Centro de Investigación En Alimentación y Desarrollo, A.C.

NIVELES SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA D Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN MUJERES HERMOSILLENSES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA

Por:

I.B. María José Mendívil Armenta

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

Hermosillo, Sonora Octubre, 2024

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de María José Mendívil Armenta, 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

M.C. María Isabel Grijalva Haro
Integrante del comité de tesis

M.C. Orlando Tortoledo Ortiz
Integrante del comité de tesis

M.S.P. Ma del Socorro Saucedo Tamayo
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis "Niveles Séricos de 25-Hidroxivitamina D y Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Mujeres Hermosillenses Sobrevivientes de Cáncer de Mama" 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 José Mendívil Armenta, 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.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.
Coordinación de Programas Académicos

CIAD

Dra. Graciela Caire Juvera
Directora General

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo brindado durante el posgrado. Es una experiencia extraordinaria el ser financiado por algo que disfrutas tanto: aprender.

Agradezco al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD) por todas las experiencias y crecimiento que tuve durante todo el posgrado. Gracias por ser una fuente de conocimiento para los que tenemos la dicha de conocerlo.

Agradezco a Dios por poner en mi camino las oportunidades, personas y situaciones que me permitieron llegar hasta aquí. Todo lo puedo en Cristo que me fortalece.

Gracias a la Dra. Caire por recibirme, por guiarme y por hacerme tiempo en su apretada agenda para resolver mis dudas. Gracias por siempre mantener una sonrisa y por mostrar tanta pasión y amor por lo que hace. Mi total admiración hacia ella.

Gracias a la Mtra. Coco por tomarme de la mano desde mis prácticas profesionales en 2021. Gracias por sus consejos, comprensión y confianza. Y una vez en el posgrado, gracias por abrirnos camino desde su experiencia, siendo una gran guía, haciendo nuestro trabajo más fluido y llevadero. La llevo con gran cariño en mi corazón.

Gracias al Mtro. Orlando por su gran apoyo y disposición durante todo el proyecto. Su presencia (y buen pulso) fue crucial para el bienestar de cada una de las participantes. Y, por otro lado, gracias por su guía y apoyo para desarrollar la técnica de laboratorio. Gracias por ser tan paciente conmigo y confiar en mí en este largo proceso, haciéndolo más llevadero.

Gracias a la Mtra. Isabel por sus recomendaciones y consejos para que este proyecto y todo el trabajo que hay detrás de él sea reconocido. Su experiencia fue de gran valor para este trabajo.

Muchas gracias a mis compañeros y equipo de trabajo Kathia, Paul, Ma. Fernanda y Brenda, por recibirme con tanto cariño y darme el trabajo ya encaminado. Cada uno me enseño algo y por ello los admiro. Este trabajo no hubiera sido tan grato sin ustedes.

También agradezco el apoyo de las chicas de servicio y prácticas: Sher, Sofía, Vane y Ceci.

Agradezco profundamente a mi papi, que a pesar de ya no estar físicamente conmigo, sus valores, enseñanzas y amor, permanecen en mi corazón. Gracias a su legado y su arduo trabajo es que hoy disfruto de muchas oportunidades, como el haber estudiado un posgrado. Me llena de orgullo decir

que soy hija de Martín Mendívil. Te amaré por siempre.
Doy gracias a mi mami, por amarme incondicionalmente y permitirme ser lo que yo quisiera ser. Gracias por enseñarme mis límites, sin restringirme o imponerme nada. Tu amor y apoyo incondicional han sido de gran alivio para mi corazón y eso me ha permitido llegar a donde estoy. Te amo.
Gracias a mis abuelitos que me cuidan desde el cielo y que aquí en la tierra fueron como mis segundos papás. Llevo su infinito amor en mi corazón. Fue una bendición tenerlos.
Gracias a mis hermanos. Haber crecido con ustedes es una dicha. Gracias a Myriam por escucharme y comprenderme en mis momentos de crisis, sin juzgarme. Gracias por cuidarme desde pequeña, y seguirlo haciendo, aunque ya sea adulta. A mi hermano Juan, gracias por su apoyo y por haber tomado la responsabilidad de ser el hombre de la familia a pesar de su corta edad. Su respaldo ha sido de gran ayuda para mi crecimiento. Los amo profundamente.
Estoy profundamente agradecida con aquellas personas que, a pesar de no llevar mi sangre, me han dado respaldo y seguridad, sobre todo siendo foránea. Gracias a mi tía Paty, por siempre velar y orar por mí y mis hermanos desde pequeños. Gracias a Armando, por apoyarme de corazón y sin esperar nada a cambio. También, gracias a Dani por ser mi papá adoptivo en Hermosillo, por acudir al rescate y por brindarme consejos. Espero algún día poderles regresar todo el apoyo invaluable que me han dado.
Gracias a mis amigas que hice en el posgrado, que ahora considero familia. Gracias a mi Celenita, por su gran corazón. Encontrarse en la vida con personas como tu es una bendición. Gracias a Anaiza por su cariño, sus ocurrencias y por regañarme cuando lo necesito. Gracias a Dania por su cariño incondicional. Las amo y soy bendecida de tenerlas.
Agradezco a mis amigas que están ahí desde mi infancia: Griselda, por siempre estar al pie del cañón; Esme, por ser incondicional; y Andy, por su cariño. Las amo mucho.
Gracias a cada una de las personas que me brindaron su apoyo en este trayecto llamado vida.
Y, por último, gracias a mí por perseverar y no rendirme a pesar de las adversidades.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a las sobrevivientes de cáncer de mama. Son el verdadero ejemplo de fortaleza y esperanza. Haber conocido a cada una de las participantes y escuchar sus historias se sintió como un apapacho al corazón. Este trabajo es por y para ustedes.

CONTENIDO

APROBACIÓN……..…….2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL…….....……..…….....3
AGRADECIMIENTOS……..……..……....4
DEDICATORIA…….……....5
CONTENIDO…….……....7
LISTA DE FIGURAS…….……9
LISTA DE CUADROS……..……..…….....10
RESUMEN……11
ABSTRACT……..12
1. INTRODUCCIÓN.....13
1.1. Impacto.....14
2. ANTCEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....15
2.1. Vitamina D.....15
2.1.1. Fuentes y Metabolismo.....15
2.1.2. Funciones Fisiológicas.....16
2.1.3. Biomarcadores y Métodos de Determinación.....17
2.1.4. Deficiencia y Recomendaciones.....18
2.2. Cáncer de Mama.....21
2.2.1. Incidencia, Mortalidad y Supervivencia.....21
2.2.2. Factores de Riesgo/Protección.....22
2.3. Calidad de Vida Relacionada con la Salud.....23
2.4. Vitamina D, Calidad de Vida y Cáncer de Mama.....25
3. HIPÓTESIS.....28
4. OBJETIVOS.....29
4.1. Objetivo General.....29
4.2. Objetivos Particulares.....29
5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS.....30
5.1. Diseño del Estudio y Participantes.....30
5.2. Mediciones.....31
5.2.1. Cuestionarios.....31
5.2.1.1. Perfil sociodemográfico y de salud......31
5.2.1.2. Nivel socioeconómico......31
5.2.1.3. Frecuencia de consumo de alimentos.....31
5.2.1.4. Actividad Física.”.....31
5.2.1.5. Calidad de vida.....32
5.2.1.6. Hábitos de exposición solar.....33

CONTENIDO (continuación)

5.2.2. Antropometría y Composición Corporal....34
5.2.3. Determinación de 25OHD....34
5.3. Análisis Estadísticos....35
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN....36
6.1. Características Sociodemográficas, Socioeconómicas y de Salud....36
6.2. Exposición Solar, Suplementación y Determinación de 25OHD....39
6.3. Calidad de Vida Relacionada con la Salud....40
6.4. Asociación de los Niveles Séricos de 25OHD y CVRS....43
7. CONCLUSIONES....46
8. RECOMENDACIONES....47
9. REFERENCIAS....48

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Puntos de corte de importancia clínica para el EORTC QLQ-30…….	33

LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Ventajas y desventajas de técnicas para el análisis de 25OHD……..	18
2	Características sociodemográficas y socioeconómicas de las participantes…..	37
3	Características del cáncer de mama…….....	37
4	Características antropométricas y de salud de las participantes……	38
5 6	Exposición solar, suplementación y determinación de 25OHD en las participantes……..	39
7	Evaluación de la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30…….	41
	Regresión lineal múltiple de la asociación de la CVRS (resumen del puntaje) y los niveles séricos de 25OHD (numérico y por puntos de corte) ……	44

RESUMEN

El cáncer de mama (CaMa) es la neoplasia maligna con mayor incidencia global. Sonora por su parte ocupa el quinto lugar en mortalidad por CaMa en mujeres a nivel nacional. Medir los eventos reportados por los pacientes (PROs), como lo es la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), brinda información importante sobre su percepción acerca de su salud y los efectos del tratamiento, permitiendo implementar abordajes de tratamiento que consideren sus necesidades. Existe un creciente interés en el papel de la vitamina D en el CaMa, ya que el riesgo y la mortalidad por esta neoplasia se han asociado inversamente con los niveles séricos de esta vitamina. Sin embargo, la asociación de la vitamina D con la CVRS ha sido poco investigada en esta población. Este trabajo tuvo como objetivo estimar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y evaluar su asociación con la CVRS autopercibida de mujeres hermosillenses sobrevivientes de CaMa. Se realizó un estudio transversal exploratorio con 30 sobrevivientes de CaMa en vigilancia médica. Se evaluó la CVRS mediante el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer versión 3 (EORTC QLQ-30 V3) que incluye escalas de funcionamiento (físico, de roles, cognitivo, emocional y social), una escala de salud global, síntomas (fatiga, dolor, insomnio, constipación, diarrea, nausea, disnea y pérdida del apetito) y el resumen del puntaje. La 25OHD se determinó mediante HPLC-DAD y la asociación se evaluó mediante regresión lineal múltiple. La edad media de las participantes fue 54.63 ± 8.78 años, casi todas en estado de posmenopausia (90%). El 80% presentó deficiencia de 25OHD (<20 ng/mL) con una media de 16.24 ± 6.02 ng/mL. Respecto a la CVRS, la mayoría presentó buen estado. El 17% tuvo puntuaciones problemáticas para funcionamiento físico y cognitivo y 13% para el emocional. El 17% tuvo puntuaciones problemáticas para dolor. No se encontró asociación significativa entre el resumen del puntaje de CVRS con los niveles séricos de 25OHD como variable continua ($p>0.05$). Asociando por puntos de corte, las mujeres con niveles suficientes tuvieron mejor puntaje que las que presentaron deficiencia ($\beta=9.23$, $p=0.04$); sin embargo, solo 2 personas mostraron valores suficientes. Esto podría indicar que la suficiencia de la vitamina D se puede relacionar con una mayor CVRS, aunque se necesita un mayor tamaño de muestra para poder hacer aseveraciones en este tema.

Palabras clave: cáncer de mama, vitamina D, calidad de vida.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm globally. Sonora ranks fifth in breast cancer mortality among women at the national level. Measuring patient-reported outcomes (PROs) such as health-related quality of life (HRQoL) provides valuable information about how patients perceive their health and treatment effects, allowing for implementing treatment approaches that address their needs. There is a growing interest in the role of vitamin D in BC, as the risk and mortality from this neoplasm have been inversely associated with serum levels of this vitamin. However, the association of vitamin D with health-related quality of life (HRQoL) has been little investigated. Therefore, this study aimed to estimate serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) and evaluate its association with the self-perceived HRQoL of female BC survivors in Hermosillo. An exploratory cross-sectional study was conducted with 30 BC survivors under medical surveillance. HRQoL was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire version 3 (EORTC QLQ-30 V3), which includes functioning scales (physical, role, cognitive, emotional, and social functioning), a global health scale, symptoms (fatigue, pain, insomnia, constipation, diarrhea, nausea, dyspnea and appetite loss), and a summary score. The 25OHD was determined by HPLC-DAD, and the association was evaluated using multiple linear regression. The mean age of participants was 54.63 ± 8.78 years, with almost all being postmenopausal (90%). About 80% of women had 25OHD deficiency (<20 ng/mL), with a mean of 16.24 ± 6.02 ng/mL. Regarding HRQoL, most participants reported good health status. 17% had problematic scores for physical and cognitive functioning and 13% for emotional functioning. Additionally, 17% reported problematic scores for pain. No significant association was found between HRQoL summary scores and 25OHD levels as a continuous variable ($p>0.05$). When using thresholds, those with sufficient vitamin D levels had better scores than those with a deficiency ($\beta=9.23$ $p=0.04$); however, only two participants had sufficient levels. This could indicate that vitamin D sufficiency may be related to a greater HRQoL, although a larger sample size is needed to draw more definitive conclusions.

Keywords: breast cancer, vitamin D, quality of life.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CaMa) es la neoplasia maligna con mayor incidencia globalmente, y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en México y en el mundo (Ferlay *et al.,* 2021). Sonora representa el quinto lugar nacional de mortalidad por dicho cáncer (INEGI, 2023). El control del CaMa es un problema de equidad de género y derechos humanos. Las mujeres tienen un papel central en la sociedad y protegerlas del cáncer de mama también es proteger a sus familias, comunidades y a la economía (OMS, 2023).

Tradicionalmente la calidad de los tratamientos de CaMa se ha medido con base en eventos clínicos, usando morbilidad, recurrencia o mortalidad como métricas. Aunque la relevancia de estos eventos clínicos permanece, no son suficientes para evaluar todos los aspectos que conlleva una enfermedad como lo es el CaMa. Hay un creciente interés en la comunidad científica y profesionales de la salud sobre las secuelas físicas y psicológicas que afectan la calidad de vida de las sobrevivientes (Montagnese *et al.,* 2021). Es por eso, que los eventos reportados por el o la paciente (PROs, por sus siglas en inglés) han ganado relevancia, ya que brindan información importante sobre cómo los pacientes perciben su salud, así como los efectos del tratamiento (Tevis *et al.,* 2018). Un PRO se define como cualquier informe del estado de salud de un paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o cualquier otra persona (FDA, 2006). Uno de los PROs más estudiados es la calidad de vida relacionada con la salud (Tevis *et al.,* 2018). Medir la calidad de vida en términos de salud percibida por el paciente, ha demostrado ser un mejor predictor de morbilidad y mortalidad, que otros indicadores (DeSalvo *et al.,* 2005; CDC, 2018).

Hay un creciente interés del papel de la vitamina D en el CaMa, ya que su deficiencia tiene alta prevalencia entre las sobrevivientes (Voutsadakis, 2021). Además, el riesgo y la mortalidad se han asociado inversamente con los niveles séricos de esta vitamina, en sobrevivientes de CaMa (Kim y Je, 2014; Hossain *et al.,* 2019). Sin embargo, se ha estudiado poco la asociación de la vitamina D con la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) en dicha población.

Distintos estudios observacionales y de intervención en sobrevivientes de CaMa han resaltado la posible asociación de la vitamina D con diferentes marcadores relacionados a la CVRS como depresión, ansiedad y fatiga. Aquellas mujeres con niveles bajos de esta vitamina reportan peor

CVRS auto percibida, con respecto a las sobrevivientes con niveles suficientes (Rastelli *et al.,* 2011; Andersen *et al.,* 2019; Cross *et al.,* 2022; Custódio *et al.,* 2022). Efectos similares se han encontrado con respecto a la vitamina D, depresión y estado de ánimo en otras poblaciones (Lansdowne y Provost, 1998; Jorde *et al.,* 2008).

Las asociaciones antes descritas pueden deberse a distintos mecanismos de la vitamina D sobre la salud mental y musculoesquelética, así como su actividad (Wacker y Holick, 2013). Sin embargo, es posible que se deban a una causalidad inversa debido a que factores como la depresión y la fatiga, se relacionan con una vida sedentaria y por tanto poca exposición solar, lo que ocasionaría niveles séricos disminuidos de dicha vitamina (Havdahl *et al.,* 2019). Se necesitan más estudios para elucidar dicha asociación y por consiguiente determinar si es viable o no la suplementación con vitamina D en sobrevivientes de CaMa para mejorar su calidad de vida.

Por lo anterior, el propósito de esta investigación es evaluar la asociación de los niveles séricos de 25OHD, que es la forma más exacta de medir la vitamina D en el cuerpo, con la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres hermosillenses sobrevivientes de CaMa.

1.1. Impacto

Este estudio resalta la importancia de la calidad de vida de las sobrevivientes de CaMa en el manejo de su enfermedad, así como el posible impacto de abordajes de bajo riesgo para mejorar la CVRS, como el monitoreo, recomendaciones y/o suplementación con vitamina D.

2. ANTCEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1. Vitamina D

2.1.1. Fuentes y Metabolismo

La vitamina D conocida como “la vitamina del sol”, representa a un grupo de secoesteroides liposolubles derivados del colesterol (Herrmann *et al.,* 2017). Sus formas principales son D3 (colecalciferol) y D2 (ergocalciferol) (Herrmann, 2023).

La vitamina D3 que se produce endógenamente en la piel al exponerse al sol, representa la fuente principal de vitamina D. Tanto la forma D3 como la D2, se pueden obtener de los alimentos como pescado graso (salmón, sardinas y atún), aceite de hígado de bacalao y yema de huevo, y en mayor cantidad, en alimentos fortificados y suplementos. La vitamina D proveniente de los alimentos, representa entre el 10% y el 20% del suministro total en condiciones fisiológicas normales (Hossein-Nezhad y Holick, 2013; Herrmann, 2023).

El metabolismo de la vitamina D es un proceso complejo que involucra radiación ultravioleta B (UVB) y reacciones de hidroxilación, tanto en la síntesis como en su catabolismo (Herrmann *et al.,* 2017). Durante la exposición solar, la radiación UVB con longitudes de onda de 290-315 nm, penetra en la piel y es absorbida por proteínas, ADN, ARN y 7-dehidrocolesterol (Wacker y Holick, 2013). Cuando este último, presente en la epidermis, absorbe la radiación UVB, se convierte en previtamina D3. Posteriormente, se isomeriza a vitamina D3, y sale al espacio extracelular. Una vez en el líquido intersticial, se difunde en los capilares de la dermis donde se une a la proteína transportadora de vitamina D (VDBP, por sus siglas en inglés), para su transporte en plasma. Por su parte, la vitamina D obtenida de los alimentos se incorpora a los quilomicrones que se liberan en el sistema linfático y entra a la sangre venosa, donde se une a la VDBP (Hossein-Nezhad y Holick, 2013).

A diferencia de los suplementos dietarios, la formación cutánea de previtamina D3 está regulada. En caso de una exposición prolongada a la radiación UVB, se producen fotoproductos solares

(taquisterol y lumisterol) que son inactivos en el metabolismo del calcio, para prevenir la intoxicación por vitamina D (Hossein-Nezhad y Holick, 2013; Serrano Díaz *et al.,* 2017) La vitamina D (D2 y D3), al ser una vitamina liposoluble, puede ser almacenada en los adipocitos y liberada cuando se requiera (Holick, 2007).

Una vez en circulación, la vitamina D requiere de dos reacciones de hidroxilación para la conversión a su forma biológicamente activa. La primera, ocurre en el hígado por la enzima colecalciferol-25-hidroxilasa, formando así a la 25 hidroxivitamina D (25OHD), también conocida como calcidiol. La segunda hidroxilación, se lleva a cabo en los riñones por acción de la 1α-hidroxilasa, resultando así la 1,25 hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$], también llamada calcitriol, la cual es la forma biológicamente activa (Herrmann *et al.,* 2017). La maquinaria necesaria para convertir el calcidiol a calcitriol, se ha encontrado también en otros tejidos extrarrenales para su uso local (Zehnder *et al.,* 2001). Una vez activa, la vitamina D se une al receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés) presente en múltiples tipos de células y es por esta unión que ejerce sus acciones biológicas como la regulación de entre 200 y 2000 genes directa o indirectamente (Hossein-Nezhad y Holick, 2013; Serrano Díaz *et al.,* 2017). En su forma activa, la vitamina D es considerada una hormona.

2.1.2. Funciones Fisiológicas

En la salud ósea, la vitamina D desempeña un papel fundamental en la homeostasis del calcio y del fosfato en el cuerpo, así como en la mineralización ósea. Ayuda a regular la absorción del calcio y fosfato en el intestino y a conservar el equilibrio entre la formación y resorción ósea, lo que permite mantener huesos saludables y prevenir trastornos óseos. Su deficiencia, causa la mayoría de los casos de raquitismo y osteomalacia en niños y adultos, respectivamente (Holick, 2007; Bouillon *et al.,* 2019). Además, la vitamina D y su receptor son importantes para el desarrollo normal del músculo esquelético y para optimizar la fuerza y el rendimiento muscular (Ceglia, 2009).

La vitamina D juega un papel importante en el fortalecimiento del sistema inmune. Su deficiencia se ha asociado a varias enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple (Bartley, 2010; Jelinek *et al.,* 2015). Entre los mecanismos que utiliza esta vitamina para

regular el sistema inmune, se incluye la inducción de péptidos antimicrobianos, función inmunorreguladora, interacción con factores celulares y virales, así como la inducción de autofagia y apoptosis (Teymoori-Rad *et al.,* 2019). La inmunidad innata mediada por vitamina D, tiene varias vías de control que podrían prevenir posibles daños inflamatorios derivados de una respuesta inmunitaria excesiva (Bartley, 2010). Esto se vio reflejado, por ejemplo, en la severidad de la enfermedad de COVID-19, donde pacientes con niveles bajos de vitamina D tuvieron un peor pronóstico, relacionado con la inflamación ocasionada por la tormenta de citocinas (Khojah *et al.,* 2022).

Los niveles de vitamina D se han asociado negativamente con enfermedades crónicas. Su insuficiencia se asocia con la obesidad y enfermedades metabólicas relacionadas (Nimitphong *et al.,* 2020) como resistencia a la insulina, diabetes mellitus y riesgo cardiovascular (Al-Daghri et al. 2012; Deleskog *et al.,* 2012), por mecanismos que aún no están completamente elucidados. Así mismo, las concentraciones bajas de 25OHD juegan un papel importante en la incidencia, progresión y muerte por varios tipos de cáncer, incluyendo al CaMa (Muñoz y Grant, 2022).

La deficiencia de vitamina D se relaciona también a trastornos mentales, como síntomas depresivos, ansiedad y esquizofrenia (Kerr *et al.,* 2015; Zhu *et al.,* 2020; Cui *et al.,* 2021). Los niveles bajos de esta vitamina aumentan la respuesta inflamatoria, lo que puede relacionarse con episodios de depresión (Tang *et al.,* 2022). Además, la vitamina D interviene en la regulación de ciclos circadianos y el sueño. La desregulación del sistema circadiano aumenta la susceptibilidad a condiciones como el trastorno depresivo mayor (Gominak y Stumpf, 2012; McCarty *et al.,* 2014; Daut y Fonken, 2019).

2.1.3. Biomarcadores y Métodos de Determinación

Como se mencionó con anterioridad, la vitamina D representa un conjunto de metabolitos. A pesar de que la $1,25(OH)_2D$ sea la forma biológicamente activa, tiene una vida media en suero corta (<4h) en comparación con la 25OHD que tiene una vida media de 2-3 semanas en circulación, además su concentración es 1000 veces mayor que la de $1,25(OH)_2D$. Otra razón por la que la 25OHD se considera un mejor biomarcador, es que refleja tanto la producción endógena de

vitamina D, como la ingerida a través de la dieta (Zerwekh, 2008; Serrano Díaz *et al.,* 2017).
Se usan dos tipos de técnicas para evaluar el estado de la vitamina D: los inmunoensayos (IE) y los métodos físicos (MF) que incluyen la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y HPLC acoplado a masas (LC-MS/MS), cada uno con sus respectivas ventajas y desventajas (Tabla 1). Los métodos físicos son más precisos que los inmunoensayos. Por su parte, la cuantificación con HPLC es menos precisa que la que se realiza con LC-MS/MS (Serrano Díaz *et al.,* 2017).

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de técnicas para el análisis de 25OHD.

Técnica	Mecanismo	Ventajas	Desventajas
Inmuno Ensayos	Utilizan anticuerpos dirigidos que reconocen específicamente las formas de 25OHD.	-Reporta menores coeficientes de variación intra e interensayo. -Fácil automatización. -Corto tiempo de respuesta -Equipo fácil de usar. -Disponible a bajo costo.	-No diferencia entre 25OHD2 y 25OHD3. -Sobreestiman niveles de 25OHD en un 10-20%.
Métodos Físicos	Incorporan una columna de separación seguida de un sistema de detección (detector UV o electroquímico). Separan la 25OHD2 y 25OHD3, teniendo en cuenta sus respectivas propiedades químicas.	-Cuantifican tanto la 25OHD2 como la 25OHD3 con alta precisión. -Permiten la medición de diferentes biomarcadores de vitamina D. -Se considera el *gold standard* (LC-MS/MS)	-Método complejo. -Tiempos más largos de respuesta. -Requiere personal altamente calificado. -Mayor costo de equipo.

Es importante y necesario poner énfasis en la estandarización de técnicas de laboratorio para una correcta medición de la vitamina D. El no utilizar técnicas estandarizadas de 25OHD es uno de los principales contribuyentes a la confusión en torno al estado de esta vitamina (Giustina *et al.,* 2020).

2.1.4. Deficiencia y Recomendaciones

La deficiencia de vitamina D es una problemática de carácter mundial. Esto se debe en parte a la

falta de reconocimiento durante mucho tiempo de que el cuerpo requiere consumos de 5 a 10 veces más altos que los recomendados por las agencias de salud. El hecho de que una dosis de alrededor de 100 UI de vitamina D previniera síntomas de raquitismo, llevó a una falsa seguridad de que duplicar la ingestión de esa cantidad cumpliría con los requerimientos (Holick, 2007). La fuente principal de vitamina D tanto en niños como en adultos es la exposición solar, por lo tanto, la mayor causa de deficiencia sería la insuficiente exposición a los rayos solares. Esto es en parte debido al estilo de vida urbanizado con poblaciones cada vez más sedentarias y una vida en interiores (Holick, 2017).

Hay distintos factores que pueden afectar la síntesis endógena y el metabolismo de vitamina D y por tanto causar su deficiencia. Usar protector solar con un factor de protección mayor a 30 reduce la síntesis a más de 95%. Las personas con piel naturalmente más oscura cuentan con elevada cantidad de melanina, la cual es un protector natural en la piel, por lo que necesitan una exposición de 2-5 veces mayor que una persona de piel clara para obtener la misma cantidad de vitamina D. Hay una asociación inversa entre los niveles de 25OHD e índices de masa corporal >30 kg/m^2, por tanto, las personas con obesidad necesitan 2-3 veces más vitamina D, para satisfacer sus necesidades, ya que se diluye en la grasa disminuyendo su disponibilidad. Factores como el padecimiento de síndrome de malabsorción y nefrótico, así como el uso de algunos medicamentos como los anticonvulsivos pueden afectar el metabolismo de vitamina D (Holick *et al.,* 2011).

Otros factores que pueden afectar la producción endógena de vitamina D son la latitud y altitud, la estación, la hora del día, contaminación del aire, el envejecimiento, e incluso la filtración de los rayos UVB a través del vidrio y el plástico, puede disminuir la producción de esta vitamina (Wacker y Holick, 2013; Serrano-Díaz *et al.,* 2017).

Actualmente, no hay un consenso acerca de los puntos de corte de valores séricos de 25OHD. En junio del 2017 se llevó a cabo la Primera Conferencia Internacional sobre Controversias en Vitamina D. Según los resultados de dicha conferencia, valores de 25OHD <12 ng/mL (30 nmol/L) se asocian con un riesgo mayor de raquitismo/osteomalacia, mientras que concentraciones entre 20 y 50 ng/mL (50–125 nmol/L) parecen ser seguras y suficientes en la población general para la salud esquelética (Sempos *et al.,* 2018). Por su parte, la *Endocrine Society* sugiere puntos de corte más específicos considerando como deficientes a los valores <20 ng/mL, insuficientes a valores de 20-29.9 ng/mL y suficientes los niveles >30 ng/mL de 25OHD, debido a sus actividades extraesqueléticas. Sin embargo, según Holick (2023) un rango de 40 a 60 ng/mL sería el óptimo,

debido a que este fue el que probablemente alcanzaron nuestros antepasados cazadores-recolectores mientras estaban expuestos a la luz solar diariamente.

El *Institute of Medicine* (IOM) recomienda una ingesta diaria (IDR) de 600 y 800 unidades internacionales (UI) para adultos de 18-70 años y mayores de 71 años, respectivamente. Sin embargo, la guía de práctica clínica para la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D de la *Endocrine Society* sugiere que son necesarias al menos 1500-2000 UI/d para mantener niveles séricos de 25OHD mayores de 30 ng/mL en poblaciones en riesgo. Para corregir la deficiencia en adultos, la guía de la *Endocrine Society* recomienda tratamiento de 50,000 UI una vez por semana por al menos 8 semanas, o bien, 6,000 UI/d hasta lograr niveles >30 ng/mL, seguido de terapia de mantenimiento de 1,500-2,000 UI. En caso de pacientes con obesidad o síndrome de malabsorción, se recomiendan dosis de al menos 6,000-10,000 UI/d para mantener niveles >30 ng/mL, seguido de una terapia de mantenimiento de 3,000 – 6,000 UI/d. La guía también indica que la exposición solar de brazos y piernas de un adulto durante aproximadamente la mitad del tiempo que le causaría una quemadura solar leve 24 h después, equivale a ingerir aproximadamente 3000 UI de vitamina D al día (Holick *et al.,* 2011).

De acuerdo con Holick (2007), la exposición de brazos y piernas de 5 a 30 minutos (según la hora del día, la estación, la latitud y la pigmentación de la piel) entre las 10 am y las 3 pm dos veces por semana, suele ser suficiente para mantener niveles adecuados de vitamina D.

En México, a pesar de que hay disponibilidad de radiación UVB todo el año, la población no se expone lo suficiente al sol, lo que puede verse reflejado en los niveles séricos de 25OHD. En un estudio secundario de la ENSANUT 2006, se encontró una prevalencia del 30% de valores deficientes e insuficientes de vitamina D en adultos mexicanos (Flores *et al.,* 2011). En otro estudio secundario de la ENSANUT 2012 sobre niveles séricos de 25OHD en mujeres de 20-49 años, se observó que el 37% y 50% tenían niveles deficientes e insuficientes, respectivamente. Con respecto a la región del norte del país el 32% y 56% de las mujeres tuvieron niveles deficientes e insuficientes, respectivamente (Contreras-Manzano *et al.,* 2017). Ambos estudios usaron los puntos de corte de la *Endocrine Society*.

Las estrategias públicas de salud que previenen o corrigen la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, exigen la actualización de los valores nutrimentales de referencia para que sean acordes con los resultados de investigaciones científicas recientes (Bourges *et al.,* 2018).

2.2. Cáncer de Mama

El CaMa es una enfermedad en la cual las células de la mama se replican incontroladamente. Existen distintas clasificaciones del CaMa. Dependiendo del lugar donde se origina los tipos más comunes son el carcinoma ductal y el lobulillar (CDC, 2023; OMS, 2023b). El primero se origina en el epitelio de los conductos para luego diseminarse a otros tejidos mamarios. Este tipo de cáncer representa el 79.7% de los casos en México según un estudio retrospectivo de los tipos de CaMa reportados entre 2005 y 2014. Por otro lado, el carcinoma lobulillar se origina en los lóbulos del tejido glandular de los senos y luego se disemina a otros tejidos cercanos de la mama. El 7.8% de los casos de CaMa en México corresponde a este tipo (Maffuz-Aziz *et al.,* 2017).

El CaMa *in situ* (estadio 0) al invadir tejido mamario circundante se le llama invasivo. Después, puede progresar a los ganglios linfáticos cercanos (metástasis regional) o a otros órganos (metástasis distante). La metástasis generalizada es la causa de muerte por este tipo de cáncer (OMS, 2023b).

2.2.1. Incidencia, Mortalidad y Supervivencia

En el año 2020 el CaMa se convirtió en el cáncer con mayor incidencia en el mundo, representando aproximadamente el 12% de casos nuevos por cáncer, superando al cáncer de pulmón. En mujeres, el 25% de casos nuevos por cáncer fueron los de la mama (Ferlay *et al.,* 2021). Según el GLOBOCAN 2020, el CaMa fue la quinta causa de muerte globalmente por cáncer en ambos sexos y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en 110 países, incluyendo a México. Se estima que en dicho año alrededor de 684,996 mujeres murieron por CaMa en todo el mundo, representando el 15.5% de las muertes por cáncer en mujeres (Ferlay *et al.,* 2021; Sung *et al.,* 2021). Ese mismo año en México, el CaMa fue el cáncer más frecuente (15.3%), dónde el 28.2% de los diagnósticos de cáncer en mujeres fue de este tipo con casi 30 mil casos nuevos y una tasa de incidencia de 40.5 por cada 100 mil mujeres (Ferlay *et al.,* 2021; Piñeros *et al.,* 2022).

En México, donde el CaMa es la primera causa de muerte por tumor maligno en mujeres desde

2006 (Maffuz-Aziz *et al.,* 2016), la tasa de mortalidad por dicho cáncer ha aumentado constantemente de 1980 a 2020, en comparación con otros países de Latinoamérica, donde ha disminuido (Piñeros *et al.,* 2022). En 2021 el 17% de las defunciones en mujeres mexicanas se debió a este tipo de cáncer con una tasa de 18 por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. En ese mismo año, Sonora fue uno de los estados con las tasas más altas de mortalidad por dicho cáncer, con 23.6 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más, superado solamente por Colima y Tamaulipas (INEGI, 2022).

La tasa de incidencia de CaMa en mujeres es menor en países en desarrollo que en los desarrollados (29.7 vs 55.9 en 100 mil mujeres). Sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en países en desarrollo (15 vs 12.8 en 100 mil mujeres) (Sung *et al.,* 2021). Esto se refleja en la probabilidad de supervivencia de CaMa, donde en países como Estados Unidos, la supervivencia relativa global a 5 años es mayor al 90% comparado con 66% y 40% en India y Sudáfrica (American Cancer Society, 2023; OMS, 2023) En México, un estudio en pacientes con CaMa en Jalisco demostró una probabilidad de supervivencia global a 5 años del 78.5% (Dorado-Roncancio *et al.,* 2020) y otro estudio retrospectivo (2005-2014) reportó una probabilidad global del 83.1% (Maffuz-Aziz *et al.,* 2016). Esta diferencia puede ocurrir por la falta de diagnóstico y tratamiento oportuno en países en desarrollo, donde la mayoría de los casos de CaMa se detecta en estadíos avanzados (Unger-Saldaña *et al.,* 2015; Cárdenas-Sánchez *et al.,* 2019).

Particularmente en México, según el estudio de (Maffuz-Aziz *et al.,* 2016) el 52.9% de las pacientes se diagnosticaron en etapas localmente avanzadas y metastásicas. Esto impacta negativamente en el pronóstico de las pacientes, por lo tanto, se requieren mejores estrategias de tamizaje para un diagnóstico oportuno. Por lo anterior, la Secretaría de Salud Sonora invita a la autoexploración mensual a partir de los 20 años, examen clínico anualmente después de los 25 años y la mastografía cada dos años en mujeres entre 40 y 69 años (Salud Sonora, 2021).

2.2.2. Factores de Riesgo/Protección

Debido al incremento constante del número de casos de CaMa en México y en el mundo, se han observado diversos factores de riesgo que se asocian con el padecimiento. Entre ellos se incluyen:

antecedente de familiar con CaMa, tener 40 años o más, menarquia temprana, uso de anticonceptivos hormonales por más de 5 años, primer hijo después de los 30 años o ser nulípara, poca o nula lactancia y menopausia tardía. Entre los factores de riesgo asociados al estilo de vida se encuentra la alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra y/o alta en grasas trans y saturadas, obesidad (principalmente en menopausia), sedentarismo, consumo de alcohol (>15g/día) y tabaquismo (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015; Arceo-Martínez *et al.,* 2021; Kashyap *et al.,* 2022). Estos factores de riesgo se asocian a distintas consecuencias como la presencia de mutaciones genéticas BRCA1/2, exposición prolongada a estrógenos y/o progesterona, falta de diferenciación del tejido mamario, proliferación celular e inflamación (Kashyap *et al.,* 2022).

Los niveles bajos de vitamina D también se han asociado con mayor riesgo de CaMa. Se ha observado que la incidencia de este tipo de cáncer tiene un comportamiento estacional dependiente de la latitud, diagnosticándose con mayor frecuencia en temporadas donde hay menor radiación solar, lo que impacta negativamente los niveles de vitamina D (Oh *et al.,* 2010).

Las alteraciones del ritmo circadiano también se han asociado con la aparición del cáncer (Kiessling *et al.,* 2017). En el estudio de Hansen (2021), las mujeres que trabajaban en turno nocturno al menos la mitad de un año tuvieron una probabilidad mayor de desarrollar CaMa, que aquellas que nunca lo hicieron. Así mismo, aquellas mexicanas que duermen menos de 6 h al día incrementan el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer con respecto a las que duermen 8-9 h diarias, siendo 1.86 veces mayor en lo que respecta al cáncer de mama (Shen *et al.,* 2019). Además, la vitamina D interviene en la regulación del ritmo circadiano, por lo que es importante mantener niveles adecuados de dicha vitamina, para prevenir alteraciones circadianas (McCarty *et al.,* 2014).

Como es de esperarse, los factores de protección serían lo opuesto a los de riesgo: embarazo antes de los 30, lactancia materna, menopausia temprana, actividad física frecuente, dieta rica en frutas y verduras, niveles suficientes de vitamina D y bajo o nulo consumo de alcohol y uso de tabaco.

2.3. Calidad de Vida Relacionada con la Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones y enfermedades”. A pesar

de esto, la salud se ha medido tradicionalmente desde una perspectiva de déficit, utilizando medidas de morbilidad o mortalidad. Por su parte, los avances médicos han conducido a tratamientos más eficaces contra enfermedades, reduciendo así la mortalidad. Por esto, era de esperarse que quienes miden los resultados de salud se interesaran por evaluar la salud no solo en términos de salvar vidas, sino también de mejorar el bienestar y calidad de vida de los y las pacientes (CDC, 2018). Por lo anterior, los eventos reportados por el paciente (PROs, por sus siglas en inglés) han ganado relevancia, ya que brindan información importante sobre como los pacientes perciben su salud y los efectos del tratamiento (Tevis *et al.,* 2018). Un PRO se define como cualquier informe del estado de salud de un o una paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del mismo por parte de un médico o cualquier otra persona (FDA, 2006). Uno de los PROs más estudiados es la calidad de vida relacionada con la salud (Tevis *et al.,* 2018).

La calidad de vida es un concepto multidimensional que generalmente incluye percepciones subjetivas de los aspectos positivos y negativos de la vida. Es amplio y subjetivo en lugar de específico y objetivo (CDC, 2000). No existe una definición uniforme de calidad de vida, sin embargo, la OMS la define como "la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones". Es un concepto importante en la transformación de un modelo centrado en la enfermedad, a uno centrado en el o la paciente (Lemus *et al.,* 2014).

En la práctica médica se suelen usar indistintamente los términos de calidad de vida, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y salud (Karimi y Brazier, 2016). La CVRS se refiere a los aspectos de la calidad de vida general que afectan la salud, cuyas dimensiones fundamentales son el funcionamiento físico, psicológico, cognitivo y social. En el funcionamiento físico se incluye el deterioro de funciones, síntomas y dolor causados por la enfermedad y/o su tratamiento. El aspecto psicológico hace hincapié en distintos factores emocionales como ansiedad, depresión y felicidad. El campo cognitivo revisa aspectos como la memoria, atención y la alerta. Por último, en lo social se incluyen aspectos como el aislamiento y la autoestima (Lizán-Tudela, 2009). La CDC (2000) define a la CVRS como "la salud física y mental percibida de un individuo o grupo a lo largo del tiempo".

La necesidad de evaluar la CVRS ha llevado a la elaboración de varios instrumentos para su medición. Existen cuestionarios generales usados para la población en general e instrumentos específicos que abordan la CVRS en una afección en concreto o una población en específico. Entre

los instrumentos más utilizados encontramos a la SF-36 (Short Form-36) en los generales (Ware y Sherbourne, 1992), que evalúa aspectos físicos y mentales y es aplicable tanto en adultos sanos, así como en personas con diversas enfermedades. Con respecto a padecimientos específicos como el cáncer, se utilizan cuestionarios como el de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-30, por sus siglas en inglés) (Aaronson *et al.,* 1993), diseñado con aspectos específicos del cáncer para medir el impacto de distintos tratamientos como la cirugía, quimioterapia y radioterapia, independientemente del tipo y estadío del cáncer.

Medir la CVRS puede proporcionar nuevos conocimientos valiosos sobre su relación con los factores de riesgo en distintas enfermedades. El análisis de los datos de CVRS puede identificar subgrupos con una mala salud percibida para orientar las intervenciones, con el fin de mejorar su situación y evitar consecuencias más graves. Al interpretar y difundir estos datos, se pueden identificar las necesidades de políticas y legislación de salud, asignar recursos en función de las necesidades no satisfechas, desarrollar planes estratégicos y monitorear la efectividad de las intervenciones comunitarias (Lemus *et al.,* 2014; CDC, 2018). Además, medir la calidad de vida en términos de salud percibida por el paciente, ha demostrado ser un mejor predictor de morbilidad y mortalidad que otros indicadores objetivos (DeSalvo *et al.,* 2005; CDC, 2018).

2.4. Vitamina D, Calidad de Vida y Cáncer de Mama

La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en pacientes con cáncer de mama (Voutsadakis, 2021). Esto concuerda con los patrones estacionales de incidencia de este cáncer, ya que se diagnostica con mayor frecuencia en primavera, cuando hay mayor deficiencia de esta vitamina (Oh *et al.,* 2010). Se ha visto que las sobrevivientes de CaMa reducen su tiempo de actividad física casi un 50% un año después del diagnóstico, lo que puede traducirse en parte a un menor tiempo en exteriores (Littman *et al.,* 2010). Además, durante el tratamiento de quimioterapia y/o radiación y hasta un año después, se suele recomendar a las pacientes evitar la exposición solar debido a la fotosensibilidad que generan dichos medicamentos, lo que disminuye aún más los niveles de esta vitamina (breastcancer.org, 2023). En un estudio de Kok *et al.,* (2019) se observó en las pacientes

con CaMa una disminución de los niveles séricos de 25OHD inmediatamente después del tratamiento con quimioterapia, en comparación con el grupo control donde los niveles permanecieron estables.

Los niveles de vitamina D se han asociado inversamente al riesgo y mortalidad por CaMa en diversos estudios observacionales tanto en México como en el mundo (Fedirko *et al.,* 2012; Kim y Je, 2014; Hossain *et al.,* 2019; Abdulqadir *et al.,* 2023). También, los niveles séricos de esta vitamina se relacionan con una mejor supervivencia global en sobrevivientes de esta neoplasia maligna (Yao *et al.,* 2017). En un estudio de cohorte hospitalario, se encontró que aquellas pacientes con CaMa y niveles basales bajos de vitamina D tenían tumores de mayor tamaño, un mayor número de ganglios linfáticos positivos y diagnóstico en etapas más avanzadas. En dicho estudio, tras el seguimiento se encontró asociación de la deficiencia de vitamina D con mayor riesgo de metástasis ósea (Mohamed *et al.,* 2023). Además, se ha visto que en modelos animales la vitamina D puede reducir la enfermedad de hígado graso no alcohólico inducido por tamoxifeno, el cual es una terapia hormonal para el CaMa de tipo hormonal (Wu *et al.,* 2024).

En comparación con la basta evidencia sobre los niveles séricos de vitamina D y su relación con el riesgo y mortalidad, poco se ha estudiado la asociación de los niveles de dicha vitamina con la CVRS en sobrevivientes de CaMa. Debido al aumento de la incidencia de CaMa, también se incrementa el número de sobrevivientes, cuya duración de sobrevivencia se ha alargado gracias a programas de detección temprana y tratamientos optimizados, sin embargo, prevalecen algunos síntomas que merman su calidad de vida durante la sobrevivencia (Shabangu *et al.,* 2023). Las sobrevivientes de CaMa en su mayoría experimentan mayores niveles de depresión, ansiedad, estrés y fatiga en comparación con la población sana. Esto puede deberse a síntomas del cáncer, efectos secundarios del tratamiento y el miedo de recurrencia, lo que afecta en gran medida su CVRS (Montagnese *et al.,* 2021). Los distintos tratamientos del CaMa tienen múltiples efectos secundarios como náuseas y vómito, fatiga, problemas de memoria y atención, linfedema, pérdida ósea, riesgo de infecciones y dolor (CancerCare, 2017) Se necesita mayor investigación para el abordaje de nuevas intervenciones que puedan mitigar estos efectos en las sobrevivientes de CaMa.

Algunos estudios observacionales y de intervención recientes en sobrevivientes de CaMa, han resaltado el potencial de la vitamina D en la optimización de la CVRS. En un análisis en una población de supervivencia temprana (2-3 años) se observó que tanto los niveles séricos no deficientes de vitamina D, así como la suplementación de esta vitamina, están asociados con una

mejor calidad de vida autoinformada en las sobrevivientes (Andersen *et al.,* 2019). En otro estudio longitudinal, los niveles bajos de vitamina D tuvieron un efecto negativo en los niveles de ansiedad, sin embargo, no se encontró asociación con fatiga relacionada al cáncer (Custódio *et al.,* 2022). Cross *et al.,* (2022) en su estudio longitudinal encontraron que en comparación con las mujeres con niveles suficientes de 25OHD (>30 ng/mL) al momento del diagnóstico, aquellas con deficiencia (<20 ng/mL) tenían una CVRS significativamente más baja. Estas asociaciones pueden deberse al rol de la vitamina D sobre la salud mental y musculoesquelética, así como su actividad antiinflamatoria, descritos previamente.

Los inhibidores de aromatasa (IA) son un tipo de terapia de bloqueo hormonal común en sobrevivientes de CaMa de tipo estrógeno o progesterona positivo que, a pesar de aumentar la sobrevivencia, conllevan efectos secundarios como inflamación, pérdida de densidad mineral ósea, dolor en las articulaciones, entre otros (Christensen-Holz, 2023). Debido al rol de la vitamina D en los mecanismos descritos relacionados a estos síntomas, es de vital importancia su estudio en esta población.

Por otro lado, los niveles séricos bajos de vitamina D podrían ser una consecuencia de la falta de exposición solar debida a una vida sedentaria relacionada con la fatiga. Además, el estado de esta vitamina y la fatiga se asocian con una amplia variedad de características en común relacionadas al estilo de vida, lo que podría causar confusión al hacer asociaciones (Havdahl *et al.,* 2019b). Para descartar o aceptar dicha asociación reversa, es necesaria la realización de estudios clínicos controlados bien diseñados, usando suplementación con vitamina D.

Es preciso señalar que la recomendación dietaria actual (400 UI diarias) es muy baja para incrementar los niveles de vitamina D a valores mayores de 30 ng/mL en sobrevivientes de CaMa (Crew *et al.,* 2009). Se necesitan estudios clínicos adicionales con suplementación de vitamina D en dicha población para determinar la cantidad que las mujeres deben tomar para mejorar los niveles de 25OHD en sangre cuando tienen deficiencia durante y después del tratamiento del cáncer.

El mantenimiento de la calidad de vida e independencia, la capacidad para realizar actividades normales, así como problemas de fatiga, ansiedad y depresión, son aspectos importantes para las sobrevivientes con CaMa (Hollen *et al.,* 2015). Por tanto, es preciso abordar esta problemática y orientar intervenciones para mejorar su situación.

3. HIPÓTESIS

Los niveles séricos de 25OHD se asocian positivamente con la calidad de vida relacionada con la salud autopercibida de mujeres hermosillenses sobrevivientes de cáncer de mama.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Estimar los niveles séricos de 25OHD y evaluar su asociación con la calidad de vida relacionada con la salud autopercibida de mujeres hermosillenses sobrevivientes de cáncer de mama.

4.2. Objetivos Particulares.

En las sobrevivientes de cáncer de mama:

- Cuantificar las concentraciones séricas de 25OHD.
- Estimar la proporción de deficiencia e insuficiencia de vitamina D.
- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud autopercibida.
- Evaluar la asociación de los niveles séricos de 25OHD con la calidad de vida relacionada con la salud autopercibida.

5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

5.1. Diseño del Estudio y Participantes

Este estudio exploratorio (n=30) tuvo un diseño de tipo transversal analítico. Se realizó en la Coordinación de Nutrición del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD), en Hermosillo, Sonora. El presente estudio contó con la aprobación del comité de ética: CEI/015-2/2022. Cabe señalar que forma parte de una línea de investigación de la Coordinación de Nutricion con otros objetivos que se suman al presente estudio.

La población de estudio consistió en mujeres sobrevivientes de CaMa de 25 a 75 años, residentes de Hermosillo, Sonora, que hubieran terminado su tratamiento oncológico hospitalario (cirugía, quimioterapia, radioterapia y/o terapia con anticuerpos) a un tiempo no menor a 6 meses, ni mayor a 3 años al momento del reclutamiento. Se excluyó a las mujeres que presentaron comorbilidades que pudieran afectar el metabolismo de la vitamina D como diabetes avanzada, enfermedad renal o hepática crónica y/o trastornos tiroideos descontrolados. También se excluyó a aquellas mujeres que hubieran tenido metástasis y/o que hubieran padecido otro tipo de cáncer. Tampoco pudieron participar quienes tenían alguna prótesis que pudiera afectar la absorciometría dual de rayos X (DXA), así como quienes tuvieran serias restricciones físicas para caminar y/o subir escaleras.

Se contactó e invitó a participar a las mujeres que cumplieron con los criterios de selección descritos que provienen tanto de instituciones públicas, así como privadas. El reclutamiento se agilizó a partir de la revisión de expedientes del Centro Estatal de Oncología (CEO) y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) de Hermosillo, así como invitación a través de redes de difusión (redes sociales, radio y televisión). A las sobrevivientes seleccionadas que accedieron a participar se les solicitó la firma de un consentimiento informado.

5.2. Mediciones

5.2.1. Cuestionarios

Se realizó una serie de cuestionarios a las participantes para medir algunas variables de ajuste como antropométricas, sociodemográficas, socioeconómicas, entre otras, así como su calidad de vida. Los cuestionarios fueron administrados por personal capacitado del equipo de investigación ya sea mediante visita domiciliaria o en el CIAD.

5.2.1.1. Perfil sociodemográfico y de salud. Se aplicó el cuestionario sociodemográfico y de salud (Díaz-López, 2016) que incluye variables como la edad, ocupación y estado civil, también se obtuvo información de antecedentes familiares, uso de medicamentos, historia familiar de cáncer, historial reproductivo, entre otros.

5.2.1.2. Nivel socioeconómico. Se usó el cuestionario para estimar el nivel socioeconómico (AMAI, 2022) que incluye características socioeconómicas como el grado de estudios de la persona que sostiene el hogar, ingresos y características de vivienda.

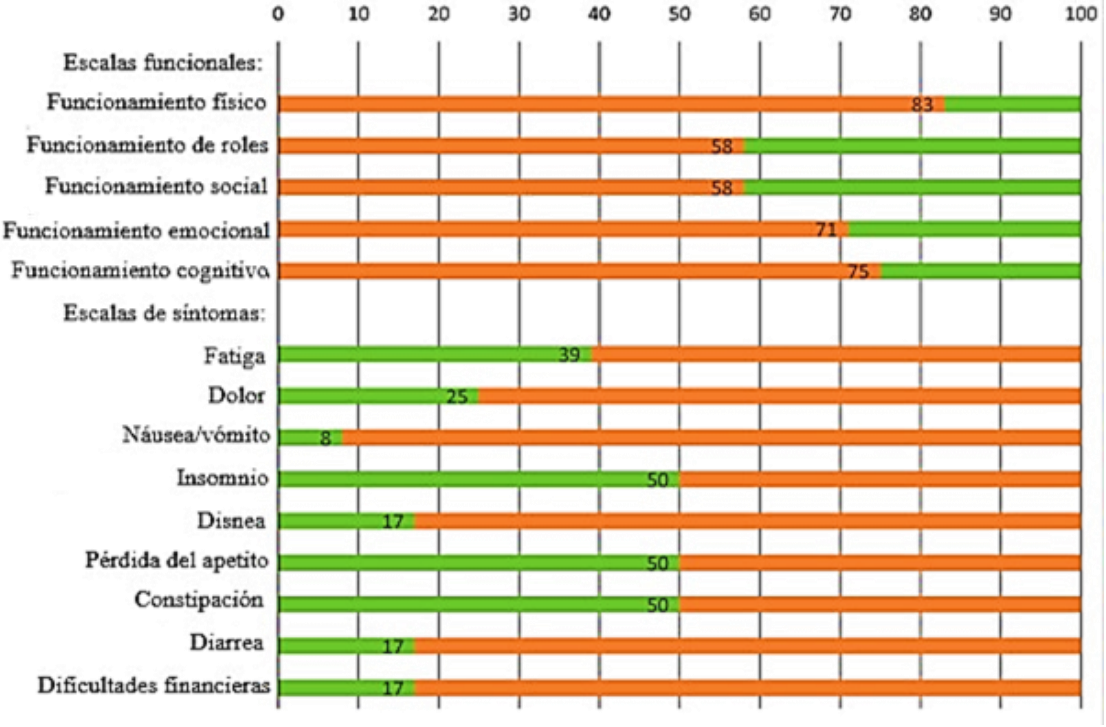
5.2.1.3. Frecuencia de consumo de alimentos. Se utilizó el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) donde se indagó acerca del consumo de suplementos de vitaminas y minerales. El cuestionario fue validado por Quizán-Plata y Ortega-Vélez (2000) y modificado para la población de mujeres con CaMa.

5.2.1.4. Actividad Física. La actividad física (AF) se evaluó usando el cuestionario GSLTAPQ (Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Querionnaire) (Godin, 2011) el cual evalúa la AF

durante un periodo de una semana con preguntas como: “Durante la semana ¿Cuántos días realiza [actividad recreativa] durante al menos 15 min?” o “¿Cuánto tiempo pasa sentada por día?”.

5.2.1.5. Calidad de vida. Se utilizó el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer versión 3 (EORTC QLQ-30 V3, por sus siglas en inglés) que cuenta con 30 reactivos (Aaronson *et al.,* 1993). Este cuestionario se constituye de una escala de calidad de vida global, cinco escalas funcionales (funcionamiento de roles, físico, emocional, cognitivo y social) y nueve escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras). El cuestionario se aplica con base en la última semana y se utiliza un formato de respuesta de 4 opciones (para nada, un poco, bastante, mucho). Las puntuaciones se transformaron linealmente del 0 al 100. Una puntuación de escala alta representa un nivel de respuesta más alto. Es decir, una puntuación alta para el estado de calidad de vida representa una calidad de vida alta, pero una puntuación alta para una escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología. Su confiabilidad reportada en calidad de vida es de 0.89 (Fayers *et al.,* 2001). Para la interpretación de los puntajes de cada escala se clasificó “con problemas/sin problemas” según los puntos de corte de importancia clínica (Figura 1) establecidos por Giesinger *et al.,* (2020). Para el análisis de asociación se usó el resumen de los puntajes, que se calcula como la media de los 13 puntajes de cada escala (excluyendo la calidad de vida global y dificultades financieras), una puntuación mayor indica una mejor calidad de vida (Husson *et al*., 2020).

Figura 1. Puntos de corte de importancia clínica para el EORTC QLQ-30 (Giesinger *et al.,* 2020)



Los puntos de corte de importancia clínica se muestran dentro de las barras. Las puntuaciones de los pacientes en el rango naranja de la barra (es decir, por debajo del punto de corte para las escalas de funcionamiento o por encima del punto de corte para las escalas de síntomas) indican problemas o síntomas clínicamente importantes.

5.2.1.6. Hábitos de exposición solar. Para evaluar la exposición solar de las participantes se utilizó un cuestionario desarrollado y validado por Humayun *et al.,* 2012: cuestionario para la medición de exposición solar a largo plazo (LT SEM-Q, por sus siglas en inglés), adaptado para la población de estudio. El instrumento consta de 6 ítems que investigan el tiempo y el nivel de exposición a la luz solar durante los meses de clima "caluroso" (abril-octubre) y los meses de clima "frío" (noviembre- marzo) en un lapso de entre 9:00 am y 4:00 pm. El nivel de exposición solar se evaluó mediante la asignación de diferentes proporciones (que oscilan entre 0 y 1) según el fototipo de piel y hábitos de protección solar (es decir, uso de cremas de protección solar, % de cuerpo expuesto y uso de la sombra de árboles, edificios y otros). La puntuación final se generó al multiplicar el tiempo (minutos) pasados bajo el sol por las proporciones de los diferentes dominios en las dos temporadas. Además, se les preguntó a las participantes la frecuencia con la que se expusieron al sol en la playa el último verano, así como si tuvieron alguna restricción médica de exposición solar en el último año.

5.2.2. Antropometría y Composición Corporal

Las mediciones antropométricas y de composición corporal se realizaron por personal capacitado en el CIAD en la Coordinación de Nutrición. Para las mediciones antropométricas, se midieron el peso y talla de acuerdo con lo descrito por (Lohman *et al.,* 1988). El peso se midió con una balanza electrónica (AND FG-150K con 0.05 kg de precisión), sin portar objetos que pudieran afectar la medición como zapatos, joyería u otros. Para la talla se usó un estadiómetro (Seca, con máxima de 230 cm y divisiones de 1 mm). La participante debía estar de pie, sin zapatos, con talones juntos y puntas de los pies ligeramente separadas. Se alineó la cabeza según el plano de Frankfort. Se solicitó a la participante que inhale profundo y la lectura se tomó durante la exhalación. Con las lecturas de peso y talla se calculó el IMC, utilizando el peso en kilogramos dividido por la talla en metros cuadrados.

Con respecto a la composición corporal, la medición de la densidad mineral ósea (DMO) y el porcentaje de grasa, se realizaron mediante DXA (DXS Hologic. DQR 4500. Waltham, MA).

5.2.3. Determinación de 25OHD

El proceso descrito a continuación se realizó en las instalaciones de la Coordinación de Nutrición en el CIAD. Para la cuantificación de 25OHD se tomó una muestra de sangre venosa de todas los participantes del estudio, la cual se recolectó en tubos con gel separador. En todo el proceso se evitó la exposición a la luz y la oxidación de la muestra. Se centrifugaron las muestras a 2,500 rpm por 20 min a 4°C para la separación del suero sanguíneo. Las muestras séricas se recolectaron en microtubos ambar de 2 mL, seguido se sometieron a un flujo de nitrógeno gaseoso para desplazar el oxígeno y prevenir la oxidación del analito. Las muestras se congelaron a -70°C hasta su análisis posterior. Para determinación de 25OHD se usó la metodología de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de arreglo de diodos (DAD) descrita por Turpeinen *et al.,* (2003) con ajustes para este trabajo. Se tomaron 400 µL de suero y se añadieron 50 µL de α-tocoferol como estándar interno. Para la separación de fases se añadió la cantidad equivalente de

metanol:isopropanol (80:20) a la muestra y se centrifugó a 14,000 rpm por 20 min a 4°C. Posteriormente se realizó la extracción lipídica con cuatro lavados de hexano, centrifugando con las condiciones mencionadas y recuperando el sobrenadante en cada lavado. El recuperado se llevó a sequedad con nitrógeno y se reconstituyó en 100 µL de un estándar de colecalciferol en etanol absoluto, enriqueciendo así la muestra para facilitar su análisis y repetibilidad al momento de integrar. Se inyectaron 20 µL del reconstituido en un HPLC Agilent Technologies 1260 equipado con un detector de arreglos de diodos y una columna Microsorb 100-3 C18 S100 x 4.6 mm, Netherlands. Se usó metanol 100% como fase móvil, a un flujo de 0.45 mL/min. La concentración de 25OHD se cuantificó por diferencia entre la muestra enriquecida y el estándar de colecalciferol (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) a una longitud de onda de 265 nm. Todas las extracciones e inyecciones se hicieron por duplicado. Para verificar la linealidad del equipo, se elaboró una curva de calibración, obteniendo un coeficiente de determinación de r^2=1. Para determinar la concentración mínima detectable (MD), se llevaron a cabo diluciones que oscilaron entre 0 y 30 ng/dL, lo que resultó en un MD de 3.75 ng/mL.

Para clasificar los valores de 25OHD, se utilizaron los puntos de corte establecidos por la *Endocrine Society*. Se clasificó como deficiencia el dato con valores <20 ng/mL, como insuficiencia concentraciones entre 20 y 29.99 ng/mL, y como suficiencia valores >30 ng/mL (Holick *et al.,* 2011).

5.3. Análisis Estadísticos

Se realizó estadística descriptiva de los datos expresada en medias, desviación estándar e intervalo de confianza para variables continuas que cumplieron con el criterio de normalidad, los datos no normales se expresaron en medianas e intervalos intercuartilares. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje.

Para la asociación de los niveles séricos de 25OHD con los distintos marcadores de calidad de vida se empleó un análisis de regresión lineal múltiple. La variable respuesta fue el resumen de los puntajes de calidad de vida y la variable independiente las concentraciones de 25OHD. Se tomaron en cuenta variables de ajuste como las sociodemográficas, tiempo desde el término de tratamiento, composición corporal, entre otras.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 657 expedientes de mujeres sobrevivientes de CaMa provenientes del CEO e ISSSTE. Se excluyeron aquellas mujeres que: terminaron su tratamiento hospitalario hace más de 3 años o menos de 6 meses (217), con reincidencia, metástasis o CaMa bilateral (101), no tenían diagnóstico de CaMa (70), fallecidas (39), no eran residentes de Hermosillo (25), continuaban en tratamiento (10), eran mayores de 75 años (9), eran hombres (4), entre otras (enfermedades que afectan el metabolismo de la vitamina D y restricciones físicas/mentales) (33). Además, se excluyeron 61 expedientes de probables voluntarias, ya que no se contó con el permiso de contactarlas por ser de otras instituciones. El total de candidatas consistió en 89 mujeres, de las cuales 29 negaron su participación o no dieron respuesta, 24 no fueron localizables, 4 tuvieron su última densitometría hace menos de 6 meses. Accedieron a participar 35 mujeres provenientes de las instituciones de salud y 7 mujeres captadas a través de redes sociales y de difusión, con un total de 42 participantes. De estas, se descartaron 12 participantes, ya que su muestra sanguínea no se tomó en condiciones óptimas para conservar la 25OHD. Con una muestra de 30 participantes se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación.

6.1. Características Sociodemográficas, Socioeconómicas y de Salud

En el Cuadro 2 se muestran las características sociodemográficas y socioeconómicas de las participantes. La edad promedio fue 54.63 ± 8.78 años, la mayoría en estado de posmenopausia (90%). En mayor proporción eran casadas o en unión libre (47%), de bajo (43%) o medio (40%) nivel socioeconómico y el 83% de ellas tenía dos hijos o más.

Con respecto al CaMa, en el Cuadro 3 se observa que el 56% se encontró en etapa clínica II o más, la mayoría recibió quimioterapia (73%), radioterapia (80%) y terapia hormonal (83%). El tiempo medio desde que terminaron su tratamiento hasta el momento de la medición fue de 18.70 ± 8.82 meses.

Cuadro 2. Características sociodemográficas y socioeconómicas de las participantes

CARACTERÍSTICA	n=30 n (%)
Edad, años*	54.63 ± 8.78
Edad agrupada	
<50 años	9 (30)
≥50 años	21 (70)
Estado de menopausia	
Premenopausia	3 (10)
Posmenopausia	27 (90)
Estado civil	
Soltera	8 (26)
Casada/unión libre	14 (47)
Divorciada/viuda	8 (26)
Nivel socioeconómico	
Bajo	13 (43)
Medio	12 (40)
Alto	5 (17)
Ocupación	
Ama de casa/jubilada	13 (43)
Empleada	17 (57)

Abreviación: n. frecuencia. * Expresado en media ± desviación estándar|

Cuadro 3. Características del cáncer de mama

CARACTERÍSTICA	n=30 n (%)
Etapa clínica del cáncer	
Sin especificar	2 (7)
I	11 (37)
IIA	8 (26)
≥IIB	9 (30)
Tratamiento para el cáncer	
Quimioterapia	22 (73)
Radioterapia	24 (80)
Terapia Hormonal	25 (83)
Tipo de cirugía	
Conservadora	14 (47)
Radical	11 (37)
Cirugía no especificada	4 (13)
Sin cirugía	1 (3)
Tiempo desde término de tratamiento	
Meses*	18.7 ± 8.82
< 1 año	8 (27)
≥ 1 año	22 (73)

Abreviación: n. frecuencia. * Expresado en media ± desviación estándar|

En el Cuadro 4 se muestran las características antropométricas, donde la mayoría de las participantes tenía obesidad (77%) según el porcentaje de grasa, y con sobrepeso (40%) y obesidad (37%) según su IMC. Con respecto a la actividad física, la mayoría mostraron un comportamiento sedentario (70%). Poco menos de la mitad de ellas presentaba osteopenia en el cuello del fémur derecho (40%) y en columna (43%). El 13% presentó osteoporosis en columna.

Cuadro 4. Características antropométricas y de salud de las participantes

CARACTERÍSTICA	n=30 n (%)
% de grasa*	43.31±3.94
Obesidad (%G ≥40)	23 (77)
IMC, kg/m^{2*}	28.64 ± 4.68
IMC agrupado	
Normal (<25)	7 (23)
Sobrepeso (25-30)	12 (40)
Obesidad (>30)	11 (37)
Actividad física	
Sedentaria	21 (70)
Moderada	4 (13)
Activa	5(17)
Comorbilidades	
Hipertensión	13 (43)
Diabetes	11 (37)
DMO fémur derecho	
Normal	17 (57)
Osteopenia	12 (40)
Osteoporosis	1 (3)
DMO columna	
Normal	13 (43)
Osteopenia	13 (43)
Osteoporosis	4 (13)

Abreviación: n. frecuencia. * Expresado en media ± desviación estándar|

Se encontraron prevalencias similares a lo reportado en mujeres de la población mexicana para sobrepeso y obesidad (Campos-Nonato *et al.*, 2023; García-Perez *et al.,* 2021) y para osteopenia y osteoporosis en mujeres mayores de 40 o en estado de postmenopausia (Rosales-Aujang *et al.,* 2014; Mendoza-Romo *et al.,* 2003). La prevalencia de diabetes en sobrevivientes de cáncer de mama mexicanas fue cercana, aunque 5% mayor, a lo reportado por el IMSS en Ciudad de México (Ruiz-Betancourt *et al.,* 2021).

6.2. Exposición Solar, Suplementación y Determinación de 25OHD

Los resultados del cuestionario de hábitos de exposición solar, así como la determinación de 25OHD se muestran en el Cuadro 5. Ajustando el tiempo de exposición solar de las participantes por fototipo de piel, % de piel expuesta, protector solar entre otros dominios, se encontró que la mediana de tiempo de exposición efectivo para la síntesis de vitamina D es apenas de 8.82 (4.11-22.46) minutos por semana. La mayoría de las participantes (70%) presentó menos de 15 min/sem de exposición efectiva (tiempo ajustado por fototipo de piel, tipo de vestimenta, uso de protector solar y de sombra). Además, la mitad de ellas (53%) tuvo indicaciones médicas de no exponerse al sol el último año, sin embargo, solo un tercio de las participantes tomaban algún suplemento de vitamina D, sumado a la alta prevalencia de obesidad y sedentarismo. Todo esto supone un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (Cucalón-Arenal *et al.,* 2019), concordando con los valores obtenidos en la determinación de 25OHD, donde la mayoría (80%) presentó deficiencia con una media de 16.24 ± 6.02 ng/mL, con valor mínimo y máximo de 6.64 ng/mL y 33.01 ng/mL, respectivamente.

Cuadro 5. Exposición solar, suplementación y determinación de 25OHD en las participantes.

CARACTERÍSTICA		n=30 n (%)
Exposición solar min/semana*, mediana (RIQ)		8.82 (4.11-22.46)
≤15 min/semana*, n (%)		21 (70)
>15 min/semana*, n (%)		9 (30)
Indicación de no exposición solar		
	SI	16 (53)
	NO	14 (47)
Suplementación con vitamina D		
	SI	10 (30)
	NO	20 (70)
Concentración ng/mL, media±DE		16.24 (6.02)
	Mínimo	6.64
	Máximo	33.01
Puntos de corte 25OHD, ng/mL		
	Deficiencia (<20)	24 (80)
	Insuficiencia (20-29.99)	4 (13)
	Suficiencia (≥30)	2 (7)

*Ajustado por fototipo de piel, % de piel expuesta, uso de protector solar y uso de sombra de sombrilla/arboles/edificios. Abreviación: RIQ. Rango Intercuartil, DE. Desviación Estándar.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en las mujeres de este estudio es poco más del doble de lo encontrado en la Ensanut Continua 2022, con una prevalencia de 37.7% y una mediana de 22.00 ng/mL en mujeres mexicanas de 12-49 años (De la Cruz-Góngora *et al.,* 2023).

Una prevalencia similar a la de este estudio se encontró en otro estudio en sobrevivientes de cáncer de mama en Aguascalientes, donde el 75% de las pacientes tenía valores deficientes de 25OHD, frente al 25% de deficiencia en los controles (González-Fisher *et al.,* 2016). Existe una mayor prevalencia de deficiencia en sobrevivientes de CaMa mexicanas, comparando con un meta-análisis mundial realizado por Voutsadakis (2021) donde la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 45.28%.

A pesar de que Sonora es un estado donde hay disponibilidad solar todo el año, las personas no se exponen lo suficientemente al sol. Esto puede deberse en parte a las temperaturas extremas, por lo que las personas pasan más tiempo en interiores. En especial las sobrevivientes de CaMa, ya que muchas afirmaron evitar el sol o el calor debido a molestias en el seno intervenido con RT.

Cuando se indagó acerca de la suplementación con vitamina D, las dosis fueron desde 200-700 UI/d. Los hallazgos de una intervención por un año en sobrevivientes de CaMa señalan que la dosis de suplementación protocolaria de 400 UI/d resulta poco efectiva para corregir la deficiencia de vitamina D (Crew *et al.,* 2009). Para poblaciones de adultos en riesgo de deficiencia, la guía de la *Endocrine Society* sugiere que son necesarias al menos 1500-2000 UI/d para mantener niveles séricos suficientes de 25OHD. En caso de deficiencia de esta vitamina, la guía recomienda una suplementación de 6000 UI/d hasta que se logren valores suficientes (Holick *et al.,* 2011). Es imprescindible que los médicos oncólogos consideren la importancia de vigilar los niveles de esta vitamina en sus pacientes para así poder implementar abordajes que garanticen niveles adecuados.

6.3. Calidad de Vida Relacionada con la Salud

En el Cuadro 6 se presentan los resultados de la evaluación de la CVRS mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. La mediana de la escala de calidad de vida global fue de 83.3 (75.0- 91.6). La mayoría de las participantes se encontró sin problemas en las escalas funcionales, sin embargo, el 17% presentó problemas en funcionamiento físico y cognitivo, y el 13% en funcionamiento

emocional. En las escalas de síntomas el 17% presentó problemas con respecto al dolor, y el 7% con respecto al insomnio, constipación y diarrea. El resumen del puntaje promedio fue de 92.02 ± 5.46. En general, las participantes de este estudio presentan un buen estado de CVRS.

Cuadro 6. Evaluación de la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30.

Escala	**Mediana (IQR) (n=30)**	**n (%)** Con problemas [4]	**n (%)** Sin problemas [4]
Salud/Calidad de Vida Global [1]	83.3 (75.0-91.6)		
Escalas funcionales [1]			
Funcionamiento físico	93.3 (86.6-100)	5 (17)	25 (83)
Funcionamiento de roles	100 (100-100)	0 (0)	30 (100)
Funcionamiento emocional	83.3 (75.0-91.7)	4 (13)	26 (87)
Funcionamiento cognitivo	83.3 (83.3-100)	5 (17)	25 (83)
Funcionamiento social	100 (100-100)	0 (0)	30 (100)
Escalas de síntomas [2]			
Fatiga	11.1 (0.0-22.2)	0 (0)	30 (100)
Dolor	0.0 (0-16.6)	5 (17)	25 (83)
Insomnio	0.0 (0-33.3)	2 (7)	28 (93)
Disnea	0.0 (0.0-0.0)	1 (3)	29 (97)
Náusea y vómito	0.0 (0.0-0.0)	0 (0)	30 (100)
Pérdida del apetito	0.0 (0.0-0.0)	0 (0)	30 (100)
Constipación	0.0 (0.0-33.3)	2 (7)	28 (93)
Diarrea	0.0 (0.0-0.0)	2 (7)	28 (93)
Dificultades financieras	0.0 (0.0-0.0)	5 (17)	25 (83)
Resumen del puntaje [3]	92.02 ± 5.46		

Abreviación: IQR. Intervalo intercuartilar.
[1] Para las escalas funcionales, las puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento.
[2] Para las escalas de síntomas, las puntuaciones más altas indican un peor funcionamiento.
[3] Calculado como la media de todas las escalas (a excepción de la global y de dificultades financieras). Expresado en media ± desviación estándar.
[4] Para la clasificación "con problemas/sin problemas" se utilizaron los puntos de corte de importancia clínica para cada escala, establecidos por Giesinger *et al*., (2020).

Comparado con un estudio observacional en mujeres sonorenses sobrevivientes de CaMa con menos de 5 años desde la cirugía, las participantes del presente estudio tuvieron puntajes ligeramente mayores en funcionamiento físico, de roles y sociales, pero similares en funcionamiento emocional y cognitivo a lo reportado por Álvarez-Pardo *et al.,* (2022) en la Universidad de Sonora. Con respecto a los síntomas, las participantes del estudio actual presentan

menor sintomatología que lo reportado en dicha universidad. Esto puede deberse a que, a pesar de que los criterios de selección de ambos estudios son similares, el estudio por Álvarez-Pardo y et.al.incluyó a participantes con CaMa metastásico. Dichas participantes pudieron haber contribuido a peores puntajes en las diferentes escalas de dicho estudio, donde se reporta un puntaje promedio de la escala de calidad de vida global de 51.87 ± 28.97. Imran y colaboradores (2019) reportan tendencias similares, donde en escalas globales y funcionales se obtuvieron puntajes altos y los síntomas que más se manifestaron fue el insomnio y la fatiga.

Muy pocos artículos abordan la CVRS en sobrevivientes de CaMa no metastásico que hayan acabado su tratamiento, uno de ellos es el de Miret *et al.,* (2023) donde se establecen valores de referencia del EORTC QLQ-C30 al diagnóstico y dos años después de más de mil mujeres sobrevivientes de CaMa no metastásico. En este estudio al seguimiento de los 2 años se encontró una media de 84.7 ± 14.6 en el puntaje del resumen de calidad de vida, siendo menor de lo encontrado en el presente estudio. De la misma manera, en los puntajes de cada escala por separado se encontraron mejores puntuaciones en la población del presente estudio, es decir, mayores puntajes en las escalas funcionales y menores en la sintomatología. Esto puede deberse en parte a que, en el estudio actual la mayoría de las participantes (66%) tenían más de dos años desde el diagnóstico, con un máximo de 4 años, por tanto, un mayor transcurso del tiempo pudo contribuir a la percepción de una mejor calidad de vida. Además, el estudio de Miret y *et al.,* fue realizado en población española, donde los factores culturales pudieron intervenir en los resultados.

En otro estudio realizado por Ahn *et al*., (2007), los autores encontraron que las características demográficas como la edad, el tiempo desde la cirugía y la comorbilidad se asociaron con la CVRS. En dicho estudio, al contrario de lo que se esperaría, una edad más temprana se asoció con un peor funcionamiento emocional, funcionamiento social y perspectivas de futuro, similar a lo encontrado por Álvarez-Pardo *et al.,* (2022) en población sonorense. Una tendencia similar se encontró en este estudio, donde las mujeres menores de 50 años tuvieron un menor puntaje de funcionamiento emocional, en comparación con las mayores de 50 años (mediana 83.33 vs 91.67). Los autores mencionan que esto puede deberse a que a una edad más temprana las mujeres reciben un tratamiento más agresivo, y tienden a experimentar un mayor shock psicológico o poseen menos estrategias o recursos de afrontamiento, ya sea psicológicos o económicos (Ahn *et al.,* 2007).

Entre otros factores personales, se ha reportado que el número de hijos impacta la calidad de vida de las sobrevivientes de CaMa. En un estudio realizado en Nuevo León se encontró que las

sobrevivientes con hijos tenían mayor pérdida de cabello, pero mejor percepción de imagen corporal que las que no tenían hijos (Enríquez-Reyna y Vargas-Flores, 2018). Por otro lado, Zolfaghary *et al.,* (2023) encontraron que por cada aumento en un hijo disminuía significativamente la calidad de vida global de las sobrevivientes de CaMa (Zolfaghary *et al.,* 2023). Esta asociación tanto positiva como negativa puede ser contradictoria ya que, los hijos forman parte importante en una red de apoyo y son fuente de motivación y fortaleza ante situaciones adversas (Enríquez-Reyna y Vargas-Flores, 2018), pero también impactan de manera protagónica en las preocupaciones a futuro de una madre (Zolfaghary *et al.,* 2023).

6.4. Asociación de los niveles séricos de 25OHD y CVRS

En el Cuadro 7 se reportan los coeficientes de asociación crudos y ajustados entre los niveles séricos de 25OHD (numérico, por puntos de corte y dicotomizado) y la CVRS (resumen del puntaje). El coeficiente β se ajustó por número de hijos, estado de menopausia (pre/post) y el tiempo transcurrido desde el término del tratamiento hospitalario (menor/mayor de 1 año). Con respecto a las concentraciones de 25OHD como variable numérica continua, la asociación cruda fue de 0.07 [-0.28-0.42 IC95%] y aumentó a 0.17 [-0.21-0.56 IC95%] al ajustar, sin embargo, en ningún caso fue significativa. Una tendencia similar se encontró en la asociación con la 25OHD categorizada, donde el coeficiente β aumentó al ajustarse por las variables mencionadas, sin encontrar una asociación significativa. Solo en el caso de niveles suficientes de 25OHD (≥30 ng/mL) se encontró significancia estadística, donde las sobrevivientes con niveles suficientes obtuvieron 9.23 puntos [0.19-18.28 IC95%] más en el resumen del puntaje de CVRS, con respecto a las que tenían niveles deficientes. Sin embargo, solo 2 participantes tuvieron niveles suficientes, por lo que esta asociación carece de rigor.

Cuadro 7. Regresión lineal múltiple de la asociación de la CVRS (resumen del puntaje) y los niveles séricos de 25OHD (numérico y por puntos de corte).

Variable	β crudo [IC95%]	Valor de *p*	β ajustado* [IC95%]	Valor de *p*
[25OHD] ng/mL (numérica)	0.07 [-0.28-0.42]	0.69	0.17 [-0.21-0.56]	0.36
Deficiencia (<20 ng/mL)	Ref		Ref	
Insuficiencia (20-29.9ng/mL)	1.15 [-4.96-7.26]	0.70	2.03 [-3.97-8.04]	0.49
Suficiencia (≥30 ng/mL)	4.66 [-3.66-12.99]	0.26	9.23 [0.19-18.28]	**0.04**
Deficiencia (<20ng/mL)	Ref		Ref	
No deficiencia (≥20 ng/mL)	2.32 [-2.79-7.44]	0.36	3.95 [-1.56-9.47]	0.15

*Ajustado por número de hijos, estado de menopausia (pre/post), tiempo desde el término del tratamiento (menor/mayor de 1 año)

Husson *et al*., (2020) en un estudio con casi 7,000 pacientes diagnosticados con distintos tipos de cánceres, reportaron un riesgo 23% menor de mortalidad por toda causa por cada aumento en 10 puntos del resumen del puntaje. Sería de gran relevancia si niveles suficientes de vitamina D aumentaran casi 10 puntos este puntaje, como se muestra en la Tabla 7. Sin embargo, por el tamaño de muestra no es posible hacer tal afirmación. Es preciso señalar que en dicho estudio no se pudo incluir al CaMa.

Como se mencionó en secciones anteriores, son pocos los estudios que abordan la asociación de la calidad de vida con los niveles de 25OHD en sobrevivientes de cáncer de mama. Uno de ellos es el estudio de Cross *et al*., (2022), donde se mide dicha asociación al diagnóstico y un año después en más de 500 participantes. En dicho estudio, aunque midiendo la calidad de vida con distintos instrumentos al del EORTC QLQ-C30, se encontró que aquellas sobrevivientes con niveles deficientes de 25OHD tenían un riesgo mayor de tener menores niveles de salud física, mental, estrés percibido, depresión y fatiga en comparación con las mujeres que tenían niveles suficientes al diagnóstico. En el seguimiento a un año la asociación persistió para la fatiga y depresión. En otro estudio (Andersen *et al.,* 2019) en mujeres en sobrevivencia temprana, se encontró que aquellas sobrevivientes de CaMa que se suplementaban con vitamina D tuvieron mayor puntaje para funcionalidad física, de roles, social y emocional con respecto a las que no se suplementaban. Además, al seguimiento de 6 meses, también tuvieron mayor puntaje con respecto a salud en general y vitalidad. Cabe resaltar que en estos dos estudios mencionados se usó el cuestionario SF-

36 para evaluar la calidad de vida.

Dentro de los ensayos clínicos doble ciego, encontramos el de Rastelli *et al*., (2011) donde se midió el impacto de la suplementación con altas dosis de vitamina D (50,000 UI / semana) sobre síntomas musculoesqueléticos inducidos por inhibidores de aromatasa en sobrevivientes de CaMa no metastásico. En dicho ensayo se encontró que aquellas sobrevivientes en el grupo de intervención tenían menor sintomatología que las del grupo placebo, a los dos meses de intervención. Esta diferencia fue más notoria en el grupo de sobrevivientes que tenían valores deficientes al inicio del ensayo. También reportaron que la DMO del grupo placebo disminuyó a los 6 meses, en comparación con el grupo de intervención donde la DMO permaneció constante.

Prieto-Alhambra *et al.*, (2011) en su estudio cohorte prospectivo proponen un punto de corte de 40 ng/mL de 25OHD para observar una disminución en síntomas inducidos por inhibidores de aromatasa, como la artralgia. En nuestro estudio la concentración sérica máxima de 25OHD fue de 33 ng/mL y solo fue mayor a 30 ng/mL en dos participantes. Esto puede explicar en parte la ausencia de asociación en este estudio, ya que una mejoría significativa en calidad de vida no pudiera encontrarse sino arriba del umbral de 40 ng/mL de 25OHD sérico, tomando en cuenta que el 83% de las participantes estaba bajo tratamiento con inhibidores de aromatasa.

Se necesita mayor investigación del potencial papel de la vitamina D sobre el mejoramiento de calidad de vida en sobrevivientes de CaMa. Es importante que todos los médicos relacionados con pacientes oncólogicos vigilen más de cerca esta vitamina y propongan abordajes eficientes para alcanzar niveles óptimos para la salud y bienestar de sus pacientes.

7. CONCLUSIONES

Las sobrevivientes de CaMa de este estudio tuvieron una buena CVRS en general. Por otro lado, la mayoría presentó deficiencia de vitamina D y sus hábitos de exposición solar no fueron suficientes para garantizar niveles adecuados. La asociación de los niveles de 25OHD con la CVRS no fue significativa, sin embargo, se encontró una tendencia positiva. Se necesita mayor investigación para esclarecer el potencial de la vitamina D en la CVRS de sobrevivientes de cáncer de mama.

8. RECOMENDACIONES

Debido a la naturaleza subjetiva de la variable “calidad de vida”, esta puede afectarse por numerosos factores personales, por lo cual es de suma importancia contar con un tamaño de muestra grande y así poder ajustar por múltiples variables. También, el aumentar el número de muestra para contar con suficientes observaciones en cada categoría de los niveles de vitamina D, permitirá hacer comparaciones robustas.

Se recomienda realizar el cuestionario con respecto a la calidad de vida en un ambiente discreto, donde la persona que responde sienta la confianza de expresarse. La presencia de familiares o conocidos puede afectar la manera de responder. Así mismo, en caso de que distintas personas apliquen el cuestionario, se recomienda estandarizar la manera de preguntar o de explicar las preguntas para evitar el error sistemático. Adicionalmente, es relevante indagar mejor la dosis de vitamina D consumida en caso de suplementación.

9. REFERENCIAS

Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., Haes J. C. J. M. de Kaasa, S., Klee M., Osoba D., Razavi D., Rofe P. B., Schraub, S., Sneeuw K., Sullivan M. y Takeda F. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. Journal of the National Cancer Institute. 85(5): 365–376.

Abdulqadir M. O., Kamal N. M. y Rahman H. S. 2023. View of Low vitamin D level increases women's breast cancer risks, Sulaimaniyah, Iraq: A case-control study. Celular and Molecular Biology. 69(14): 186–190.

Ahn S. H., Park B. W., Noh D. Y., Nam S. J., Lee E. S., Lee M. K., Kim S. H., Lee K. M., Park S. M. y Yun Y. H. 2007. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. Annals of Oncology. 18(1): 173–182.

Al-Daghri N. M., Alkharfy K. M., Al-Othman A., El-Kholie E., Moharram O., Alokail M. S., Al-Saleh Y., Sabico S., Kumar S. y Chrousos G. P. 2012. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: An 18-month prospective interventional study. Cardiovascular Diabetology. 11(85): 1–7.

Alvarez-Pardo S., Romero-Pérez E.M., Camberos-Castañeda N., de Paz, J.A., Horta-Gim M.A., González-Bernal J.J., Mielgo-Ayuso J., Simón-Vicente L., Fernández-Solana J. y González-Santos J. 2022. Quality of Life in Breast Cancer Survivors in Relation to Age, Type of Surgery and Length of Time since First Treatment. International Journal of Environmental Research and Public Health 19(23): 16229.

AMAI, 2022. Cuestionario para la aplicación de la regla AMAI 2022 y tabla de clasificación. México: Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión. Recuperado de: https://www.amai.org/descargas/CUESTIONARIO_AMAI_2022.pdf.

American Cancer Society, 2023. Survival rates for breast cancer. EE. UU.: American Cancer Society. Recuperado de: https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html.

Andersen M. R., Sweet E., Hager S., Gaul M., Dowd F. y Standish L. J. 2019. Effects of Vitamin D Use on Health-Related Quality of Life of Breast Cancer Patients in Early Survivorship. Integrative Cancer Therapies. 18: 1–12.

Arceo-Martínez M. T., López-Meza J. E., Ochoa-Zarzosa A. y Palomera-Sanchez, Z. 2021. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. Gaceta Mexicana de Oncología. 20(3): 101–110.

Bartley J. 2010. Vitamin D: Emerging roles in infection and immunity. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 8(12): 1359–1369.

Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J. H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C. F., Lazaretti-Castro M., Giustina A. y Bilezikian J. 2019. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocrine Reviews.

40(4): 1109–1151.

Bourges H., Flores M., Solomons N., Eggersdorfer M. y Gallagher C. 2018. La vitamina D, nutrimento clave para la salud humana, y su estado general en la población mexicana. Salud Publica de Mexico. 60(4): 375–376.

Breastcancer.org. 2023. Breast cancer treatment side effects: Skin sensitivity. Pensilvania, EE. UU.: Breastcancer.org. Recuperado de: https://www.breastcancer.org/treatment-side-effects/skin-sensitivity.

Campos-Nonato I., Galván-Valencia Ó., Hernández-Barrera L., Oviedo-Solís C. y Barquera S. 2023. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. Salud Pública de México 65:.s238-s247.

CancerCare, 2017. Confrontando los efectos secundarios del tratamiento de cáncer del seno. Nueva York, EE. UU: CancerCare. Recuperado de: https://www.cancercare.org/publications/121-confrontando_los_efectos_secundarios_del_tratamiento_de_cancer_del_seno.

Cárdenas-Sánchez J., Erazo Valle-Solís A. A., Arce-Salinas C., Bargalló-Rocha J. E., Bautista-Piña V., Cervantes-Sánchez G., Flores-Balcázar C. H., Lluch-Hernández A., Maffuz-Aziz A., Pérez-Sánchez V. M., Poitevin-Chacón A., Salas-González E., Torrecillas-Torres L. y Valero-Castillo V. 2019. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Gaceta Mexicana de Oncologia. 18(3): 141–231.

CDC, 2000. Measuring Healthy Days Population Assessment of Health-Related Quality of Life. Atlanta, Georgia, EE.UU.: Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado de: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6406.

CDC, 2018. Health related quality of life (HRQOL): HRQOL concepts. EE. UU: Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado de: https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm.

CDC, 2023. What is breast cancer? EE. UU: Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado de: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm.

Ceglia L. 2009. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. Current Opininion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 12(6): 628–633.

Christensen-Holz S. 2023. Aromatase Inhibitor Musculoskeletal Syndrome and Bone Loss: a Review of the Current Literature. Current Oncology Reports. 25(7): 825-831.

Contreras-Manzano A., Villalpando S. y Robledo-Pérez R. 2017. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. Salud Publica de Mexico. 59(5): 518–525.

Crew K. D., Shane E., Cremers S., McMahon D. J., Irani D. y Hershman D. L. 2009. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 27(13): 2151–2156.

Cross T., George A., Attwood K., Zhang Y., O'Connor T. L., Barone N., Hulme K., Ambrosone C. B., Yao S. y Hong C. C. 2022. Associations between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Health-Related Quality-of-Life Measures in Patients with Breast Cancer: A Longitudinal Study. Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention 31(12): 2126–2135.

Cucalón-Arenal J.M., Blay-Cortes G., Zumeta-Fustero J. y Blay-Cortes V. 2019. Actualización en

el tratamiento con colecalciferol en la hipovitaminosis D desde atención primaria. Medicina General y de Familia. 8(2):5.

Cui X., McGrath J. J., Burne T. H. J. y Eyles D. W. 2021. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. Molecular Psychiatry. 26(7): 2708–2720.

Custódio I. D. D., Nunes F. S. M., Lima M. T. M., de Carvalho K. P., Alves D. S., Chiaretto J. F., Canto P. P. L., Paiva C. E. y de Paiva-Maia Y. C. 2022. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer-related fatigue: associations and effects on depression, anxiety, functional capacity and health-related quality of Life in breast cancer survivors during adjuvant endocrine therapy. BMC Cancer. 22(860): 1–20.

Daut R. A. y Fonken L. K. 2019. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. Frontiers in Neuroendocrinology. 54: 100746.

Deleskog A., Hilding A., Brismar K., Hamsten A., Efendic S. y Östenson C. G. 2012. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. Diabetologia. 55(6): 1668–1678.

DeSalvo K. B., Bloser N., Reynolds K., He J. y Muntner P. 2005. Mortality prediction with a single general self-rated health question. Journal of General Internal Medicine. 12(3): 267–275.

De la Cruz-Góngora V., García-Guerra A., Shamah-Levy T., Villalpando S., Valdez-Echeverría R. y Mejía-Rodríguez F. 2023. Estado de micronutrimentos en niños, niñas y mujeres mexicanas: análisis de la Ensanut Continua 2022. Salud Pública de México. 65(supl I): s231-s237.

Díaz-López K. J. 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, Hermosillo, Sonora, México.

Dorado-Roncancio E. F., Vázquez-Nares J. J., Hernández-Garibay C. A. y García-González I. J., 2020. Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. Ginecología y Obstetricia de México. 88(5): 312–320.

Enríquez-Reyna M.C. y Vargas Flores M.A. 2018. Factores personales que afectan la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama del noreste de México: Personal factors that affect quality of life of women with breast cancer from the northeast of Mexico. Hispanic health care international. *16*(2): 70-75.

Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K., Groenvold M., Curran D. y Bottomley A. 2001. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatmenr of Cancer.

FDA. 2006. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and Quality of Life Outcomes. 4(1):79.

Fedirko V., Torres-Mejía G., Ortega-Olvera C., Biessy C., Angeles-Llerenas A., Lazcano-Ponce E., Saldaña-Quiroz V. A. y Romieu I. 2012. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: Results of a large population-based case-control study in Mexican women. Cancer Causes and Control. 23(7): 1149–1162.

Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D. M., Piñeros M., Znaor A. y Bray, F. 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer. 149(4): 778–789.

Flores M., María L., Romero S., Macías N., Lozada A., Díaz E. y Barquera S. 2011. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. 1st ed. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública.

García-Pérez H. y Viera Lárraga A.G. 2021. Obesidad general y abdominal en mujeres de Hermosillo: prevalencia y factores de riesgo. Región y sociedad. 33: e1463.

Giesinger J.M., Loth F.L., Aaronson N.K., Arraras J.I., Caocci G., Efficace F., Groenvold M., van Leeuwen M., Petersen M.A., Ramage J. y Tomaszewski, K.A. 2020. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. Journal of clinical epidemiology. 118: 1-8.

Giustina A., Adler R. A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B., Ebeling P. R., Feldman, D., Formenti A. M., Lazaretti-Castro M., Marcocci C., Rizzoli R., Sempos C. T. y Bilezikian J. P. 2020. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. In: Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Springer. 89–116.

Godin G. 2011. The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. The Health & Fitness Journal of Canada. 4(1): 18–22.

Gominak S. C. y Stumpf W. E. 2012. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. Medical Hypotheses. 79(2): 132–135.

González-Fisher R.F., Pérez-Jaime S., Buz K., Sotelo-Félix E., Álvarez Ordorica O., González Riestra H.J. y Rolon Padilla A. 2016. Prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con cáncer de mama que viven en latitudes 21-22º Norte. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 8(4): 127-133.

Hansen J. 2001. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. Epidemiology. 12(1): 74–77.

Havdahl A., Mitchell R., Paternoster L. y Davey-Smith G. 2019. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. Scientific Reports. 9(1): 2880.

Herrmann M. 2023. Assessing vitamin metabolism - four decades of experience. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 61(5): 880-894.

Herrmann M., Farrell C. J. L., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N. y Cavalier E., 2017. Assessment of Vitamin D status - A changing landscape. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 55(1): 3–26.

Holick M. F. 2007. Medical Progress Vitamin D Deficiency. The New England Jornal of Medicine. 357: 266–81.

Holick M. F. 2017. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 18(2): 153–165.

Holick M. F. 2023. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. Nutrients. 15(3):

593.

Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H. y Weaver, C. M. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 96(7): 1911–1930.

Hollen P. J., Msaouel P. y Gralla R. J. 2015. Determining issues of importance for the evaluation of quality of life and patient-reported outcomes in breast cancer: results of a survey of 1072 patients. Breast Cancer Research and Treatment. 151(3): 679–686.

Hossain S., Beydoun M. A., Beydoun H. A., Chen X., Zonderman A. B. y Wood R. J. 2019. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Clinical Nutrition ESPEN. 30: 170–184.

Hossein-Nezhad A. y Holick M. F. 2013. Vitamin D for health: A global perspective. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd: 720–755.

Humayun Q., Iqbal R., Azam I., Khan A. H., Siddiqui A. R. y Baig-Ansari N. 2012. Development and validation of sunlight exposure measurement questionnaire (SEM-Q) for use in adult population residing in Pakistan. BMC Public Health. 12(1): 421.

Husson O., de Rooij B.H., Kieffer J., Oerlemans S., Mols F., Aaronson N.K., van der Graaf W.T. y van de Poll-Franse L.V. 2020. The EORTC QLQ-C30 summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the "real-world": Results from the population-based PROFILES registry. The oncologist. 25(4): e722-e732.

Imran M., Al-Wassia R., Alkhayyat S. S., Baig M. y Al-Saati B. A. 2019. Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia. Public Library of Science ONE. 14(7).

INEGI, 2022. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA INTERNACIONAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE). México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Recuperado de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANMAMA22.pdf

INEGI, 2023. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA INTERNACIONAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (19 DE OCTUBRE). México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Recuperado de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_CMAMA23.pdf

Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015. Cáncer de Mama. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. Recuperado de: https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-mama.

Jelinek G. A., Marck C. H., Weiland T. J., Pereira N., van der Meer D. M. y Hadgkiss E. J. 2015. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. BMC Neurology. 15(1): 132.

Jorde R., Sneve M., Figenschau Y., Svartberg J. y Waterloo K. 2008. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects:

Randomized double blind trial. Journal of Internal Medicine. 264(6): 599–609.

Karimi M. y Brazier J. 2016. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? PharmacoEconomics. 34(7): 645–649.

Kashyap D., Pal D., Sharma R., Garg V. K., Goel N., Koundal D., Zaguia A., Koundal S. y Belay A. 2022. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. BioMed Research International. 9605439.

Kerr D. C. R., Zava D. T., Piper W. T., Saturn S. R., Frei B. y Gombart A. F., 2015. Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. Psychiatry Research. 227(1): 46–51.

Khojah H. M. J., Ahmed S. A., Al-Thagfan S. S., Alahmadi Y. M. y Abdou Y. A. 2022. The Impact of Serum Levels of Vitamin D3 and Its Metabolites on the Prognosis and Disease Severity of COVID-19. Nutrients. 14(24).

Kiessling S., Beaulieu-Laroche L., Blum I. D., Landgraf D., Welsh D. K., Storch K. F., Labrecque N. y Cermakian N. 2017. Enhancing circadian clock function in cancer cells inhibits tumor growth. BMC Biology. 15(1): 13.

Kim Y. y Je, Y. 2014. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: A meta-analysis. British Journal of Cancer. 110(11): 2772–2784.

Kok D. E., van den Berg M. M. G. A., Posthuma L., van ’t Erve I., van Duijnhoven F. J. B., de Roos W. K., Grosfeld S., Los M., Sommeijer D. W., van Laarhoven H. W. M., Winkels R. M. y Kampman E. 2019. Changes in Circulating Levels of 25-hydroxyvitamin D3 in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Nutrition and Cancer. 71(5): 756–766.

Lansdowne A. T. G. y Provost S. C. 1998. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. Psychopharmacology. 135: 319–323.

Lemus N., Parrado R. y Quintana, G. 2014. Calidad de vida en el sistema de salud. Revista Colombiana de Reumatología. 21(1): 1–3.

Littman A. J., Tang M.-T. y Rossing M. A. 2010. Longitudinal study of recreational physical activity in breast cancer survivors. Journal of Cancer Survivorship. 4 (2): 119–127.

Lizán Tudela L., 2009. Health-related quality of life. Atencion Primaria 41 (7): 411–416.

Lohman T. G., Roche A. F. y Martorell R., 1988. Anthropometric standardization reference manual. Champaign IL: Human Kinetics Books.

Maffuz-Aziz A., Labastida-Almendaro S., Espejo-Fonseca A. y Rodríguez-Cuevas S. 2017. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cirugia y Cirujanos. 85(3): 201–207.

Maffuz-Aziz A., Labastida-Almendaro S., Sherwell-Cabello S., Ruvalcaba-Limón E., Domínguez-Reyes C. A., Tenorio-Torres J. A. y Rodríguez-Cuevas S. 2016. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Ginecología y Obstetricia de México. 84(8): 498–506.

McCarty D. E., Chesson A. L., Jain S. K. y Marino, A. A. 2014. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. Sleep Medicine Reviews. 18(4): 311–319.

Mendoza-Romo M.Á., Escalante-Pulido J.M., Martínez-Zúñiga R. y Ramírez-Arriola M.C. 2003.

Osteoporosis in Mexicans Older than 40 Years of Age. Peripheral Densitometric Determination. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 41(3): 193-202.

Miret C., Orive M., Sala M., García-Gutiérrez S., Sarasqueta C., Legarreta M.J., Redondo M., Rivero A., Castells X., Quintana J.M. y Garin, O. 2023. Reference values of EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, and EQ-5D-5L for women with non-metastatic breast cancer at diagnosis and 2 years after. Quality of Life Research. 32(4): 989-1003.

Mohamed R. F., Barakat D. B. S., Eid S., Kamal D. T. y Elnaggar, M. S. 2023. Low baseline vitamin D levels increase the risk of bone metastases among females with breast cancer − Hospital based cohort study. Cancer Epidemiology. 85: 102374.

Montagnese C., Porciello G., Vitale S., Palumbo E., Crispo A., Grimaldi M., Calabrese I., Pica R., Prete M., Falzone L., Libra M., Cubisino S., Poletto L., Martinuzzo V., Coluccia S., Esindi N., Nocerino F., Minopoli A., Grilli B., Fiorillo P. C., Cuomo M., Cavalcanti E., Thomas G., Cianniello D., Pinto M., De Laurentiis M., Pacilio C., Rinaldo M., D'aiuto M., Serraino D., Massarut S., Caggiari L., Evangelista C., Steffan A., Catalano F., Banna G. L., Scandurra G., Ferraù F., Rossello R., Antonelli G., Guerra G., Farina A., Messina F., Riccardi G., Gatti D., Jenkins D. J. A., Celentano E., Botti G. y Augustin L. S. A. 2021. Quality of life in women diagnosed with breast cancer after a 12-month treatment of lifestyle modifications. Nutrients. 13(1): 1–15.

Muñoz A. y Grant W. B. 2022. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. Nutrients. 14(7): 1448.

Nimitphong H., Park E. y Lee, M. J. 2020. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. Nutrition Research and Practice. 14(6): 553–567.

Oh E. Y., Ansell C., Nawaz H., Yang C. H., Wood P. A. y Hrushesky, W. J. M. 2010. Global breast cancer seasonality. Breast Cancer Research and Treatment. 123(1): 233–243.

OMS, 2023a. Marco de Aplicación de la Iniciativa Mundial contra el Cáncer de Mama: evaluación, fortalecimiento y expansión de los servicios de detección precoz y tratamiento del cáncer de mama. Resumen ejecutivo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240067134.

OMS, 2023b. Cáncer de mama. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Recuperado de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.

Piñeros M., Laversanne M., Barrios E., de Camargo Cancela M., de Vries E., Pardo C. y Bray, F. 2022. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. The Lancet Regional Health. 13: 100294.

Prieto-Alhambra D., Javaid M.K., Servitja S., Arden N.K., Martinez-García M., Diez-Perez A., Albanell J., Tusquets I. y Nogues, X. 2011. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. Breast cancer research and treatment. 125:869-878.

Quizán-Plata T. y Ortega-Vélez M.I. 2000. Diseño y validación de una herramienta para identificar riesgo dietario en mujeres adultas de bajo ingreso. Nutrición Clínica. 3: 128-135.

Rastelli A. L., Taylor M. E., Gao F., Armamento-Villareal R., Jamalabadi-Majidi S., Napoli N. y Ellis M. J. 2011. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms

(AIMSS): A phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Breast Cancer Research and Treatment. 129(1): 107–116.

Rosales-Aujang E., Muñoz-Enciso J.M. y Arias-Ulloa R. 2014. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su relación con factores de riesgo. Ginecologia y Obstetricia de Mexico. 82(4): 223-228.

Ruiz-Betancourt B.S., González-León M., Nájera N., Ceballos G., Ovalle O., López-Reyna J.C.B. y Nuñez-Torrez E.C. 2021. Cáncer de mama, el riesgo atribuible a diabetes tipo 2. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 59(2): 141-150.

Salud Sonora, 2021. Invita Salud Sonora a autoexploración para detección temprana de cáncer de mama. Sonora, México: Secretaría de Salud. Recuperado de: https://salud.sonora.gob.mx/informacion-de-interes/datos-abiertos.html?view=article&id=1322:invita-salud-sonora-a-autoexploracion-para-deteccion-temprana-de-cancer-de-mama-2&catid=16.

Sempos C. T., Heijboer A. C., Bikle D. D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P. M., DeLuca H. F., Jones G., Munns C. F., Bilezikian J. P., Giustina A. y Binkley, N. 2018. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. British Journal of Clinical Pharmacology. 84(10): 2194–2207.

Serrano Díaz N., Guío Mahecha E., González A., Plata Paredes L., Quintero Lesmes D. C. y Becerra Bayona S. 2017. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. Biosalud. 16(1): 67–79.

Shabangu N., Thebe T., Casey M., Wesselmann U. y Parker R. 2023. Chronic pain in female breast cancer survivors - prevalence, characteristics and contributing factors: a cross-sectional pilot study. BMC Women's Health. 23 (1): 613.

Shen J., Chrisman M., Wu X., Chow W. H. y Zhao H. 2019. Sleep duration and risk of cancer in the Mexican American Mano-a-Mano Cohort. Sleep Health. 5(1): 78–83.

Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. y Bray F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. A Cancer Journal for Clinicians. 71 (3): 209–249.

Tang H. Y., Ko W. S., Yan Y. H., Yu S. C. y Chiou Y. L. 2022. Relationship between serum 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and mental health in shift female nurses. Scientific Reports, 12 (1): 14583.

Tevis S.E., James T.A., Kuerer H.M., Pusic A.L., Yao K.A., Merlino J. y Dietz, J. 2018. Patient-reported outcomes for breast cancer. Annals of surgical oncology. 25(10): 2839-2845.

Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V. y Marashi S. M. 2019. The interplay between vitamin D and viral infections. Reviews in Medical Virology. 29(2): e2032.

Turpeinen U., Hohenthal U. y Stenman U.H. 2003. Determination of 25-hydroxyvitamin D in serum by HPLC and immunoassay. Clinical chemistry. 49(9): 1521-1524.

Unger-Saldaña K., Miranda A., Zarco-Espinosa G., Mainero-Ratchelous F., Bargallõ-Rocha E. y Lázaro-Leõn, J. 2015. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. Cancer. 121(13): 2198–2206.

Voutsadakis I. A. 2021. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review

and meta-analysis. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. 14(1): 16–26.

Wacker M. y Holick M. F. 2013. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermato-Endocrinology. 5(1): 51–108.

Ware J. E. y Sherbourne C. D. 1992. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. Medical Care. 30(6): 473–483.

Wu M., Wang J., Zhou W., Wang M., Hu C., Zhou M., Jiao K. y Li Z., 2024. Vitamin D inhibits tamoxifen-induced non-alcoholic fatty liver disease through a nonclassical estrogen receptor/liver X receptor pathway. Chemico-Biological Interactions, 389:110865.

Yao S., Kwan M. L., Ergas I. J., Roh J. M., Cheng T. Y. D., Hong C. C., McCann S. E., Tang L., Davis W., Liu S., Quesenberry C. P., Lee M. M., Ambrosone C. B. y Kushi L. H. 2017. Association of serum level of Vitamin D at diagnosis with breast cancer survival a case-cohort analysis in the pathways study. JAMA Oncology. 3(3): 351–357.

Zehnder D., Bland R., Williams M. C., Mcninch R. W., Howie A. J., Stewart P. M. y Hewison M. 2001. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1α-Hydroxylase. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(2): 888-894.

Zerwekh J. E. 2008. Blood biomarkers of vitamin D status. American Journal of Clinical Nutrition. 87(suppl): 1087S-1091S.

Zhu C., Zhang Y., Wang T., Lin Y., Yu J., Xia Q., Zhu P. y Zhu D. 2020. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. Brain and Behavior. 10(11): e01760.

Zolfaghary F., MashaghiTabari R., Dezhman M., Bijani A., Kheirkha F. y Adib-Rad H. 2023. Predictors of quality of life and mental health in breast cancer survivors in Northern Iran. *BMC* Women's Health. 23(1): 378.