with increased breast cancer risk in daughters in a mouse model. *Scientific reports*, 6, 28602. <https://doi.org/10.1038/srep28602>

- Fontelles CC., Guido LN., Rosim MP., Andrade F de O., Jin L., Inchauspe J., *et al.* (2016b). Paternal programming of breast cancer risk in daughters in a rat model: opposing effects of animal- and plant-based high-fat diets. *Breast cancer research: BCR*, 18(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0729-x>
- Gallagher D., Heymsfield SB., Heo M., Jebb SA., Murgatroyd PR., y Sakamoto Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
- Gapp K., Jawaid A., Sarkies P., Bohacek J., Pelczar P., Prados J., *et al.* (2014). Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nature neuroscience*, 17(5), 667–669. <https://doi.org/10.1038/nn.3695>
- García-Estévez L., Cortés J., Pérez S., Calvo I., Gallegos I., y Moreno-Bueno G. (2021). Obesity and breast cancer: A paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Frontiers in oncology*, 11, 705911. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.705911>
- García-Moreno JL., de la Herranz-Guerrero P., Jimenez-Ruiz FJ., Guerrero-Ramírez J., Gila-Bohórquez A., Suárez-Gráu JM., *et al.* (2021). Genética del cáncer de mama. *Cir Andal*, 32(2), 112-124. <https://doi.org/10.37351/2021322.3>
- García-Padilla A., y Limón-Miró AT. (2017). Efecto de un programa trimestral de nutrición personalizada sobre la composición corporal de pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (Tesis de Licenciatura). Universidad de Sonora. [Citado el 28 de diciembre del 2023]. Recuperado a partir de: <http://repositorioinstitucional.uson.mx/handle/20.500.12984/1294>
- García-Soto J., Busto-Hidalgo J., Hernández-Menéndez M., Schery-Guedez O., y García-Busto JA. (2019). Factores pronósticos de recidiva en mujeres con cáncer de mama. Hospital “José Ramón López Tabranes”. Matanzas. 2010-2015. [Citado el 05 de abril del 2023]. *Rev. Méd. Electrón.*, 41(2), 333-345. Recuperado a partir de: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3078/4233>
- GLOBOCAN (Global Cancer Observatory). (2021). México. [Citado el 22 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- Godin G. (2011). The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire. *The Health & Fitness Journal of Canada*, 4(1), 18–22. <https://doi.org/10.14288/hfjc.v4i1.82>
- Godinho-Mota JCM., Mota JF., Gonçalves LV., Soares LR., Schincaglia RM., Prado CM., *et al.* (2021). Chemotherapy negatively impacts body composition, physical function and metabolic profile in patients with breast cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(5), 3421–3428.
- Gomes P., Pietrabissa G., Silva ER., Silva J., Matos PM., Costa ME., *et al.* (2022). Family adjustment to hereditary cancer syndromes: A systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1603. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031603>

- González-Svatetz CA., Agudo-Trigueros A., Atalah-Samur E., López-Carillo LT., y Navarro A. (2016). *Nutrición y Cáncer. Lo que la ciencia nos enseña* (1 ed.). Editorial médica panamericana, S.A.
- Goodwin PJ., Ennis M., Pritchard KI., Koo J., Trudeau ME., y Hood N. (2003). Diet and breast cancer: evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(13), 2500–2507. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.121>
- Goonasegaran AR., Nabila FN., y Shuhada NS. (2012). Comparison of the effectiveness of body mass index and body fat percentage in defining body composition. *Singapore medical journal*, 53(6), 403–408.
- Gopinath A., Cheema AH., Chaludiya K., Khalid M., Nwosu M., Agyeman WY., et al. (2022). The impact of dietary fat on breast cancer incidence and survival: A systematic review. *Cureus*, 14(10), e30003. <https://doi.org/10.7759/cureus.30003>
- Grajales- Pérez EG., Cazares-Flores C., Díaz-Amezquita L., de Alba-Ramírez V. (2014). Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas. [Citado el 18 de enero del 2022]. *CES Salud Pública*, 5(1), 50-58. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4804771>
- Grijalva M., Caire G., Sánchez A., y Valencia ME. (1995). Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México. [Citado el 11 de febrero del 2023]. *Arch Latinoam Nutr*, 45(2), 145-150. Recuperado a partir de: <https://www.alanrevista.org/ediciones/1995/2/art-12/>
- Gutin I. (2018). In BMI We Trust: Reframing the body mass index as a measure of health. *Social theory & health: STH*, 16(3), 256–271. <https://doi.org/10.1057/s41285-017-0055-0>
- Hair BY., Troester MA., Edmiston SN., Parrish EA., Robinson WR., Wu MC., et al. (2015a). Body mass index is associated with gene methylation in estrogen receptor-positive breast tumors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24(3), 580–586. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1017>
- Hair BY., Xu Z., Kirk EL., Harlid S., Sandhu R., Robinson WR., et al. (2015b). Body mass index associated with genome-wide methylation in breast tissue. *Breast cancer research and treatment*, 151(2), 453–463. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3401-8>
- Hamer J., y Warner E. (2017). Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 189(7), E268–E274. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160464>
- Handy DE., Castro R., y Loscalzo J. (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 123(19), 2145–2156. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Harborg S., Cronin-Fenton D., Jensen MR., Ahern TP., Ewertz M., y Borgquist S. (2023). Obesity and risk of recurrence in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *JAMA network open*, 6(10), e2337780. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37780>

- Harding JL., Shaw JE., Anstey KJ., Adams R., Balkau B., Brennan-Olsen SL., *et al.* (2015). Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts. *International journal of cancer*, 137(7), 1699–1708. <https://doi.org/10.1002/ijc.29529>
- Harvey JA. (2007). Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology*, 242(3), 683–694. <https://doi.org/10.1148/radiol.2423051631>
- Heard E., y Martienssen RA. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, 157(1), 95–109. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>
- Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., y Fidler-Benaoudia MM. (2020). Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet. Global health*, 8(8), e1027–e1037. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)
- Heredia-Caballero AG. y Palacios-López, GG. (2018). Supervivencia a 5 años postratamiento de cáncer de mama: experiencia institucional. *Ginecología y obstetricia de México*, 86(9), 575-583. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i9.1536>
- Hernández-Corona DM., Ángel-González M., Vázquez-Colunga JC., Lima-Colunga AB., Vázquez-Juárez CL., Colunga-Rodríguez C. (2021). Hábitos de alimentación asociados a sobrepeso y obesidad en adultos mexicanos: Una revisión integral. *Ciencia y enfermería*, 27, 7. <https://dx.doi.org/10.29393/ce27-7hadh60007>
- Heymsfield SB., Smith R., Aulet M., Bensen B., Lichtman S., Wang J., *et al.* (1990). Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *The American journal of clinical nutrition*, 52(2), 214–218. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.2.214>
- Hilal-Dandan R., y Laurence LB. (2015). Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica (2ed.). *McGraw-Hill*.
- Holmes CJ., y Racette SB. (2021). The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: An overview of current methodology. *Nutrients*, 13(8), 2493. <https://doi.org/10.3390/nu13082493>
- Holmes MD., Stampfer MJ., Colditz GA., Rosner B., Hunter DJ., y Willett WC. (1999). Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer*, 86(5), 826–835. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990901\)86:5<826::aid-cnrcr19>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<826::aid-cnrcr19>3.0.co;2-0)
- Ho-Pham LT., Lai TQ., Nguyen MT., y Nguyen TV. (2015). Relationship between body mass index and percent body fat in Vietnamese: Implications for the diagnosis of obesity. *PloS one*, 10(5), e0127198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127198>
- Horvath E. (2021). Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. *Revista chilena de radiología*, 27(1), 17-26. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082021000100017>
- Hrubá D. (2013). Kouření a rakovina prsu [Smoking and breast cancer]. *Klinická onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*, 26(6), 389–393. <https://doi.org/10.14735/amko2013389>
- Ilesanmi-Oyelere BL., Coad J., Roy N., y Kruger, MC. (2018). Lean body mass in the prediction of bone mineral density in postmenopausal women. *BioResearch open access*, 7(1), 150–

158. <https://doi.org/10.1089/biores.2018.0025>

- INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática). (18 de octubre del 2021). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). [Citado el 22 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACANCE R2021.pdf
- INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática). (15 de octubre del 2020). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). [Citado el 21 de marzo del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>
- INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática). (17 de octubre del 2023). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). [Citado el 04 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_CMAMA23.pdf
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (24 de octubre del 2022). Epidemiología del cáncer de mama. [Citado el 19 de marzo del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-de-mama-318014>
- Iwase T., Wang X., Shrimanker TV., Kolonin MG., y Ueno NT. (2021). Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast cancer research and treatment*, 186(2), 273–283. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06092-5>
- Iyengar NM., Arthur R., Manson JE., Chlebowski RT., Kroenke CH., Peterson L., *et al.* (2019). Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA oncology*, 5(2), 155–163. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5327>
- Jackson K., Yu MC., Arakawa K., Fiala E., Youn B., Fiegl H., *et al.* (2004). DNA hypomethylation is prevalent even in low-grade breast cancers. *Cancer biology & therapy*, 3(12), 1225–1231. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.12.1222>
- Jelliffe DB. (1966). The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). [Citado el 29 de abril del 2023]. *Monograph series. World Health Organization*, 53, 3–271. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41780>
- Jensen B., Moritoyo T., Kaufer-Horwitz M., Peine S., Norman K., Maisch MJ., *et al.* (2019). Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 44(6), 619–626. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0276>
- Jia T., Liu Y., Fan Y., Wang L., y Jiang E. (2022). Association of healthy diet and physical activity with breast cancer: Lifestyle interventions and oncology education. *Frontiers in public health*, 10, 797794. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.797794>
- Jiralerspong S., y Goodwin PJ. (2016). Obesity and breast cancer prognosis: Evidence, challenges, and opportunities. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(35), 4203–4216. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4480>

- Kabat GC., Xue X., Kamensky V., Lane D., Bea JW., Chen C., *et al.* (2015). Risk of breast, endometrial, colorectal, and renal cancers in postmenopausal women in association with a body shape index and other anthropometric measures. *Cancer causes y control: CCC*, 26(2), 219–229. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0501-4>
- Kalupahana NS., Claycombe KJ., y Moustaid-Moussa N. (2011). (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 2(4), 304–316. <https://doi.org/10.3945/an.111.000505>
- Kamineneni A., Anderson ML., White E., Taplin SH., Porter P., Ballard-Barbash R., Malone K., y Buist DS. (2013). Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer causes & control: CCC*, 24(2), 305–312. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0115-7>
- Kerimoglu OS., Pekin A., Yilmaz SA., Yavas G., Beyhekim F., Demirtaş AA., *et al.* (2015). Effect of the percentage of body fat on surgical, clinical and pathological outcomes in women with endometrial cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 41(3), 449–455. <https://doi.org/10.1111/jog.12554>
- Khanna D., Peltzer C., Kahar P., y Parmar MS. (2022). Body mass index (BMI): A screening tool analysis. *Cureus*, 14(2), e22119. <https://doi.org/10.7759/cureus.22119>
- Kim YS., Sun S., Ahn J., Kim Y., Yoon JS., y Won HS. (2022). Analysis of genomic alterations associated with recurrence in early stage HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 14(15), 3650. <https://doi.org/10.3390/cancers14153650>
- Klika RJ., Cox S., y Herbert B. (2021). Comparison of anthropometric equations and dual X-ray absorptiometry to determine body composition in active breast cancer survivors. *Sport Exerc Med Open J*, 7(1), 1-5. <http://dx.doi.org/10.17140/SEMOJ-7-182>
- Klintman M., Rosendahl AH., Randeris B., Eriksson M., Czene K., Hall P., y Borgquist S. (2022). Postmenopausal overweight and breast cancer risk; results from the KARMA cohort. *Breast cancer research and treatment*, 196(1), 185–196. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06664-7>
- Kuryłowicz A. (2023). Estrogens in adipose tissue physiology and obesity-related dysfunction. *Biomedicines*, 11(3), 690. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030690>
- Lahmann PH., Hoffmann K., Allen N., van Gils CH., Khaw KT., Tehard B., *et al.* (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 111(5), 762–771. <https://doi.org/10.1002/ijc.20315>
- Lambertini M., Santoro L., Del Mastro L., Nguyen B., Livraghi L., Ugolini D., *et al.* (2016). Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer treatment reviews*, 49, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.07.006>
- Lee K., Sami N., Sweeney FC., y Dieli-Conwright CM. (2019). Body composition with dual-energy X-Ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis in breast cancer survivors. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(3), 421–427. <https://doi.org/10.1002/ncp.10194>

- Li W., Wu H., Sui S., Wang Q., Xu S., y Pang D. (2021). Targeting histone modifications in breast cancer: A precise weapon on the way. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 736935. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.736935>
- Liang X., Chen X., Li J., Yan M., y Yang Y. (2018). Study on body composition and its correlation with obesity: A cohort study in 5121 Chinese Han participants. *Medicine*, 97(21), e10722. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010722>
- Liedtke C., Rody A., Gluz O., Baumann K., Beyer D., Kohls EB., *et al.* (2015). The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 152(3), 667–673. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3491->
- Lim WJ., Kim KH., Kim JY., Jeong S., y Kim N. (2019). Identification of DNA-Methylated CpG islands associated with gene silencing in the adult body tissues of the Ogye chicken using RNA-Seq and reduced representation bisulfite sequencing. *Frontiers in genetics*, 10, 346. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00346>
- Linos E., Holmes MD., y Willett WC. (2007). Diet and breast cancer. *Curr Oncol Rep*, 9(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/BF02951423>
- Liu H., Ma H., Li Y., y Zhao H. (2023). Advances in epigenetic modifications and cervical cancer research. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1878(3), 188894. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188894>
- Liu J., y Ma DW. (2014). The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*, 6(11), 5184–5223. <https://doi.org/10.3390/nu6115184>
- Liu LN., Lin YC., Miaskowski C., Chen SC., y Chen ML. (2017). Association between changes in body fat and disease progression after breast cancer surgery is moderated by menopausal status. *BMC cancer*, 17(1), 863. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3869-1>
- Liu LN., Miaskowski C., Wang JS., Chen SC., y Chen ML. (2010). Accuracy of body mass index to determine obesity in women with breast cancer: an observational study of Taiwanese sample. *International journal of nursing studies*, 47(8), 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.01.002>
- Lofterød T., Frydenberg H., Flote V., Eggen AE., McTiernan A., Mortensen ES., *et al.* (2020). Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study. *Breast cancer research and treatment*, 182(1), 215–227. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05679-2>
- López-Estupiñán AD., Mondragón-Chávez AF., Giraldo-Velásquez AF., Olave-Medina JD., y Londoño-Velasco E. (2021). Descripción de las principales alteraciones epigenéticas asociadas con el desarrollo de cáncer colorrectal, próstata, mama y gástrico: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus*, 7(1), 36-51.
- Lu Y., Chan YT., Tan HY., Li S., Wang N., y Feng Y. (2020). Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Molecular cancer*, 19(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>
- Łukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A., Baj J., Sitarz R., y Stanisławek A. (2021). Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287.

<https://doi.org/10.3390/cancers13174287>

- Luo C., Huang J., Guo Z., Guo J., Zeng X., Li Y., *et al.* (2021). Methylated biomarkers for breast cancer identified through public database analysis and plasma target capture sequencing. *Annals of translational medicine*, 9(8), 683. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1128>
- Madzima TA., y Deaterly CD. (2020). Body composition, metabolism, and inflammation in breast cancer survivors and healthy age-matched controls: A cross-sectional analysis. *International journal of exercise science*, 13(3), 1108–1119.
- Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA., *et al.* (2016). Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. [Citado el 02 de mayo del 2022]. *Ginecol Obstet*, 84(8), 498-506. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom168e.pdf>
- Mahmood B., Cox S., Ashe MC., Nettlefold L., Deo N., Puyat JH., *et al.* (2022). 'We just don't have this in us...': Understanding factors behind low levels of physical activity in South Asian immigrants in Metro-Vancouver, Canada. *PloS one*, 17(8), e0273266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273266>
- Mahoney FI., y Barthel DW. (1965). Functional evaluation: The Barthel index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 56-61.
- Majeed W., Aslam B., Javed I., Khaliq T., Muhammad F., Ali A., *et al.* (2014). Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(8), 3353–3358. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.8.3353>
- Maleknia M., Ahmadi N., Golab F., Katebi Y., y Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A. (2023). DNA methylation in cancer: Epigenetic view of dietary and lifestyle factors. *Epigenetics insights*, 16, 25168657231199893. <https://doi.org/10.1177/25168657231199893>
- Malhotra GK., Zhao X., Band H., y Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology y therapy*, 10(10), 955–960. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>
- Marrero-Rodríguez MR. (2010). Metilación y expresión de genes en el cáncer diferenciado de tiroides. [Citado el 17 de junio del 2024]. *Revista Cubana de Endocrinología*, 21(3), 340-350. Recuperado a partir de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000300008&lng=es&tlng=es
- Martin EM., y Fry RC. (2018). Environmental influences on the epigenome: Exposure-associated DNA methylation in human populations. *Annual review of public health*, 39, 309–333. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014629>
- Martin TA, Ye L, Sanders, AJ, Lane J., y Jiang WG. (2013). Cancer invasion and metastasis: molecular and cellular perspective. *Austin (TX): Landes Bioscience*, 2000-2013. In: Madame Curie Bioscience Database. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164700/>
- Martínez-González JF., Muñoz-Gaitán MR., Corriols-Molina M., y Silva-Arrechavala JR. (2021). Mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama hereditario en mujeres nicaragüenses. *Revista Torreón Universitario*, 10(29), 107–119. <https://doi.org/10.5377/rtu.v10i29.12735>

- Maskarinec G., Morimoto Y., Daida Y., Laidevant A., Malkov S., Shepherd JA., *et al.* (2011). Comparison of breast density measured by dual energy X-ray absorptiometry with mammographic density among adult women in Hawaii. *Cancer epidemiology*, 35(2), 188–193. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.06.009>
- MayoClinic. (02 de julio del 2022). Cáncer de mama recurrente. [Citado el 25 de enero del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/recurrent-breast-cancer/symptoms-causes/syc-20377135>
- McCart Reed AE., Kalinowski L., Simpson PT., y Lakhani SR. (2021). Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast cancer research: BCR*, 23(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01384-6>
- McDonald CR., Weckman AM., Wright JK., Conroy AL., y Kain KC. (2022). Developmental origins of disease highlight the immediate need for expanded access to comprehensive prenatal care. *Frontiers in public health*, 10, 1021901. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1021901>
- McMahon KW., Karunasena E., y Ahuja N. (2017). The roles of DNA methylation in the stages of cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 23(5), 257–261. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000279>
- Medina C., Janssen I., Campos I., y Barquera S. (2013). Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012. *BMC public health*, 13, 1063. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1063>
- México Social (19 de octubre del 2021). El cáncer de mama: una tragedia que puede evitarse. [Citado el 26 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.mexicosocial.org/el-cancer-de-mama/>
- Michels KB., Mohllajee AP., Roset-Bahmanyar E., Beehler GP., y Moysich KB. (2007). Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer*, 109(12 Suppl), 2712–2749. <https://doi.org/10.1002/cncr.22654>
- Mirabelli P., Coppola L., y Salvatore M. (2019). Cancer cell lines are useful model systems for medical research. *Cancers*, 11(8), 1098. <https://doi.org/10.3390/cancers11081098>
- Misso ML., Jang C., Adams J., Tran J., Murata Y., Bell R., *et al.* (2005). Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause (New York, N.Y.)*, 12(2), 210–215. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512020-00016>
- Mohanty SS., y Mohanty PK. (2019). Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & diseases*, 8(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.006>
- Montaruli A., Patrini P., Roveda E., y Carandente F. (2012). Physical activity and breast cancer. *Sport Sci Health*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11332-012-0125-6>
- Morales C., de la Fuente M., Araya F., Días X., Burgos S., Bravo M. (2021). Asociación del nivel socioeconómico y educacional en los egresos por cáncer de mama en Chile durante los años 2001 al 2016. [Citado el 01 de junio del 2023]. *Rev. ANACEM (Impresa)*, 15(2): 83-92, 20211225. Recuperado a partir de: [https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-20211225)

- Moreira-Véliz LA., y Peñaloza-Carrión KR. (2021). Importancia de las mutaciones del gen BRCA1 Y 2 en el cáncer de mama. *Journal of American Health*, 4(1), 36–43. <https://doi.org/10.37958/jah.v4i1.61>
- Morgan DK., y Whitelaw E. (2008). The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*, 19(6), 394–397. <https://doi.org/10.1007/s00335-008-9124-y>
- Mørkve-Knudsen T., Rezwan FI., Jiang Y., Karmaus W., Svanes C., y Holloway JW. (2018). Transgenerational and intergenerational epigenetic inheritance in allergic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142(3), 765–772. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.007>
- Mullie P., Koechlin A., Boniol M., Autier P., y Boyle P. (2016). Relation between breast cancer and high glycemic index or glycemic load: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(1), 152–159. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.718723>
- Mutize T., Mkandla Z., y Nkambule BB. (2018). Global and gene-specific DNA methylation in adult type 2 diabetic individuals: a protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 7(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0708-7>
- Nai YS., Huang YC., Yen MR., Chen PY. (2021). Diversity of fungal DNA methyltransferases and their association with DNA methylation patterns. *Frontiers in microbiology*, 11, 616922. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.616922>
- Navarro-Ibarra MJ., Caire-Juvera G., Ortega-Vélez MI., Bolaños-Villar AD., y Saucedo-Tamayo MS. (2015). Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutrición Hospitalaria*, 32(1), 291–298. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9049>
- Nechuta SJ., Caan BJ., Chen WY., Lu W., Chen Z., Kwan ML., et al. (2012). Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *The American journal of clinical nutrition*, 96(1), 123–132. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035972>
- Nettleton JA., y Katz R. (2005). n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(3), 428–440. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.11.029>
- Ng SF., Lin RC., Laybutt DR., Barres R., Owens JA., y Morris MJ. (2010). Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*, 467(7318), 963–966. <https://doi.org/10.1038/nature09491>
- Nicolella HD., y de Assis S. (2022). Epigenetic inheritance: intergenerational effects of pesticides and other endocrine disruptors on cancer development. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4671. <https://doi.org/10.3390/ijms23094671>
- Nindrea RD., Aryandono T., y Lazuardi L. (2017). Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(12), 3201–3206.

<https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3201>

- Nishiyama A., y Nakanishi M. (2021). Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends in genetics: TIG*, 37(11), 1012–1027. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.05.002>
- Omidvari S., Hamed SH., Mohammadianpanah M., Nasrolahi H., Mosalaei A., Talei A., *et al.* (2013). Very late relapse in breast cancer survivors: a report of 6 cases. *Iranian journal of cancer prevention*, 6(2), 113–117.
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (1 de marzo del 2024). Obesidad y sobrepeso. [Citado el 28 de abril del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (12 de julio del 2023). Cáncer de mama. [Citado el 26 de agosto del 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2 de febrero del 2022). Cáncer. [Citado el 19 de abril del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Oreopoulos A., Lavie CJ., Snitker S., y Romero-Corral A. (2011). More on body fat cutoff points—reply—I. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(6), 584–585. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0156>
- Orrantia-Borunda E., Anchondo-Núñez P., Acuña-Aguilar LE., Gómez-Valles FO., Ramírez-Valdespino CA. (2022). Subtypes of breast cancer (Chapter 3). In: *Mayrovitz HN, editor*. Brisbane (AU): Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>
- Ortega-Flores PA. (2017). Relación del contenido de metales y metaloides con el patrón de metilación global del ADN y en el promotor del gen BRCA1 (Breast Cancer 1) en madres sudcalifornianas (Tesis de Maestría). Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. [Citado el 27 de diciembre del 2023]. Recuperado a partir de: <https://cibnor.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1001/865>
- Pan K., Larson JC., Prentice RL., Mortimer JE., Neuhaus ML., Manson JE., *et al.* (2020). Protein intake by source and breast cancer incidence and mortality: The women's health initiative. *JNCI cancer spectrum*, 4(6), pkaa101. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa101>
- Parente EB. (2016). Is body mass index still a good tool for obesity evaluation?. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60(6), 507–509. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000232>
- Park JH., Jung YS., Kim JY., y Bae SH. (2021). Determinants of quality of life in women immediately following the completion of primary treatment of breast cancer: A cross-sectional study. *PloS one*, 16(10), e0258447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258447>
- Park SJ., y Yeom HA. (2022). Do lifestyle factors influence risk of breast cancer recurrence in Korean women?: a cross-sectional survey. *Korean journal of women health nursing*, 28(2), 145–153. <https://doi.org/10.4069/kjwhn.2022.06.08>
- Patel P., Selvaraju V., Babu JR., y Geetha T. (2023). Association of the DNA methylation of obesity-related genes with the dietary nutrient intake in children. *Nutrients*, 15(13), 2840. <https://doi.org/10.3390/nu15132840>

- Peng C., Zeleznik OA., Shutta KH., Rosner BA., Kraft P., Clish CB., *et al.* (2022). A Metabolomics analysis of circulating carotenoids and breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 31(1), 85–96. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0837>
- Pérez-Flores NJ., Píneros-Leano M., Damian K., Toney AM., Aguayo L. (2023). Barriers and facilitators of physical activity among Latina immigrant and Mexican mothers living in the US and Mexico: A qualitative study. *PloS one*, 18(8), e0290227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290227>
- Perri AM., Agosti V., Olivo E., Concolino A., Angelis M., Tammè L., *et al.* (2019). Histone proteomics reveals novel post-translational modifications in breast cancer. *Aging*, 11(23), 11722–11755. <https://doi.org/10.18632/aging.102577>
- Picon-Ruiz M., Morata-Tarifa C., Valle-Goffin JJ., Friedman ER., y Slingerland JM. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(5), 378–397. <https://doi.org/10.3322/caac.21405>
- Pierobon M., y Frankenfeld CL. (2013). Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 137(1), 307–314. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2339-3>
- Pineda E., Ortega-Vélez MI., Preciado-Rodríguez M., Saucedo-Tamayo S., y Caire-Juvera G. (2022). Dietary patterns, cooking methods and breast cancer risk in Mexico: An exploratory case-control study. *Nutrition and health*, 2601060221119260. <https://doi.org/10.1177/02601060221119260>
- Piqueras P., Ballester A., Durá-Gil JV., Martínez-Hervas S., Redón J., y Real JT. (2021). Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: A literature review. *Frontiers in psychology*, 12, 631179. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.631179>
- Pramanick S., Chakraborty D., Bera S., Dutta K., Chaudhuri RN., Chakraborty A. (2020) A case-control study on risk factors of breast cancer among women attending a tertiary care hospital in Kolkata, India. *J Cell Biol Cell Metab*, 7, 020. <http://dx.doi.org/10.24966/CBCM-1943/100020>
- Protani M., Coory M., y Martin JH. (2010). Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 123(3), 627–635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>
- Quiroga-Torres E., Delgado-López V, Ramos-Padilla P. (2022). Valor diagnóstico de indicadores antropométricos para sobrepeso y obesidad. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 72(1), 23-30. <https://doi.org/10.37527/2022.72.1.003>
- Quizán-Plata T., y Ortega-Vélez MI. (2000). Diseño y validación de una herramienta para identificar el riesgo dietario en mujeres adultas de bajo ingreso. [Citado el 28 de septiembre del 2023]. *Nutr. Clin.*, 3(4), 128-135. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/267393785_Diseño_y_validación_de_una_herramienta_para_identificar_riesgo_dietario_en_mujeres_adultas_de_bajo_ingreso

- Rahman MM, Brane AC, Tollefsbol TO. (2019). MicroRNAs and epigenetics strategies to reverse breast cancer. *Cells*, 8(10), 1214. <https://doi.org/10.3390/cells8101214>
- Ramírez-Díaz MDP., Alvarez-Bañuelos MT., Robaina-Castellanos MS., Castro-Enríquez PP., y Guzmán-García RE. (2021). Association of family history and life habits in the development of colorectal cancer: A matched case-control study in Mexico. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8633. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168633>
- Ramírez-Flórez MC., Higuera-Clavijo C., y Colmenares CC. (2019). Supervivencia global de pacientes con cáncer de mama manejadas en la unidad de mastología de un centro de alta complejidad en Colombia. Un seguimiento a 5 años. *Rev Senol Patol Mamar*, 32(2), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2019.04.003>
- Reik W., Dean W., y Walter J. (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5532), 1089–1093. <https://doi.org/10.1126/science.1063443>
- Renahan AG., Tyson M., Egger M., Heller RF., y Zwahlen M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 569–578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Reyes-Barretero DY., Cruz-Castillo AB., Jaimes-Alpízar E., Carmona-Vilchis J., Cabrera-Galeana PA., Sánchez-Flores DP., *et al.* (2016). Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al índice de masa corporal y el porcentaje de grasa en pacientes con cáncer de mama. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.*, 36(3), 10-13. <https://doi.org/10.12873/363reyesbarretero>
- Reynolds P. (2013). Smoking and breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 18(1), 15–23. <https://doi.org/10.1007/s10911-012-9269-x>
- Reynoso-Noverón N. y Torres-Domínguez JA. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 8(1), 9-15. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=283059952003>
- Richards JA., y Brueggemeier RW. (2003). Prostaglandin E2 regulates aromatase activity and expression in human adipose stromal cells via two distinct receptor subtypes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(6), 2810–2816. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021475>
- Rodger EJ., Almomani SN., Ludgate JL., Stockwell PA., Baguley BC., Eccles MR., *et al.* (2021). Comparison of global DNA methylation patterns in human melanoma tissues and their derivative cell lines. *Cancers*, 13(9), 2123. <https://doi.org/10.3390/cancers13092123>
- Rodgers AB., Morgan CP., Leu NA., y Bale TL. (2015). Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(44), 13699–13704. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508347112>
- Rodríguez-Ballesteros DC., García-Moreno-Mutio SL., Jaimes-Santoyo J., Barbosa-Cobos RE., de Montesinos-Sampedro A., y Beltrán-Ramírez O. (2015). Metilación del ADN en Cáncer de Mama. [Citado el 04 de enero del 2024]. *Rev. Hosp. Jua. Mex.*, 82(3-4), 165-168. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68709>

- Rodríguez-Miguel C. (2016). Alteración de los patrones epigenéticos en cáncer de mama humano y experimental por efecto de los lípidos de la dieta y/o de la enfermedad (Tesis Doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona. [Citado el 06 de agosto del 2022]. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10803/385198>
- Rolland Y., Perrin A., Gardette V., Filhol N., y Vellas B. (2012). Screening older people at risk of malnutrition or malnourished using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): a comparison with the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(1), 31–34.
- Romagnolo DF., Daniels KD., Grunwald JT., Ramos SA., Propper CR., y Selmin OI. (2016). Epigenetics of breast cancer: Modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Molecular nutrition & food research*, 60(6), 1310–1329. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201501063>
- Romieu I., Khandpur N., Katsikari A., Biessy C., Torres-Mejía G., Ángeles-Llerenas A., *et al.* (2022). Consumption of industrial processed foods and risk of premenopausal breast cancer among Latin American women: the PRECAMA study. *BMJ nutrition, prevention & health*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000335>
- Rose DP., y Connolly JM. (1999). Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology & therapeutics*, 83(3), 217–244. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(99\)00026-1](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(99)00026-1)
- Ruíz-Carreño P. (2015). Estudio sobre la calidad de vida en mujeres supervivientes al cáncer de mama (Tesis Doctoral). [Citado el 14 de septiembre del 2022]. Universidad de Murcia. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10201/45520>
- Saito Y., Liang G., Egger G., Friedman JM., Chuang JC., Coetzee GA., *et al.* (2006). Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer cell*, 9(6), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.04.020>
- Saldaña-Santiago A. (2019). Calidad de vida de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en remisión en la zona metropolitana de Mérida, Yucatán (Tesis de Maestría). [Citado el 27 de diciembre del 2023]. CINVESTAV. Recuperado a partir de: <https://repositorio.cinvestav.mx/handle/cinvestav/1482>
- Samblas M., Milagro FI., y Martínez A. (2019). DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*, 14(5), 421–444. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297>
- Samouda H. (2021). Commentary: anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: A literature review. *Frontiers in psychology*, 12, 750613. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.750613>
- Sauter ER. (2018). Breast cancer prevention: Current approaches and future directions. *European journal of breast health*, 14(2), 64–71. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3978>
- Schlesinger S., Chan DSM., Vingeliene S., Vieira AR., Abar L., Polemiti E., *et al.* (2017). Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition reviews*, 75(6), 420–441.

- Schley PD., Jijon HB., Robinson LE., y Field CJ. (2005). Mechanisms of omega-3 fatty acid-induced growth inhibition in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast cancer research and treatment*, 92(2), 187–195. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-2415-z>
- Scholz C., Andergassen U., Hepp P., Schindlbeck C., Friedl TW., Harbeck N., *et al.* (2015). Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 151(3), 569–576. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3422-3>
- Schulz W. (2005). Qualified promise: DNA methylation assays for the detection and classification of human cancers. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2005(3), 227–229. <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.227>
- SEER (2023). Cancer stat facts: Female breast cancer. [Citado el 15 de enero del 2024]. Recuperado a partir de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- Shamah-Levy T., Vielma-Orozco E., Heredia-Hernández O., Romero-Martínez M., Mojica-Cuevas J., Cuevas-Nasu L. (2020). Encuesta nacional de salud y nutrición 2018-19: Resultados nacionales. [Citado el 07 de abril del 2022]. Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado a partir de: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
- Shapira N. (2017). The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 26(5), 385–395. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000406>
- Sheng JY., Sharma D., Jerome G., y Santa-Maria CA. (2018). Obese breast cancer patients and survivors: Management considerations. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 32(8), 410–417.
- Sherman B., Wallace R., Bean J., y Schlabaugh L. (1981). Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 52(3), 488–493. <https://doi.org/10.1210/jcem-52-3-488>
- Shi L., y Wu J. (2009). Epigenetic regulation in mammalian preimplantation embryo development. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 7, 59. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-59>
- Simone V., D'Avenia M., Argentiero A., Felici C., Rizzo FM., De Pergola G., *et al.* (2016). Obesity and breast cancer: Molecular interconnections and potential clinical applications. *The oncologist*, 21(4), 404–417. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0351>
- Simpson ER. (2003). Sources of estrogen and their importance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 86(3-5), 225–230. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00360-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00360-1)
- Simpson ER., Clyne C., Rubin G., Boon WC., Robertson K., Britt K., *et al.* (2002). Aromatase--a brief overview. *Annual review of physiology*, 64, 93–127. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.081601.142703>
- Singh P., Kapil U., Shukla N., Deo S., y Dwivedi S. (2011). Association of overweight and obesity with breast cancer in India. *Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*, 36(4), 259–262.

<https://doi.org/10.4103/0970-0218.91326>

- Solin LJ. (2019). Management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Present approaches and future directions. *Current oncology reports*, 21(4), 33. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0777-3>
- Sommer I., Teufer B., Szelag M., Nussbaumer-Streit B., Titscher V., Klerings I., *et al.* (2020). The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 12699. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69498-7>
- SSA (Secretaría de Salud). (2016). Indicadores de sobrepeso y obesidad. [Citado el 28 de junio del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/articulos/indicadores-de-sobrepeso-y-obesidad?idiom=es>
- SSA (Secretaría de Salud). (2020). Boletín epidemiológico. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica sistema único de información. [Citado el 04 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
- SSA (Secretaría de Salud). (2021). Boletín epidemiológico. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica sistema único de información. [Citado el 04 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
- SSA (Secretaría de Salud). (2022). Boletín epidemiológico. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica sistema único de información. [Citado el 04 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
- Stump-Sutliff KA. (12 de junio del 2022). Breast cancer survival rates. WebMD. [Citado el 22 de noviembre del 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-survival-rates>
- Sun YS., Zhao Z., Yang ZN., Xu F., Lu HJ., Zhu ZY., *et al.* (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Suzuki R., Orsini N., Saji S., Key TJ., y Wolk A. (2009). Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *International journal of cancer*, 124(3), 698–712. <https://doi.org/10.1002/ijc.23943>
- Swainson MG., Batterham AM., Tsakirides C., Rutherford ZH., y Hind K. (2017). Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PloS one*, 12(5), e0177175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177175>
- Sweeney C., Blair CK., Anderson KE., Lazovich D., y Folsom AR. (2004). Risk factors for breast cancer in elderly women. *American journal of epidemiology*, 160(9), 868–875. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh276>
- Szczepanek J., Skorupa M., Jarkiewicz-Tretyn J., Cybulski C., y Tretyn A. (2023). Harnessing epigenetics for breast cancer therapy: The role of DNA methylation, histone modifications, and MicroRNA. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7235. <https://doi.org/10.3390/ijms24087235>

- Tan MM., Ho WK., Yoon SY., Mariapun S., Hasan SN., Lee DS., *et al.* (2018). A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PloS one*, 13(9), e0203469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203469>
- Telloni SM. (2017). Tumor staging and grading: A primer. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1606, 1–17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6990-6_1
- Tenorio-Colón KN. (2021). Sobrepeso y obesidad en México: afectaciones a la salud. [Citado el 25 de junio del 2022]. *Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública (CESOP)*, (171). Recuperado a partir de: <https://portalhcd.diputados.gob.mx/PortalWeb/Micrositios/b5da0e52-522c-48f9-b36e-a67f1cfb5e59.pdf>
- Thakur C., Qiu Y., Fu Y., Bi Z., Zhang W., Ji H., *et al.* (2022). Epigenetics and environment in breast cancer: New paradigms for anti-cancer therapies. *Frontiers in oncology*, 12, 971288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.971288>
- Thu KL., Soria-Bretones I., Mak TW., y Cescon DW. (2018). Targeting the cell cycle in breast cancer: towards the next phase. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 17(15), 1871–1885. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1502567>
- Tian T., Fu J., Li D., Liu Y., Sun H., Wang X., *et al.* (2022). Methylation of immune-related genes in peripheral blood leukocytes and breast cancer. *Frontiers in oncology*, 12, 817565. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.817565>
- Toraño EG., García MG., Fernández-Morera JL., Niño-García P., y Fernández AF. (2016). The impact of external factors on the epigenome: In utero and over lifetime. *BioMed research international*, 2016, 2568635. <https://doi.org/10.1155/2016/2568635>
- Torres-Mejía G., Knaul FM., Ortega-Olvera C., Magaña-Valladares L., Uscanga-Sánchez SR., y Lazcano-Ponce E. (2011). Detección temprana y manejo integral del cáncer de mama. Manual dirigido para personal de medicina y enfermería del primer nivel de atención. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Udali S., Guarini P., Moruzzi S., Ruzzenente A., Tammen SA., Guglielmi A., *et al.* (2015). Global DNA methylation and hydroxymethylation differ in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma and relate to survival rate. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(2), 496–504. <https://doi.org/10.1002/hep.27823>
- Unar-Munguía M., Torres-Mejía G., Colchero MA., y González de Cosío T. (2017). Breastfeeding mode and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis. *Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association*, 33(2), 422–434. <https://doi.org/10.1177/0890334416683676>
- Upadhyay A. (2020). Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes & diseases*, 8(5), 655–661. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.09.002>
- van den Brandt PA., Spiegelman D., Yaun SS., Adami HO., Beeson L., Folsom AR., *et al.* (2000). Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*, 152(6), 514–527. <https://doi.org/10.1093/aje/152.6.514>
- van Hoesel AQ., van de Velde CJ., Kuppen PJ., Liefers GJ., Putter H., Sato Y., *et al.* (2012). Hypomethylation of LINE-1 in primary tumor has poor prognosis in young breast cancer

- patients: a retrospective cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 134(3), 1103–1114. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2038-0>
- van Seijen M., Lips EH., Thompson AM., Nik-Zainal S., Futreal A., Hwang ES., *et al.* (2019). Ductal carcinoma in situ: To treat or not to treat, that is the question. *British journal of cancer*, 121(4), 285–292. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0478-6>
- Venkitaraman AR. (2019). How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility?. *DNA repair*, 81, 102668. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>
- Vietri MT., D'Elia G., Benincasa G., Ferraro G., Caliendo G., Nicoletti GF., *et al.* (2021). DNA methylation and breast cancer: A way forward (Review). *International journal of oncology*, 59(5), 98. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5278>
- Vo AT., y Millis RM. (2012). Epigenetics and breast cancers. *Obstetrics and gynecology international*, 2012, 602720. <https://doi.org/10.1155/2012/602720>
- Weigelt B., Geyer FC., y Reis-Filho JS. (2010). Histological types of breast cancer: how special are they?. *Molecular oncology*, 4(3), 192–208. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004>
- Weir CB., y Jan A. (2023). BMI classification percentile and cut off points. [Citado el 18 de septiembre del 2023]. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- Welcsh PL., y King MC. (2001). BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Human molecular genetics*, 10(7), 705–713. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.705>
- Wen HY., y Brogi, E. (2018). Lobular carcinoma in situ. *Surgical pathology clinics*, 11(1), 123–145. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.009>
- Whitelaw NC., y Whitelaw E. (2008). Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease. *Current opinion in genetics & development*, 18(3), 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.07.001>
- WHO Expert Consultation (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet (London, England)*, 363(9403), 157–163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3)
- Wittig R., y Coy JF. (2008). The role of glucose metabolism and glucose-associated signalling in cancer. *Perspectives in medicinal chemistry*, 1, 64–82.
- Włodarczyk M., Jabłonowska-Lietz B., Olejarz W., y Nowicka G. (2018). Anthropometric and dietary factors as predictors of DNA damage in obese women. *Nutrients*, 10(5), 578. <https://doi.org/10.3390/nu10050578>
- Wong JC., O'Neill S., Beck BR., Forwood MR., y Khoo SK. (2021). Comparison of obesity and metabolic syndrome prevalence using fat mass index, body mass index and percentage body fat. *PloS one*, 16(1), e0245436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245436>
- World Health Organization (WHO). (1 de marzo del 2024). Obesity and overweight. [Citado el 21 de marzo del 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wu SG., Yang SP., Zhang WW., Wang J., Lian CL., Chen YX., *et al.* (2020). The longitudinal risk

of mortality between invasive ductal carcinoma and metaplastic breast carcinoma. *Scientific reports*, 10(1), 22070. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79166-5>

Xicola RM., y Llor X. (2012). Defectos de la metilación del ADN en el cáncer colorrectal esporádico y hereditario. *Gastroenterol Hepatol*, 35(7):480-487. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.01.010>

Xiong Z., Li X., Yang L., Wu L., Xie Y., Xu F., *et al.* (2022). Integrative analysis of gene expression and DNA methylation depicting the impact of obesity on breast cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 818082. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.818082>

Ye D., Jiang D., Li Y., Jin M., y Chen K. (2017). The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *International journal of clinical oncology*, 22(4), 749–757. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1106-1>

Yersal O., y Barutca S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 412–424. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>

Zafon C., Gil J., Pérez-González B., y Jordà M. (2019). DNA methylation in thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*, 26(7), R415–R439. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0093>

Zeggar HR., How-Kit A., Daunay A., Bettaieb I., Sahbatou M., Rahal K., *et al.* (2020). Tumor DNA hypomethylation of LINE-1 is associated with low tumor grade of breast cancer in Tunisian patients. *Oncology letters*, 20(2), 1999–2006. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11745>

Zhang CX., Ho SC., Fu JH., Cheng SZ., Chen YM., y Lin FY. (2011). Dietary patterns and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer causes & control: CCC*, 22(1), 115–124. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9681-8>

Zhang X., Zhang W., y Cao, P. (2021). Advances in CpG island methylator phenotype colorectal cancer therapies. *Frontiers in oncology*, 11, 629390. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.629390>

Zierle-Ghosh A., y Jan A. (2023). Physiology, body mass index. [Citado el 12 de enero del 2024]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>

Zoghbi HY., y Beaudet AL. (2016). Epigenetics and human disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(2), a019497. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019497>

Zuo Q., Band S., Kesavadas, M., y Madak Erdogan Z. (2021). Obesity and postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer: Epidemiology and Mechanisms. *Endocrinology*, 162(12), 1-10. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab195>

10. ANEXOS

10.1. Formato de Consentimiento Informado.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO A.C.

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA POR LA PANDEMIA DE COVID-19 Y SU RELACIÓN CON LA SALUD MENTAL, COMPOSICIÓN CORPORAL Y MARCADORES MOLECULARES Y DE INFLAMACIÓN ACTUALES EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

Fecha: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

El Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A.C.) en colaboración con el Centro Estatal de Oncología (CEO) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Hermosillo Sonora, están realizando un estudio que tiene como objetivo estimar retrospectivamente los cambios en el consumo y comportamiento dietario y en la actividad física debidos a la pandemia de COVID-19 en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, respecto a las mujeres que no han padecido cáncer, y evaluar su relación con la salud mental, composición corporal y marcadores moleculares y de inflamación actuales, comparando ambos grupos de participantes. Se ha observado que la pandemia de COVID-19 está causando cambios en el estilo de vida que pueden perjudicar la salud física y mental de la población en general, y más aún en sobrevivientes de cáncer de mama debido a su debilitamiento inmunológico y a su necesidad emocional. Actualmente no hay evidencia suficiente que muestre los cambios en el estilo de vida que la pandemia de COVID-19 ha causado.

La idea es que las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama tengan mejor calidad de vida y un periodo mayor de sobrevivencia. Además, la información obtenida dará la oportunidad de brindar nuevas estrategias, para desarrollar e implementar recomendaciones basadas en evidencia que se traduzcan en acciones y/o en materia de salud pública para la prevención y promoción de salud de las sobrevivientes de cáncer de mama en tiempos de la pandemia de COVID-19.

Si usted decide participar, le pedimos leer este material, para asegurarnos que ha sido informada acerca del propósito que tiene este estudio y cómo se llevará a cabo su participación dentro del mismo. Las regulaciones federales indican que requerimos su autorización para revisar su expediente clínico y firmar su consentimiento informado antes de su participación en este proyecto de investigación. De tal forma que usted conozca el plan de trabajo y los riesgos que podría correr en el transcurso de su participación, y de esta manera decida participar o no participar de una manera libre y notificada. Si usted firma la carta indicará la aceptación y consentimiento de participación y si elige no participar, su negación no implicará ningún perjuicio para usted, y podrá negarse a contestar cualquier pregunta cuando lo considere conveniente, así como contestar en el tiempo que considere pertinente.

Propósito

El motivo de nuestra investigación es mostrar si existen cambios en el consumo y comportamiento dietario y en la actividad física debidos a la pandemia de COVID-19 en

mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, respecto a las mujeres que no han padecido cáncer, y si estos cambios tienen relación con la salud mental, composición corporal y marcadores moleculares y de inflamación actuales, en ambos grupos de participantes. Por tal motivo, agradeceríamos contar con su consentimiento para tomarle algunas medidas corporales y muestra de sangre, así como la realización de encuestas sobre el consumo y comportamiento dietario, su situación sociodemográfica y de salud, su actividad física, y cuestionarios para medir depresión, ansiedad, fatiga, calidad de sueño y de vida.

Criterios de selección

Para llevar a cabo el estudio, se incluirá a mujeres de 25 a 70 años, que hayan finalizado su tratamiento de cáncer de mama después de al menos seis meses y no más de 12 meses al momento del inicio de la pandemia de COVID-19 (Marzo, 2020), mujeres que no han padecido cáncer (grupo de comparación), que cuenten con el consentimiento informado y firmado. Se excluirá las mujeres que tengan enfermedad por COVID-19 o síntomas, que padezcan una enfermedad psiquiátrica seria (ej. desorden bipolar, esquizofrenia), tener otra enfermedad crónica desde el inicio de la pandemia de COVID-19, como infarto al miocardio reciente o angina inestable en los últimos 6 meses, hepatitis crónica, artritis reumatoide, enfermedad/disfunción hepática y diabetes, que consuman productos anti inflamatorios, que se hicieron cirugías para pérdida de peso y aquellas que tengan serias restricciones para hacer actividad física. Estos criterios de exclusión se aplicarán también en el grupo de mujeres que no han padecido cáncer.

Procedimientos

Si usted decide participar, se necesitará disponibilidad de 2 días, un día de visita a su domicilio para hacer encuestas y otro día en las instalaciones del CIAD para tomar muestra de sangre y hacer mediciones antropométricas y de composición corporal. Cada visita podría durar 2 horas máximo. Se llevarán a cabo las siguientes actividades para el estudio:

Se le aplicará un cuestionario sobre su estado sociodemográfico y de salud.

Se realizarán encuestas del consumo y comportamiento dietarios por una sola vez, para conocer los alimentos que consume habitualmente.

Se le aplicará un cuestionario de actividad física.

Se le tomarán medidas de peso corporal, circunferencia de cintura y estatura.

Se estimará la masa grasa corporal, la masa libre de grasa y el contenido total mineral óseo

Se le aplicará un cuestionario psicológico para medir su depresión, ansiedad, fatiga, calidad de sueño y de vida.

Se tomará en una ocasión 16 mL de sangre para el análisis de biomarcadores moleculares e inflamatorios de la enfermedad, si en forma remota quedaran remanentes biológicos, será posible guardarlos.

Si en forma remota quedaran remanentes biológicos, será posible guardarlos durante 5 años en ultra congeladora a -80°C, y serán empleadas bajo la misma línea de investigación de la responsable técnica y los problemas de salud de sus voluntarias.

Todas las mediciones, la toma de sangre y las encuestas se llevarán a cabo en su propia casa o en su caso, en el laboratorio de CIAD por personal calificado, una vez establecida la fecha y la hora en que usted pueda hacerlo, sin ningún costo para usted. Con la información obtenida se podrán desarrollar e implementar nuevas estrategias de prevención para las sobrevivientes de

cáncer de mama y la población en general.

Desventajas y Riesgos

Se requiere su tiempo de 2 días con 2 horas máximo por día y su participación para contestar los cuestionarios y tomar las medidas corporales. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son mínimos, y pudiera presentarse sensación de dolor, mareo o desmayo, aunque regularmente este tipo de situaciones no suceden. Con la realización del DEXA hay una leve exposición a la radiación, que está dentro de los límites normales y de seguridad.

Beneficios

Los beneficios potenciales para las participantes es que obtendrán conocimientos sobre el estilo de vida saludable. Además de la visión de su estado físico y mental, lo cual pudiera ayudarlas a tomar decisiones relacionadas con su estilo de vida. Se entregarán los resultados básicos de glucosa capilar, presión arterial, medidas antropométricas y composición corporal por DEXA.

Confidencialidad y participación

Cualquier información que está en su expediente clínico e información obtenida durante su participación en este estudio es estrictamente confidencial. A usted se le identificará con clave numérica, y su nombre no se utilizará si se reportan o publican los resultados. Usted tiene derecho a abandonar el estudio en el momento que lo desee y puede hacer todas las preguntas que sean necesarias, para poder entender los procedimientos a los que será sometida o comprender cualquier otro tema del proyecto de investigación.

Contactos

Para cualquier aclaración o duda favor de llamar a las responsables del proyecto:

Dra. Graciela Caire Juvera - Tel: (662) 289 24 00, Ext. 300, 395

Mtra. Ma. Socorro Saucedo Tamayo - Tel: (662) 289 24 00, Ext. 317

MC/MSP. Paul Marcel Nindenshuti - Tel: (662) 373 51 72

Dr. Luis Quihui Cota

Presidente del Comité de Ética en Investigación del CIAD

Tel: +52 (662) 289 2400, ext. 325

Autorización

Antes de dar mi consentimiento al firmar esta forma, me han explicado los métodos, los riesgos y los beneficios y mis preguntas han sido contestadas. Mi participación en este estudio es voluntaria. Puedo hacer preguntas en cualquier momento y estoy en libertad de retirarme del estudio si así lo deseo. Esta forma de consentimiento será archivada en un área especialmente asignada para ello, con acceso restringido para el investigador principal o personas autorizadas. Una vez firmada esta carta, no pierdo ninguno de mis derechos legales. Se me entregará una copia de esta carta de consentimiento firmada.

Le agradecemos de antemano su valiosa colaboración.

Nombre de la participante

Firma

1. Nombre del/la testigo

Firma

2. Nombre del/la testigo

Firma

Declaración de la investigadora

He explicado cuidadosamente a la participante la naturaleza del estudio mencionado anteriormente. Por ello certifico que hasta donde yo tengo conocimiento la persona que firma esta forma de consentimiento entiende claramente la naturaleza, demandas, beneficios y riesgos involucrados en su participación y su firma es legalmente válida. No ha existido algún problema médico, barrera con el idioma o la educación que haya afectado la comprensión de la explicación proporcionada.

Nombre de la persona que explicó el estudio

Firma

Nombre de la investigadora principal

Firma

Carretera Gustavo Enrique Astiazarán Rosas No. 46, Colonia La Victoria, CP 83304
Hermosillo, Sonora, México. Tel.: (662) 289 24 00 Ext. 300, 317 y 395